

Die Hirnfunktion bei Kindern mit zystischer Fibrose: elektroenzephalographische, echoenzephalographische und psychologische Untersuchungen

Von

J. HEIN, K. D. WAGNER, E. ROHMANN, H. U. GÜLZOW, D. SCHWEBKE,
D. HOBUSCH

Kinderklinik des Bereiches Medizin der Wilhelm-Pieck-Universität Rostock

Eingegangen am 29. Januar 1980

Es wurden elektroenzephalographische und echoenzephalographische Untersuchungen bei 36 Patienten mit zystischer Fibrose durchgeführt. Pathologische oder Grenzbefunde waren nicht häufiger als in der Normalbevölkerung. Korrelationen zum Alter der Patienten oder Schweregrad der Erkrankung waren nicht nachweisbar.

21 von den 36 Patienten, die älter als 4 Jahre alt waren, wurden zu psychologischen Untersuchungen herangezogen. Die frühkindliche Entwicklung verlief altersgerecht, Verhaltensauffälligkeiten waren nicht gehäuft. Die intellektuelle Leistungsfähigkeit entsprach der Norm, die guten Schulzensuren trotz Schulausfall lassen auf eine sehr gute Schulanpassung schließen.

Unsere Untersuchungsergebnisse sprechen gegen eine Organmanifestation der zystischen Fibrose am Gehirn.

Die zystische Fibrose (CF) ist eine genetisch determinierte Erkrankung, die alle exokrinen Drüsen betrifft. Klinisch imponieren besonders chronische pulmonale Veränderungen und eine Verdauungsinsuffizienz. Aus Malabsorption und Hypoxie könnten sich Folgen für die Funktion anderer lebenswichtiger Organe ergeben. Jedoch wären auch primäre Auswirkungen einer Stoffwechselabnormität am Gehirn denkbar.

Wir versuchten mit Hilfe elektroenzephalographischer, echoenzephalographischer und psychologischer Untersuchungen eventuelle Störungen

der Hirnfunktion zu erfassen. Bisher vorliegende elektroenzephalographische und psychologische Untersuchungen sprechen sowohl für eine spezielle Hirnbeteiligung bei CF als auch dagegen [1, 5, 6, 7, 8, 9, 19, 22, 26]. Ergebnisse der Echoenzephalographie bei Patienten mit CF waren bisher nicht bekannt.

Fragen nach einer eventuellen zerebralen Manifestation gewinnen an Bedeutung mit steigender Lebenserwartung, die zurückzuführen ist auf Verbesserung der symptomatischen Therapie und Früherfassung [10, 15, 20].

KRANKENGUT UND METHODEN

Bei 36 Patienten im Alter von 8 Monaten bis zu 19 Jahren wurden elektroenzephalographische (EEG) und echoenzephalographische (Echo) Untersuchungen durchgeführt. Es handelte sich um 17 Knaben und 19 Mädchen. Das Alter lag bei der Hälfte unserer Patienten unter 6 Jahren, 10 Kinder waren über 10 Jahre alt.

Es wurde eine Aufteilung nach Schweregrad der Erkrankung entsprechend einem Schema von Shwachman und Kulezkyki vorgenommen [17]. Die Untersuchungen erfolgten nicht während akuter Krankheitsphasen. Als pathologische EEG-Befunde wurden Spitzenpotentiale, Herdbefunde, Allgemeinveränderungen gewertet. Grenzbefunde lagen vor bei instabilen Abweichungen von der altersphysiologischen Grundaktivität.

Im Echoenzephalogramm wurden Weiten des 3. Ventrikels von 6 mm und Werte des Seitenventrikelindex von 0,28 bis 0,32 als Grenzbefund angesehen, Werte darüber galten als pathologisch.

Für die psychologischen Untersuchungen wurden alle Kinder über 4 Jahre herangezogen, von diesen 21 Patienten waren 12 Knaben und 9 Mädchen. Im Schulalter befanden sich 12 Patienten. Es wurden standardisierte Interviews durchgeführt, die sich auf die frühkindliche Entwicklung und Verhaltensbesonderheiten bezogen. Die intellektuelle Leistungsfähigkeit wurde geprüft. Die Schulensuren wurden ausgewertet und in T-Werten standardisiert [25].

ERGEBNISSE

Im Elektroenzephalogramm (EEG) fanden wir folgende Befunde:

Normaler Befund:	28
Grenzbefund:	6 (16,7%)
Pathologischer Befund:	2 (5,6%)

Die Echoenzephalogramme (Echo) wurden wie folgt bewertet:

Normaler Befund:	26
Grenzbefund:	8 (22,2%)
Pathologischer Befund:	2 (5,6%)

Eine Korrelation zwischen auffälligen EEG-Befunden und Echo-Befunden ergibt sich insofern, als bei 6 Grenzbefunden im EEG gleichzeitig im Echo viermal Grenzbefunde und zweimal normale Befunde nachweisbar waren.

Von den beiden Patienten mit pathologischem EEG-Befund, einem siebenjährigen Knaben mit einem Herdbefund und einem sechzehnjährigen Jugendlichen mit Spitzenpotentialen rechts okzipital, zeigte lediglich der erste im Echo einen Grenzbefund. Zerebrale Krampfanfälle oder neurologische Ausfälle wurden bei beiden nicht beobachtet.

Pathologische und Grenzbefunde waren nicht häufiger bei schwerem Krankheitsverlauf, sie nahmen auch nicht zu mit steigendem Alter der Patienten (Tab. I).

Die frühkindliche Entwicklung unserer Patienten verlief im ganzen gesehen altersgerecht. Die motorische Entwicklung entsprach dem Lebensalter mit leichter Tendenz zur Verfrühung. In der Sprachentwicklung ergab sich eine etwa gleiche Verteilung verfrühter und verspäteter Entwicklung. Die Sauberkeitsgewöhnung erfolgte altersgerecht (Tab. II). Die Messung der intellektuellen Leistungsfähigkeit erfolgte mit dem Verfahren nach Kramer [11]. Der durchschnittliche IQ betrug 99.76. Einen IQ unter 90 wiesen 3 Kinder auf, dabei gab es

TABELLE I

Korrelation zwischen Schweregrad und Verteilung der EEG und Echobefunde bei 36 Kindern mit CF

	I (n = 6)		II (n = 14)	III (n = 11)	IV (n = 5)
EEG	N	5	12	8	3
	GB	1	1	2	2
	P	—	1	1	—
Echo	N	3	12	7	4
	GB	3	1	3	1
	P	—	1	1	—

N = normal

GB = Grenzbefund

P = pathologisch

I–IV Schweregrad nach Kulczycki und Schwachman

I = sehr gut

II = gut

III = mäßig

IV = schlecht

TABELLE II

Ergebnisse der psychologischen Untersuchungen

	Frühkindliche Entwicklung (21 Kinder)			Intellektuelle Entwicklung (21 Kinder)	Schulische Leistungsfähigkeit (12 Kinder)
	Laufen	Sprechen	Sauberkeit		
Verfrüht	5	5	2	2	3
Altersgerecht	13	10	16	16	6
Verzögert	3	6	3	3	3

keinen Verdacht auf Schwachsinn. Bei 2 Kindern lag der IQ über 100. Der Durchschnittswert wurde also zehnmal über- und zehnmal unterschritten, sowie einmal erreicht.

Ebenso wie für die intellektuelle Leistungsfähigkeit ließ sich auch für die schulische Leistungsfähigkeit eine durchschnittliche Verteilung erkennen. Drei Schüler zeigten überdurchschnittliche Schulleistungen (T-Wert über 60), ein Schüler bot einen T-Wert unter 40, dazuzurechnen ist ein Hilfs-

schüler ohne das Vorliegen eines Schwachsinn. Die Tendenz zur guten Schulleistung zeigte sich im Gesamtdurchschnittswert von 53.9 und darin, daß nur 3 Kinder den Mittelwert 50 unterschritten.

Für eine gute Schulanpassung spricht auch die Bewertung der Verhaltenszensuren (Gesamtverhalten der 11 Normalschüler fünfmal sehr gut und sechsmal gut; Betragen sechsmal Note sehr gut, viermal gut und einmal befriedigend). Bemerkenswert

ist, daß die guten Leistungs- und Verhaltensnoten trotz der häufigen Unterrichtsausfälle erreicht wurden. Unsere 11 Patienten hatten in insgesamt 45 Schuljahren 4466 Tage gefehlt (d. h. durchschnittlich 37 Schultage je Klasse bzw. ein Sechstel des gesamten Unterrichts).

Eine vorwiegend depressive Stimmungslage der an CF erkrankten Kinder trat in unserem Krankengut nicht in Erscheinung. Die Hälfte der Kinder wird eher fröhlich und ausgeglichen eingeschätzt. Auch der ausgesprochen gute Kontakt zu den Altersgefährten spricht für eine mehr extrovertierte Haltung. Die Zahl und Intensität der von den Eltern angegebenen Verhaltensauffälligkeiten sowie Ängstlichkeit übersteigt nicht wesentlich die gesunder Kinder.

Bei unserem Krankengut wurden Enuresis nocturna nach dem 3. Lebensjahr in einem Fall, dreimal gelegentliches Bettnässen und Schlafstörungen nur bei 4 Kindern angegeben.

Korreliert man die EEG-Befunde mit den psychologischen Untersuchungsergebnissen, so lassen sich bei den Schulkindern Beziehungen zum Auffälligkeitsgrad des Hirnstrombildes erkennen. Bei den beiden Kindern mit pathologischem EEG weisen die IQ von 0,85 und 0,81 auf eine deutlich verzögerte Entwicklung ohne gesicherte Annahme eines Schwachsinnshin. Auch die Durchschnittszensuren lagen bei einem Kind unter 3,0, bei dem anderen wurde eine Einschulung in die Sonderschule notwendig.

Bei den Kindern mit Grenzbefunden im EEG zeigten sich sowohl in der

intellektuellen als auch in der schulischen Entwicklung keine auffälligen Minderungen. Alle Kinder wiesen einen IQ über 0,95 auf und lagen damit im Bereich durchschnittlicher und guter Entwicklung, ein Kind hatte einen IQ über 1,10 (durchschnittlicher IQ der Kinder mit EEG-Grenzbefunden 1,02). Die Schulleistungen dieser Kinder lag im Bereich von 1,00 bis 2,16 (TW 51—75), was auf überdurchschnittlich gute Zensuren hinweist (durchschnittliche Schulzensur der Kinder mit EEG-Grenzbefunden 1,61, TW 62,3).

Bei der Gesamtzahl der an CF erkrankten Kinder kann auf die leicht über dem Durchschnitt liegende intellektuelle Leistungsfähigkeit und die überdurchschnittlich guten Schulleistungen verwiesen werden. Dies wird bei den 2 Kindern mit pathologischen EEG-Befunden durch ihre Koppelung mit stark unterdurchschnittlicher psychischer und schulischer Leistungsfähigkeit nachdrücklich unterstrichen. Wenn man die Ursache der Intelligenzminderung dieser beiden Kinder nicht im Zusammenhang mit der Grundkrankheit sieht, wäre die durchschnittliche Leistungsfähigkeit aller untersuchten Kinder noch etwas höher einzustufen.

DISKUSSION

In unserem Krankengut betrug die Häufigkeit pathologischer EEG- und Echo-Befunde 5,6%, Grenzbefunde lagen in 16,7% bzw. 22,2% der Fälle vor. Eine etwa gleich hohe Rate auf-

fälliger Hirnstrombilder [4%] gaben Spock und Wilson 1964 für ihr Krankengut an [19]. Dagegen fanden Wässer u. Mitarb. 1972 in 28,6% pathologische EEG-Befunde [26]. Besonders auffällig ist die Häufigkeit von 50–80%, die Grützner und Geletneky bzw. Bohn u. Mitarb. bei ihrem Krankengut feststellen [1, 8]. Allerdings erfolgte die Auswahl der Patienten nach anderen Gesichtspunkten, es handelte sich um Erwachsene mit Symptomen der CF bzw. mit erhöhten Schweißelektrolytwerten, außerdem um Familien, in denen ein Kind an CF verstorben war, sowie um Familien, bei denen klinisch der Verdacht auf CF geäußert wurde. Obwohl ein Vergleich der Inzidenzangaben demnach nicht möglich ist, überrascht doch die hohe Anzahl krankhafter Befunde im EEG, die Grützner und Geletneky angeben [8]. Die daraus abgeleitete Beziehung zwischen CF und abnormen EEG-Befunden erscheint nach unseren Ergebnissen nicht wahrscheinlich. Der bei unserem Krankengut gefundene Prozentsatz abnormer EEG-Befunde entspricht den Häufigkeitsangaben von 10–15% für nicht ausgewählte Bevölkerungsgruppen [3, 4].

Auch die während der psychologischen Untersuchungen erhobenen Daten zur frühkindlichen und intellektuellen Entwicklung lassen auf einen altersgerechten Entwicklungsablauf schließen. Spock und Stedman fanden in ihrer Patientengruppe einen durchschnittlichen IQ von 104 [18], Kulczycki u. Mitarb. sowie Boyle u. Mitarb. sogar einen IQ von 110 [2, 12]. Unsere Beobachtungen sprechen

nicht für eine derartige überdurchschnittliche Intelligenz bei Kindern mit CF, dies bestätigen auch Untersuchungen von Falkman [6, 23]. Jedoch ist an unserem Krankengut eine besonders gute Schulanpassung festzustellen, wie sie ähnlich auch bei Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen wie Hämophilie und kongenitalen Vitien zu beobachten ist [24]. Diese gute Schulanpassung führt zu guten unterrichtlichen Leistungen. Offenbar werden so die mit der Krankheit verbundenen Einschränkungen im Sozialbezug (häufiges Fehlen, Ausschluß von gemeinsamen Veranstaltungen, vom Sport u. ä.) kompensiert.

Verhaltensauffälligkeiten traten bei unseren Patienten nicht gehäuft auf. Während Enuresis und Schlafstörungen in unserem Krankengut nur in Einzelfällen angegeben wurden, fanden Falkman in 30% [6] und McCollum u. Gibson sogar in 44% bzw. 59% ihres Krankengutes derartige Symptome [14]. Seltener als Spock u. Mitarb. sowie Tropauer u. Mitarb. beobachteten wir auch Ängstlichkeit, sowie eine vorwiegend depressive Stimmungslage, wie sie von Lawler u. a. beschrieben wird [13, 18, 22].

Eine Beeinträchtigung der Hirnfunktion bei CF wäre denkbar als Folge schwerer pulmonaler Veränderungen. Da diese Veränderungen sich aber relativ langsam entwickeln, kommt es erst sehr spät (im Finalstadium) zu Hypoxie und Hyperkapnie. Auswirkungen auf das EEG können bei Hypoxie oder Hyperkapnie erst bei Sauerstoffsättigungen unter

60% oder $p\text{CO}_2$ -Werten über 60 Torr erwartet werden [21]. Außerdem setzt die Entwicklung schwerer pulmonaler Veränderungen meistens erst ein, nachdem der Differenzierungsprozeß des Gehirns abgeschlossen ist. Durch das Echo erfaßbare Störungen sind demnach nicht zu erwarten [16]. Auch die gestörte Resorption von Eiweißen, Kohlehydraten, Fetten, Spurenelementen und Vitaminen könnte sich auf die Hirnfunktion auswirken. Jedoch waren bei CF-Kindern mit Malnutrition nicht vermehrt abnorme Befunde festzustellen [5]. Wenn ein Stoffwechseldefekt bei CF zu einer Hirnbeteiligung führen würde, wären auch bei den Überträgern gehäuft abnorme EEG-Befunde zu erwarten. Dafür fanden Wässer u. Mitarb. keinen Anhalt [26].

In unserem Krankengut fanden wir keine sichere Korrelation zwischen abnormen Befunden und Alter der Patienten bzw. Schweregrad der Erkrankung, wobei durch die geringe Anzahl der Patienten eine Einschränkung gegeben ist. Es ergibt sich kein sicherer Hinweis dafür, daß eine Manifestation der CF am Gehirn mit höherem Lebensalter eintritt bzw. erfaßbar wird.

LITERATUR

1. BOHN, H., KOCH, E., RICK, W., VON KÜGELGEN, B., GRÜTZNER, A., GUMBEL, W., JESCH, W.: Über die Erwachsenen-Mukoviszidose. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 1384 (1961).
2. BOYLE, I. R., DiSANT'AGNESE, P. A., SACK, S., MILLICAN, F., KULCZYCKI, L.: Emotional adjustment of adolescents and J. *Pediat.* **88**, 318 (1976).
3. DOBER, B.: EEG-Befunde bei Verhaltensauffälligkeiten im Kindesalter. *Psychiat. Neurol. med. Psychol.* **18**, 405 (1966).
4. EEG-OLOFSON, O., PETERSÉN, J., SELLDÉN, U.: The development of the electroencephalogram in normal children from the age 1 through 15 years. Paroxysmal activity. *Neuropädiatrie* **2**, 375 (1971).
5. ELLIS, C. E., HILL, D. E.: Growth, intelligence, and school performance in children with cystic fibrosis who have had an episode of malnutrition during infancy. *J. Pediat.* **87**, 565 (1975).
6. FALKMAN, C.: Cystic fibrosis — a psychological study of 52 children and their families. *Acta paediat. scand. Suppl.* 269 (1977).
7. GAYTON, W. F., FRIEDMAN, S. B.: Psychosocial aspects of cystic fibrosis. *Amer. J. Dis. Child.* **126**, 856 (1973).
8. GRÜTZNER, A., GELETNEKY, C. L.: EEG-Befunde bei Erwachsenen-Mukoviszidose. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **161**, 6 (1961).
9. HEIN, J. E., ROHMANN, H., ÜLZOW, U., HOBUSCH, D.: Elektroenzephalographische und echoenzephalographische Untersuchungen bei Kindern mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose). *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **34**, 946 (1979).
10. HUANG, N. N., MACRI, C. N., GIRONE, J., SPROUL, A.: Survival of patients with cystic fibrosis. *Amer. J. Dis. Child.* **120**, 289 (1970).
11. KRAMER, J. Intelligenztest. 2. Aufl. St. Antonien, Solothurn 1959.
12. KULCZYCKI, L. L., ROBINSON, M. E., BERG, C. M.: Somatic and psychosocial factors relative to management of patients with cystic fibrosis. *Clin. Proc. Child. Hosp. (Wash.)* **25**, 320 (1969).
13. LAWLER, R. H., NAKIELNY, W., WRIGHT, N. A.: Psychological implications of cystic fibrosis. *Canad. med. Ass. J.* **94**, 1043 (1966).
14. MCCOLLUM, A. T., GIBSON, L. E.: Family adaptation to the child with cystic fibrosis. *J. Pediat.* **77**, 571 (1970).
15. ÖRENSTEIN, D. M., BOAT, T. F., STERN, R. C., TUCKER, A. S., CHARNOCK, E. L., MATTHEWS, L. W., DOERSHUK, C. F.: The effect of early diagnosis and treatment in cystic fibrosis. *Amer. J. Dis. Child.* **131**, 973 (1977).
16. ROHMANN, E., SCHWEBKE, D., PLATH, C.: Echoenzephalographische Longitudinalstudie über das Verhalten des Ventrikels. *Kinderärztl. Prax.* **44**, 7 (1976).
17. SHWACHMAN, H., REDMOND, A., KHAW, K.-T.: Studies in cystic fibrosis.

- Report of 130 patients diagnosed under 3 months of age over a 20 year period. *Pediatrics* **46**, 335 (1970).
18. SPOCK, A., STEDMAN, D. J.: Psychological characteristics of children with cystic fibrosis. *N. C. med. J.* **27**, 426 (1966).
 19. SPOCK, A., WILSON, W. P.: Electroencephalograms of patients with cystic fibrosis. *Amer. J. Dis. Child.* **108**, 144 (1964).
 20. STERN, R. C., BOAT, T. F., DOERSHUK, C. F., TUCKER, A. S., PRIMIANO, F., MATTHEWS, L. W.: Course of cystic fibrosis in 95 patients. *J. Pediat.* **89**, 406 (1976).
 21. SWANSON, A. G., STAVNEY, L. S., PLUM, F.: Effects of blood pH and carbon dioxide on cerebral electrical activity. *Neurology* **8**, 787 (1958).
 22. TROPAUER, A., FRANZ, M. N., DILGARD, V. W.: Psychological aspects of the care of children with cystic fibrosis. *Amer. J. Dis. Child.* **119**, 424 (1970).
 23. WAGNER, K. D., HEIN, J.: Psycho-soziale Probleme der Mukoviszidose (zystische Fibrose). *Kinderärztl. Prax.* **10**, 465 (1976).
 24. WAGNER, K. D., WULFF, E.: Entwicklungsprobleme bei Schulkindern mit Hämophilie. *Kinderärztl. Prax.* **42**, 289 (1974).
 25. WAGNER, K. D.: Schulschwierigkeiten in der Beratungspraxis. 2. Aufl. J. Ambrosius Barth Verl., Leipzig. 1977.
 26. WÄSSER, ST., DEGEN, R., SCHÖNE, D.: Das Hirnstrombild bei Mukoviszidose. *Dtsch. Gesundh.-Wesen* **27**, 1987 (1972).

Dr. med. J. HEIN
 Kinderklinik der Wilhelm-Pieck-
 Universität
 Rembrandtstraße 16/17
 DDR-25 Rostock