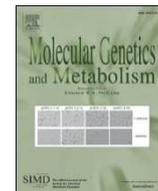


Inhaltsliste verfügbar unter [ScienceDirect](#)

Molecular Genetics and Metabolism

Website der Zeitschrift: www.elsevier.com/locate/ymgme

Konsensusempfehlungen zur klinischen Behandlung der Pantothenatkinase-assoziierten Neurodegeneration (PKAN)¹

Penelope Hogarth ^{a,b}, Manju A. Kurian ^c, Allison Gregory ^a, Barbara Csányi ^e, Tamara Zagustin ^d, Tomasz Kmiec ^e, Patricia Wood ^f, Angelika Klucken ^g, Natale Scalise ^h, Francesca Sofia ⁱ, Thomas Klopstock ^{j,k,l}, Giovanna Zorzi ^m, Nardo Nardocci ^m, Susan J. Hayflick ^{a,b,*}

^a Department of Molecular & Medical Genetics, Oregon Health & Science University, Portland, USA

^b Department of Neurology, Oregon Health & Science University, Portland, USA

^c Molecular Neurosciences, Developmental Neurosciences Programme, UCL Institute of Child Health, London, UK

^d Department of Physiatry, Children's Healthcare of Atlanta, GA, USA

^e Abteilung für Kinderneurologie, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", Warschau, Polen

^f NBIA Disorders Association, El Cajon, CA, USA

^g Hoffnungsbaum e.V., Velbert, Deutschland

^h AISNAF – Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative Da Accumulo Di Ferro, Rossano, Italien

ⁱ Science Compass, Mailand, Italien

^j Neurologische Klinik, Friedrich-Baur-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland

^k Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), München, Deutschland

^l Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland

^m Abteilung für pädiatrische Neurowissenschaft, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico C. Besta, Mailand, Italien

1. Einführung

Die Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration (PKAN, ehemals Hallervorden–Spatz-Syndrom, OMIM #234200) ist die häufigste Form der Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn (NBIA - Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation). Sie kommt mit einer geschätzten Häufigkeit von 1 bis 3:1.000.000 vor [1] und macht etwa die Hälfte aller NBIA-Erkrankungen aus [2]. Wie bei den meisten seltenen Erkrankungen gibt es nur begrenzt erfahrungsbasierte Empfehlungen für die klinische Behandlung der PKAN; oft wird stattdessen auf vereinzelte Erfahrungen, Fallberichte und Studien an kleinen Patientengruppen zurückgegriffen. Obwohl es insgesamt nur wenige PKAN-Patienten gibt, die geografisch außerdem weit verstreut leben, haben klinische Fachärzte mit einschlägiger Erfahrung doch Einschätzungen und Fachkenntnisse zur optimalen Behandlung dieser Patienten entwickelt. Außerdem steuern die betroffenen Patienten selbst und ihre Familienmitglieder wichtige persönliche Erfahrungen bei, die ihren individuellen Bedürfnissen entsprechen. In diesem Artikel haben wir professionelles Fachwissen, Erfahrungen von Laien und veröffentlichte Studienergebnisse zu einer Konsensrichtlinie zusammengefasst. Diese Richtlinie fasst zusammen, was wir derzeit für die besten Maßnahmen und therapeutischen Ansätze für die Versorgung von Patienten mit PKAN und deren Familien halten.

2. Methodik

Diese Richtlinie spiegelt vor allem die übereinstimmenden Einschätzungen klinisch tätiger PKAN-Experten wider. Außerdem wurden von Fachleuten geprüfte Artikel gesucht, überprüft und deren Schlussfolgerungen, soweit zutreffend, in diesen Artikel eingearbeitet. Das Portal für medizinische Veröffentlichungen PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) wurde von Januar bis Februar 2016 unter Verwendung folgender Suchbegriffe durchsucht: 'PKAN', 'Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration', 'HSS', 'Hallervorden-Spatz-Syndrom', 'NBIA' und 'Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn'. Eingeschränkt berücksichtigt wurden Veröffentlichungen, die zusammengefasste Angaben zu verschiedenen NBIA-Erkrankungen verwendeten oder bei denen eine PKAN-Diagnose aufgrund der vorliegenden Informationen nicht bestätigt werden konnte.

Es wurde zunächst eine Entwurfsfassung für die Richtlinie erarbeitet und zur Überprüfung in vier Phasen eingereicht (anerkanntes Verfahren gemäß OHSU IRB nach Protokoll e8165). Die erste Überprüfung erfolgte durch eine internationale Gruppe von klinischen Fachärzten, alle mit über zehn Jahren Erfahrung in der Behandlung von PKAN. Basierend auf deren Empfehlungen wurden Änderungen vorgenommen und eine zweite Überprüfungsphase durch Verantwortliche internationaler Patientenvertretungen eingeleitet. Nach der Einarbeitung weiterer Änderungen wurde Patienten mit PKAN und deren Familienmitgliedern aus neun betroffenen Familien ein Entwurf vorgelegt, zu dem sie weitere Kommentare abgaben. Schließlich wurde zu einer abschließenden Prüfung und Kommentierung über die NBIAcure.org-Website ein offener Aufruf an die Gemeinschaft der NBIA-Betroffenen gerichtet.

2.1. Rolle des Sponsors

Verantwortliche und Mitglieder der gemeinnützigen Patientenselbsthilfeorganisationen, die diese Arbeit finanziell unterstützt haben, haben zwar das Manuskript geprüft und bearbeitet, hatten ansonsten jedoch keinerlei Einfluss auf die Arbeit.

Bibliographischer Hinweis zur Originalquelle: P. Hogarth, et al., Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN), Mol. Genet. Metab. (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.004>

*Korrespondierender Autor bei: Molecular & Medical Genetics, mailcode L103, Oregon Health & Science University, Portland, OR 97239, USA.

¹ Übersetzung aus der englischen Sprache durch das Übersetzungsbüro medax - Medizinischer Sprachendienst (Olching) für: Hoffnungsbaum e.V. Verein zur Förderung der Erforschung und Behandlung von NBIA (vormals: Hallervorden-Spatz-Syndrom). Diese Übersetzung wurde aus Mitteln der „GKV-Gemeinschaftsförderung Selbsthilfe auf Bundesebene“ finanziert. Wir bedanken uns für die freundliche Unterstützung. Der deutsche Text ist in möglichst allgemeinverständlicher Sprache gehalten und enthält zu diesem Zweck einige ergänzende Worterklärungen.

3. Diagnose und Anfangsbehandlung

Die Diagnose einer PKAN erfolgt in der Regel ausgehend von einem klinischen Verdacht und den Ergebnissen von MRT-Untersuchungen. Oft deuten schon die klinischen Merkmale darauf hin, und die Diagnose wird stark vermutet, wenn sich im MRT die typischen Muster im Gehirn zeigen. Seit der Entdeckung des *PANK2-Gens* [3] hat sich das Spektrum der Erscheinungsbilder der PKAN ausgeweitet, und damit auch die Bandbreite der Merkmale, mit denen sie sich zeigt. Verbessertes Zugang zu frühzeitigen bildgebenden Gehirn-Untersuchungen wie MRT-Techniken, die auf Eisenablagerungen im Gehirn ansprechen, sowie zu genetischen Diagnoseverfahren wie der Exomsequenzierung (Analyse aller Genabschnitte, in denen die Erbinformationen für Proteine enthalten ist) kann bei Patienten mit frühen klinischen Krankheitsanzeichen die Zeit bis zur Diagnosestellung erheblich verkürzen.

3.1. Klassische PKAN: Erkennungsmerkmale

Als klassische PKAN ist die Gruppe von Patienten definiert, bei denen die Erkrankung bereits in einem sehr frühen Lebensalter einsetzt und am schnellsten fortschreitet. Normalerweise verläuft eine klassische PKAN relativ einheitlich. Eine klassische PKAN setzt bei 90 % der Patienten vor dem 6. Lebensjahr ein (Altersbereich: 6 Monate bis 12 Jahre, Durchschnittsalter: 3 Jahre, 4 Monate) [2]. Die Haupterkennungsmerkmale sind eine Dystonie (unwillkürliche Muskelverkrampfungen) und Spastik in den Gliedmaßen sowie Ungeschicklichkeit mit häufigem Hinfallen. Eine Retinopathie (Netzhauterkrankung) ist zwar häufig, klinisch relevante Sehprobleme treten aber in der Regel erst deutlich nach den neurologischen Anzeichen auf. Eine Vorgeschichte mit Entwicklungsverzögerungen, ADHS oder Zehenspitzengang ist ebenfalls häufig.

3.2. Atypische PKAN: Erkennungsmerkmale

Der Begriff „atypische PKAN“ umfasst alle nicht-klassischen Erscheinungsformen der PKAN. Das Spektrum der atypischen PKAN ist breit gefächert und umfasst eine kontinuierliche Reihe verschiedener Ausprägungen, die von der klassischen Erkrankung abweichen. Die Krankheit setzt in der späteren Kindheit, Jugend oder im Erwachsenenalter ein (Altersbereich: 1-28 Jahre, Durchschnittsalter: 13 Jahre, 8 Monate) [2,4], und sie schreitet langsamer voran. Die atypische PKAN manifestiert sich oft durch neuropsychiatrische Anzeichen oder Sprechstörungen, später dann durch die Entwicklung von Dystonie oder Parkinson-Symptomen, teilweise mit einem vorausgehenden Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS). Eine aktionsbedingte Dystonie der Kiefermuskulatur beim Essen oder Sprechen ist ein ungewöhnliches klinisches Symptom, bei dem stets die Diagnose einer PKAN in Betracht gezogen werden sollte. Ebenso tritt ein Opisthotonus (krampfartige Überstreckung nach hinten) des Rumpfes sowohl bei der klassischen als auch bei der atypischen Erkrankung häufig auf und spricht in hohem Maße für das Vorliegen einer PKAN.

3.3. MRT zur Diagnosestellung

Patienten, bei denen aufgrund der klinischen Merkmale der Verdacht einer PKAN besteht, sollten sich einer MRT-Untersuchung (Magnetresonanztomographie) des Gehirns mit einer auf Eisenablagerung ansprechenden Technik wie SWI, GRE, T2* als erste diagnostische Maßnahme unterziehen, um die typischen Veränderungen nachzuweisen [2]. Die Auffälligkeit im MRT, das sogenannte „Tigerauge“-Zeichen, wird im T₂-gewichteten MRT beobachtet und besteht aus einem dunklen Hof (Hypointensität), im Globus pallidus, der einen hellen Fleck (Hyperintensität) umgibt (Abb. 1) [5]. Dieses Muster findet man bei der klassischen und der atypischen Form der Erkrankung, obwohl dieses Zeichen gelegentlich bei Patienten mit PKAN fehlt [6–8]. MRT-Veränderungen sind bei Verwendung einer auf Eisenablagerungen ansprechenden Technik normalerweise im Alter von 3 bis 4 Jahren sichtbar (bei der klassischen Form der Erkrankung), können aber bereits viel früher vorliegen. Sobald eindeutige neurologische Symptome bestehen, zeigt auch das MRT des Gehirns fast immer die typischen Veränderungen. Wenn das MRT des Gehirns bei einem Patienten, bei dem der dringende Verdacht auf eine PKAN besteht, nicht eindeutig ausfällt, ist eine genetische Untersuchung angezeigt.

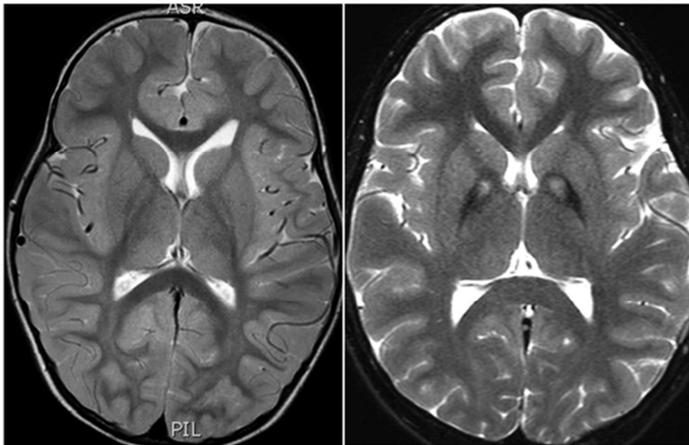


Abb. 1. Typische MRT-Veränderungen im Gehirn bei PKAN. (links) Normales Gehirn: T₂-gewichteter Axialschnitt mit normalem Signal im Globus pallidus, (rechts) PKAN-typisches Gehirn mit hyperintensem Signalbereich im Zentrum, umgeben von einem hypointensen Signalbereich im Globus pallidus.

3.4. Genetische Untersuchung

Bei Verdacht auf eine PKAN wird eine genetische Untersuchung zur Bestätigung der Diagnose empfohlen. Für eine vollständige Untersuchung sind eine Sequenzierung (Analyse des genetischen Bauplans) des bei PKAN veränderten *PANK2*-Gens sowie Untersuchungen auf Deletionen/Duplikationen (Lücken oder Dopplungen im genetischen Bauplan) notwendig. Diese genetischen Informationen sind wichtig, um eine Prognose zu stellen, erleichtern die Pränatal- oder Präimplantationsdiagnostik bei künftigen Schwangerschaften und helfen, weitere Träger des Gens in der Familie zu identifizieren. Auf klinische Gentests spezialisierte Labore findet man weltweit mit Hilfe von Fachärzten für Humangenetik oder Neurologie. Inzwischen sind in ausgewählten Laboren genetische NBIA-Gen-Panels (Testsets) verfügbar und können in manchen Fällen eine effizientere und kostengünstigere Diagnosemöglichkeit sein. Bei Patienten, bei denen kein Gentest möglich ist, lässt sich eine relativ verlässliche Diagnose oft stellen, wenn typische Veränderungen im klinischen Erscheinungsbild und in der Bildgebung dokumentiert sind. In Fällen, in denen nur eine *PANK2*-Mutation nachgewiesen wurde, können Experten die Stellung einer verlässlichen Diagnose mit Hilfe von klinischen und MRT-Ergebnissen unterstützen.

3.5. Weitere Behandlungsempfehlungen zum Diagnosezeitpunkt

- Neurologie - Der Beginn der medizinischen Versorgung in der Neurologie ist wichtig, um die Ausgangssituation des jeweiligen Patienten zum Diagnosezeitpunkt festzuhalten und dadurch bei Bedarf folgende Behandlungsmaßnahmen zu erleichtern, zum Beispiel die Einleitung einer medikamentösen Therapie sowie einer physiotherapeutischen oder anderer Behandlungen. Da die Krankheit fortschreitet, ist ein gutes Verhältnis mit offener Kommunikation zwischen dem Neurologen und der Familie von zentraler Bedeutung. Ein Kinderneurologe ist ein geeigneter Ansprechpartner bei Kindern; ein Neurologe für Bewegungsstörungen ist eine gute Wahl für die Behandlung von Erwachsenen und teilweise auch älteren Kindern mit PKAN. Eine begleitende Betreuung durch einen Reha-Mediziner ist optimal in Ländern, in denen es dafür ausgebildete Fachkräfte gibt.
- Augenheilkunde - eine klinische Augenuntersuchung zur Einschätzung der Sehfunktion wird empfohlen, da eine Retinopathie häufig vorkommt, vor allem bei Kindern mit klassischer PKAN. Eine Elektroretinographie (ERG) ist bei den meisten Patienten als Anhaltspunkt für die klinische Behandlung nicht notwendig.

- MRT des Gehirns - Wenn eine PKAN-Diagnose anhand der Ergebnisse des Gentests (z. B. einer Exomsequenzierung) und vor Durchführung einer MRT-Untersuchung des Gehirns gesichert wurde, empfehlen wir die Durchführung einer MRT-Untersuchung des Gehirns nur, wenn die Ergebnisse sich auf die medizinische Entscheidungsfindung auswirken. Andererseits kann ein bildgebendes Verfahren die Diagnose einer PKAN bestätigen oder ausschließen, wenn die klinischen und genetischen Ergebnisse nicht eindeutig ausfallen.
- Humangenetische Beratung - Eine humangenetische Beratung ist wichtig für die Anfangsbetreuung von Familien mit neu diagnostizierter PKAN und kann helfen, weitere betroffene Familienmitglieder oder Träger der PANK2-Mutation zu identifizieren. Da die PKAN eine autosomal-rezessive Erkrankung ist (die nur dann zum Ausbruch kommt, wenn beide Eltern Träger des Gendefekts sind und bei der Vererbung zwei defekte Erbinformationen zusammenkommen), besteht bei jedem Geschwisterkind eine Wahrscheinlichkeit von 1:4 bzw. von 25%, selbst von der Erkrankung betroffen zu sein. Ein Gespräch über die diagnostische Einordnung von Geschwistern eines Patienten hat vorrangige Bedeutung, vor allem, wenn diese Geschwisterkinder jünger sind oder auffällige Merkmale mit ihren erkrankten Geschwistern teilen. In diesem Fall sollte eine Diagnostik in Form einer neurologischen Untersuchung, eines MRTs oder eines diagnostischen Gentests in Betracht gezogen werden. Gesunde, selbst nicht betroffene Geschwister haben eine Wahrscheinlichkeit von 2:3, Träger der Erkrankung zu sein und können erwägen, sich im Erwachsenenalter auf eine Trägerschaft des Gens testen zu lassen. Eine genetische Testung wird nur für Geschwister empfohlen, die Symptome der Erkrankung zeigen. Humangenetische Berater können für Familien auch den Kontakt zur Gemeinschaft der PKAN-Familien und dem Netzwerk der Patientenorganisationen, der NBIA-Alliance, herstellen.
- Andere Testverfahren - Weitere Erscheinungsformen der PKAN umfassen auch eine Akanthozytose (stachlige Verformung der roten Blutkörperchen im Blut) und auffällige Spermatogenese (Spermienbildung), die jedoch zum Zeitpunkt der Diagnose bei den meisten Patienten keine weitere Untersuchung erfordern. Die Akanthozytose ist in der klinischen Labormedizin nur schwer sicher zu diagnostizieren, und ihr Vorliegen hat keine Auswirkungen auf die weitere Behandlung.
- Reha-Behandlung - stark einschränkende Probleme der Körper-, Beschäftigungs- oder Sprachfunktionen sollten nach Diagnosestellung so früh wie möglich behandelt werden, um Funktionen weitgehend zu erhalten.
- Unterstützung von Familien - Psychosoziale Betreuung und Beratung sollte den Familien und betroffenen Patienten nach Diagnosestellung so schnell wie möglich angeboten werden. Eine Sozialberatung und -betreuung kann Familien wichtige Informationen über gesetzliche Ansprüche für behinderte Personen liefern, die diesen Familien helfen, sich auf notwendige Anpassungen im Alltagsleben vorzubereiten.

3.6. Fortschreiten der Erkrankung bei PKAN

PKAN ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die die Bereiche Motorik (Bewegung), Gleichgewicht, Sprache, Sehen, Kognition (Wahrnehmung/Erkenntnis), Affektsteuerung und Verhalten beeinflusst. Bei der klassischen PKAN verlieren die meisten Kinder bis zum Alter von zehn Jahren die Fähigkeit des sicheren und selbständigen Gehens. Die Erkrankung schreitet sprunghaft voran, mit einer stufenweisen Verschlechterung über einige Tage oder Wochen, gefolgt von einer Plateauphase, die über Wochen oder Monate anhalten kann. Im Allgemeinen werden motorische Funktionen, die einmal verloren gegangen sind, nicht wiedererlangt. Insgesamt schreitet die Erkrankung unaufhaltsam voran, ohne dass eindeutig verstärkende Faktoren gefunden worden wären, die Phasen mit rapiderer Verschlechterung erklären würden. In diesem Tempo geht es weiter, bis das Kind alle eigenständigen Funktionen verliert, typischerweise im zweiten Jahrzehnt der Erkrankung. Trotz der schweren motorischen Einschränkung bleiben bei Kindern mit PKAN alle kognitiven Fähigkeiten erhalten, die sie im Laufe ihrer Entwicklung erworben haben. Manche Kinder, vor allem solche, die bei Einsetzen der Erkrankung noch sehr jung waren, zeigen auch starke intellektuelle Beeinträchtigungen und Entwicklungsstörungen, verlieren ihre kognitiven Fähigkeiten aber nicht gleichzeitig mit ihren motorischen Funktionen.

Bei der klassischen PKAN verursachen die schwere Dystonie und Haltungsinstabilität, die zu häufigen Stürzen führen, die meisten Behinderungen, Komplikationen und Schmerzen. Als Folge der Dystonie kommt es zum Stridor (Nebengeräuschen beim Atmen), zu einem extremen Opisthotonus (verkrampfte, überstreckte Rücken- und Halsmuskulatur), zu Knochenbrüchen, Gelenkluxationen (Ausrenkungen) und wiederholtem Zungenbeißen. Die hierdurch bedingten Schmerzen und Belastungen können in einen Teufelskreis münden und zu einem lebensbedrohlichen „Status dystonicus“ führen. Andere Folgekomplikationen sind eine Blockierung der Atemwege, orthopädische Deformierungen und Infektionen.

Die atypische PKAN schreitet langsamer voran und einige Betroffene erleben sehr lange Plateauphasen ihrer Symptome über viele Monate, Jahre oder gar Jahrzehnte. Ein Stillstand der Erkrankung oder eine minimale Verschlechterung über 5-10 Jahre ist nicht ungewöhnlich bei Patienten mit atypischer PKAN. Eine Studie an 9 Patienten mit atypischer PKAN legt den Schluss nahe, dass sich die meisten der im Vordergrund stehenden Symptome in den ersten fünf Jahren entwickeln, gefolgt von einer relativ stabilen Phase langsameren Fortschreitens [9] – ein Muster, das auch von den Verfassern dieses Artikels beobachtet wurde. Obwohl die Dystonie bei atypischer PKAN auch ein markantes Merkmal ist, trägt die Parkinson-Symptomatik bei fortschreitender Erkrankung meist stärker zur Behinderung des Patienten bei, und die Dysarthrie (undeutliches Sprechen mit Artikulationsproblemen) hat deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität. Anders als die Dystonie sind die Parkinson-Symptome bei PKAN relativ symmetrisch, in der Regel mit deutlicher Haltungsinstabilität, geringem Zittern und unterschiedlich ausgeprägter Verlangsamung der Bewegungen und Versteifung.

Innerhalb der Familien werden Abweichungen beobachtet. Dennoch zeigen die meisten betroffenen Geschwister oft auch in der Erscheinungsform Ähnlichkeiten und ihre Erkrankung schreitet typischerweise in ähnlichem Tempo voran. Es gibt Erwachsene mit PKAN, die einen Universitätsabschluss gemacht, als Soldaten gedient, geheiratet und Kinder großgezogen haben. Bandbreite und Spektrum der Behinderung sind sehr groß.

Die körperliche Untersuchung ist am sinnvollsten für die Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung und die Planung der weitergehenden Behandlung. Zudem erfordert eine MRT-Untersuchung bei Kindern eine Sedierung (Ruhigstellung mit Medikamenten) und ist nicht ganz risikolos. *Wir sprechen uns daher gegen regelmäßige MRT-Untersuchungen des Gehirns bei PKAN aus, sofern die Ergebnisse nicht für die spezifische medizinische Entscheidungsfindung sinnvoll sind.*

4. Therapie, Weiterbehandlung und Beobachtung

4.1. Rationale Therapeutika

Obwohl es derzeit keine krankheitsverändernde Therapie für PKAN gibt, sind sinnvolle Therapeutika in der Entwicklung, die auf den primären biochemischen Defekt abzielen [3,10]. Bisher erfolgt die medikamentöse Behandlung vorwiegend symptomatisch und die weitergehende Behandlung folgt allgemeinen Empfehlungen, die für Patienten mit chronisch fortschreitenden Erkrankungen entwickelt wurden.

Präparate, die das defekte PANK2-Enzym umgehen, z. B. Pantethin, Phosphopantethin sowie Coenzym A und seine Derivate, haben sich als vielversprechend für die Verbesserung verschiedener Symptome bei Panthothenatkinase-2-Defekten in labortechnisch erforschten Krankheitsmodellen erwiesen [10-12]. Einzelne Berichte über die orale Gabe von Panthethin weisen darauf hin, dass bei einigen Patienten mit PKAN möglicherweise die Aufmerksamkeit verbessert wird, während andere keine Verbesserung beobachtet haben. Derzeit laufen Studien, die die Unbedenklichkeit und therapeutische Wirksamkeit verschiedener Überbrückungssubstanzen überprüfen sollen.

4.2. Vitamin B5 (Panthotenat)

Bei PKAN handelt es sich um eine angeborene Störung der Biosynthese von Coenzym A. Panthotenat bildet das chemische Grundgerüst von Coenzym A, das wiederum eine entscheidende Rolle in Hunderten biochemischer Reaktionen spielt, die für unsere Gesundheit unerlässlich sind. Panthotenat wurde als mögliches Therapiepräparat für PKAN angenommen, ausgehend von dem Konzept einer Überladung des Organismus mit einem Enzymsubstrat [3]. Dieses Konzept setzt ein zumindest teilweises Funktionieren des PANK2-Enzyms voraus, von dem man annimmt, dass es bei Patienten mit atypischer PKAN vorkommt, bei Patienten mit klassischer Erkrankung aber nicht. Wegen der geringen Gesundheitsgefährdung wurde Panthotenat dennoch bei vielen Patienten mit klassischer und atypischer PKAN ausprobiert, um einen möglichen therapeutischen Nutzen zu ermitteln. Es wurde aber keine klinische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Panthotenat durchgeführt.

Unabhängig von der Erscheinungsform empfehlen wir, einen Versuch mit einer hochdosierten Panthotenat-Therapie über mindestens 3 Monate bei allen Patienten mit PKAN in Betracht zu ziehen. Dabei wird mit einer Dosis von 250 mg oral begonnen und wöchentlich um 500 mg erhöht, bis eine Tagesdosis von 2-5 g erreicht ist oder sich Nebenwirkungen zeigen. Einzelfallberichten zufolge wird Panthotenat gut vertragen und zeigt nur wenige Nebenwirkungen. Einige Erwachsene mit atypischer PKAN berichten über positive Auswirkungen von Panthotenat auf Gangbild, Sprechvermögen und Klarheit im Denken. Bei den meisten Kindern mit klassischer PKAN scheint Panthotenat kaum oder keine Vorteile zu bieten und die Größe der Kapseln kann bei der Einnahme durch ein Kind zum Problem werden. Bei Patienten, die nicht davon profitieren, empfehlen wir ein Absetzen der Vitamin-Gabe.

4.3. Eisenbindende Wirkstoffe (Eisenchelatoren) einschließlich Deferipron

Die Rolle des Eisens bei der Krankheitsentstehung der PKAN ist noch unklar, da die Fehlregulation im Eisenhaushalt eher eine Sekundärfolge der Erkrankung ist. Dennoch kommt es zu hohen Eisenmengen im Globus pallidus, die vermutlich zu Zell- und Gewebsschädigungen beitragen. Der therapeutische Nutzen eisenbindender Substanzen ist durch die systemische Eisendepletion (Erschöpfung des Eisenvorrats im gesamten Körper) begrenzt [13]. Neuere Wirkstoffe passieren leichter die Blut-Hirnschranke, haben jedoch eine geringere Affinität zu Eisen, sodass sie den Eisenverlust im Körper gering halten. Deferipron ist ein Wirkstoff, der in Zusammenhang mit PKAN getestet wird, und die bisherigen Studienergebnisse sprechen dafür, dass es die Eisenablagerungen im Gehirn wirksam reduziert (festgestellt anhand von MRT-Untersuchungen); es fehlen jedoch bisher noch überzeugende Nachweise für einen klinischen Nutzen [14,15]. Eine internationale randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Überprüfung der Unbedenklichkeit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Deferipron bei PKAN läuft derzeit. (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01741532). Ergebnisse dieser Studie werden Anfang 2017 vorliegen.

4.4. Symptomabhängige Maßnahmen

4.4.1. Medikamentöse Therapie

Die Dystonie ist für die Mehrheit der Menschen mit PKAN das am meisten beeinträchtigende motorische Symptom. Mit der Zeit betrifft die Dystonie immer mehr Körperregionen und verschlechtert sich typischerweise in diesen betroffenen Regionen. Die motorischen Symptome der PKAN sind oft gemischt, sie zeigen sich in Form von Dystonie, Spastik oder Parkinson-Symptomen. Daher ist das wichtigste Behandlungsziel die Linderung der am stärksten behindernden Symptome mit der Absicht, sowohl die Behinderung als auch negative Begleiterscheinungen so gering wie möglich zu halten.

Dystonie und Spastik werden in der Regel mit Anticholinergika, Benzodiazepinen und anderen antispastisch wirksamen Substanzen behandelt, allein oder in Kombination, je nach Symptomatik. Bei fokaler (örtlich begrenzter) Dystonie können Injektionen mit Botulinumtoxin² gezielte Linderung sowohl für die Dystonie als auch für die Spastik bieten. Die Mittel der ersten Wahl, die bei PKAN im allgemeinen am effektivsten sind, umfassen Trihexyphenidyl, Clonazepam und Baclofen. Bei vorherrschender Dystonie empfehlen wir, die Behandlung mit Trihexyphenidyl zu beginnen, bei vorherrschender Spastik mit Baclofen. Clonazepam kann bei problematischer, immer wieder durchbrechender Spastik oder Dystonie ergänzt werden, wenn diese nicht durch die beiden ersten Medikationen gelindert werden. Zu den Mitteln zweiter Wahl bei PKAN gehören Clonidin, Gabapentin, Tetrabenazin und Pregabalin. Lassen sich die Symptome mit der Erstmedikation nicht ausreichend einstellen, empfehlen wir ein Ausprobieren dieser Medikation mit langsamem Ausschleichen und Absetzen, falls nach zweiwöchiger Einnahme der Zieldosis kein therapeutischer Nutzen beobachtet wird.

Wir empfehlen, dass Medikamente soweit möglich einzeln und in einer geringen Anfangsdosis eingeführt und dann allmählich bis zu einer wirksamen Dosis oder bis zur Verträglichkeitsgrenze erhöht werden, je nachdem, was zuerst eintritt. Wenn eine bestimmte Medikation innerhalb von 4-6 Wochen nach Erreichen der Zieldosis keinen eindeutigen Nutzen zeigt, kann das Medikament allmählich ausgeschlichen werden. Kinder vertragen allgemein deutlich höhere Dosen dieser Medikamente und benötigen möglicherweise die gleiche Dosis, um eine Linderung der Symptome zu erreichen. Die logische Folge ist, dass ein zuvor gut vertragenes Therapieschema Nebenwirkungen hervorrufen kann, wenn das Kind mit PKAN in die Pubertät oder ins Erwachsenenalter kommt; dies gilt insbesondere für Anticholinergika. Wir empfehlen daher eine jährliche kritische Prüfung des bestehenden Therapieschemas unter der Fragestellung von Nebenwirkungen, die durch die im Therapieschema enthaltenen Medikamente bedingt sein könnten.

Die PKAN-bedingte Dystonie und sogar die bei älteren Patienten mit PKAN beobachteten Parkinson-Symptome sprechen selten auf eine dopaminerge Medikation an. Die meisten Patienten mit PKAN haben zu irgendeinem Zeitpunkt ihrer Erkrankung einen Behandlungsversuch mit Levodopa durchlaufen und nur sehr wenige berichten von einem therapeutischen Nutzen. Auch Dopamin-Agonisten scheinen bei der Erkrankung nur von begrenztem Nutzen zu sein. Interessanterweise berichten einige Erwachsene mit PKAN unter Amantadin über Verbesserungen der Haltungsvermögen. Wir empfehlen keine dopaminergen Medikamente als Erstmedikation zur symptomatischen Behandlung bei PKAN; es sollte jedoch ein Behandlungsversuch mit Amantadin bei Erwachsenen mit Haltungsvermögen in Betracht gezogen werden.

4.4.2. Wirkstoffe, die vermieden werden sollten

Einzelfallberichte von drei Geschwistern mit atypischer PKAN, die mit Alpha-Tocopherol (Vitamin E), Selen und Idebenon behandelt wurden, zeugten von einer rapiden Verschlechterung der Symptomatik mit erneuter Besserung nach Absetzen dieser Präparate [16]. Wir empfehlen daher, diese Präparate zu meiden, auch als Nahrungsergänzungsmittel, es sei denn, es besteht eine spezifische medizinische Indikation für deren Anwendung bei Patienten mit PKAN.

² Behandlung von Kindern: Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Patienten unter 18 Jahren bei der Behandlung von Spastiken der oberen Gliedmaßen, bei Patienten unter 16 Jahren bei der Behandlung einer zervikalen Dystonie sowie bei Patienten unter 12 Jahren bei der Behandlung von Blepharospasmen (Lidkrämpfen) und Strabismus (Schielen) sind nicht ausreichend nachgewiesen.

4.4.3. Chirurgische Verfahren, Sedierung und Anästhesie (Beruhigungs- und Betäubungsmittelgabe)

Eine Gabe von Betäubungsmitteln für Eingriffe bei PKAN-Betroffenen sollte nur bei absoluter Notwendigkeit und in enger Zusammenarbeit zwischen dem Erstbehandler und dem Anästhesie- und Chirurgieteam erfolgen. Eine angemessene Schmerz- und Dystoniebehandlung nach der OP ist dringend erforderlich. Eine vorbestehende Dystonie im Mund-Kiefer-Hals-Bereich kann sowohl das Aufwachen nach der Narkose als auch die Intubierung unter Betäubung erschweren und aus bislang ungeklärten Gründen können Eingriffe mit Anästhesie zu einer akuten Verschlimmerung der Dystonie bei Patienten mit PKAN führen. Dieses Phänomen wurde sogar bei leichter Anästhesie und mit verschiedenen Betäubungsmitteln beobachtet; dennoch ist es schwierig zu entscheiden, ob die Veränderungen eher auf die Anästhesie als auf die Indikation für den Eingriff zurückzuführen sind.

Akute Dystonie-Reaktionen auf Betäubungsmittel wie Propofol wurden bereits bei gesunden Erwachsenen berichtet, daher wird dieses Medikament bei Patienten mit motorischen Störungen eher vermieden [17]. Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass Patienten mit PKAN anfälliger für solche Betäubungsmittel-Komplikationen sind als die Allgemeinbevölkerung, und tatsächlich wurde Propofol auch bereits erfolgreich in PKAN-Fällen angewendet [18–20].

4.4.4. Intrathekale und intraventrikuläre Baclofen-Therapie (direkte Verabreichung von Baclofen ins Rückenmark oder Gehirn)

Die Verabreichung von Baclofen ins Zentrale Nervensystem zur Behandlung der Dystonie und Spastik bietet möglicherweise eine größere Wirksamkeit und verursacht geringere allgemeine Nebenwirkungen als die orale Einnahme. Wir empfehlen, die Therapie mit einer oralen Gabe von Baclofen zu beginnen und symptomabhängig die Dosis zu erhöhen. Sobald die orale Maximaldosis nicht mehr ausreicht, um die Symptome zu beherrschen oder inakzeptable Nebenwirkungen hervorruft, sollte eine zentrale Dosierung erwogen werden.

Bessere Ergebnisse wurden bei noch mobilen Patienten mit Symptomen in den unteren Gliedmaßen beobachtet; die Schwerkraftabhängigkeit der Medikamentenabgabe in den Rückenmarksraum kann möglicherweise die Gehfunktion in dieser Situation länger erhalten. Dieser Ansatz scheint weniger eindeutige Auswirkungen auf den Opisthotonus bei nicht mehr mobilen Patienten zu haben, als man erwarten könnte. In der Regel wird eine intrathekale Dosis zunächst unter ambulanten Bedingungen verabreicht, um das Ansprechen zu beurteilen, bevor eine Pumpe implantiert wird. Dabei sollten Standardverfahren für die Testdosierung und die Positionierung von Katheter und Reservoir zur Anwendung kommen. Mit der Zeit können Versuche mit einer kontinuierlichen Infusion mit oder ohne zusätzliche Bolusgabe in Betracht gezogen werden, um die Funktion zu optimieren und die Beschwerden zu minimieren. Wie bei allen Medikamenten ändert sich der Dosierungsbedarf wahrscheinlich mit der Zeit. Eine Hautschädigung um das implantierte Gerät ist ein Risiko bei Patienten, deren Dystonie eine Druck- und Schürfbelastung auf die darüberliegende Haut verursacht, doch Probleme eines häufigen Katheterabknickens oder eines lebensbedrohlichen Medikamentenentzugs in Zusammenhang mit einem Opisthotonus wurden nicht beobachtet. Zu den wichtigsten Überlegungen bei allen chirurgischen Eingriffen einschließlich der Anlage einer Pumpe gehören die Erfahrung und die Erfolgsrate des operierenden Chirurgen. Wir möchten Familien daher nachdrücklich ermutigen, diese Informationen abzufragen, um gut informiert eine Entscheidung treffen zu können.

Die intraventrikuläre Gabe von Baclofen gilt als ebenso sicher wie die intrathekale Dosierung [21–23] und erfordert sogar geringere Dosen; [21] allerdings sind die Erfahrungen mit diesem Therapieansatz bei PKAN begrenzt. Theoretisch kann eine intraventrikuläre Dosierung bei Patienten mit einer Dystonie von Kopf, Hals und Oberkörper Vorteile gegenüber der intrathekalen Verabreichung bieten, dies wurde jedoch nicht spezifisch untersucht.

4.4.5. Tiefe Hirnstimulation (THS)

Die Linderung der Dystonie durch THS ist bei der PKAN gemischt, ähnlich den Erfahrungen bei anderen sekundären Dystonien. Viele Fallberichte und Serien, die gemischte NBIA-Ursachen umfassen, berichten über einen therapeutischen Nutzen für viele Patienten im ersten Jahr oder den ersten Jahren mit Platzierung der Elektrode im internen Globus pallidus; dieser Nutzen hält jedoch in der Regel nicht an, wenn die Krankheit fortschreitet, und Fälle mit geringem oder keinem klinischen Nutzen werden seltener veröffentlicht. [24–29]. Jugendliche und Erwachsene mit atypischer PKAN haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, von einer THS zu profitieren; Fälle von Kindern mit klassischer PKAN, die einen deutlichen, anhaltenden Nutzen über wenige Monate hinaus hatten, sind uns nicht bekannt. Während die THS als Teil des derzeitigen Behandlungsarsenals bei PKAN gilt, besteht weder Einigkeit über die Wirksamkeit der THS bei der Linderung der Dystonie bei PKAN noch über den optimalen Kandidaten, das optimale Timing im Krankheitsverlauf oder die optimalen Stimulator-Einstellungen. Wird eine THS in Betracht gezogen, empfehlen wir, sich zur Prüfung an ein erfahrenes THS-Zentrum zu wenden. Die gründliche Besprechung von Risiken, Vorteilen, Alternativen und realistischen Behandlungszielen ist sehr wichtig. Medizinische Implantate erhöhen das Risiko für Infektionen, die schwer zu behandeln sein können. Weitere Überlegungen, die bei der Entscheidungsfindung eine Rolle spielen sollten, sind der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten und die Wahrscheinlichkeit, ob dieser dadurch eine Linderung seiner beeinträchtigendsten Symptome erfährt. Die Empfehlungen für die Einstellungen der THS-Elektroden werden eher durch die Dystonie als durch die spezifische PKAN-Diagnose bestimmt. Eine Verzögerung zwischen der Veränderung der Einstellungen und dem klinischen Ansprechen von mehreren Wochen bis Monaten ist bei einer Dystonie normal. Das Risiko einer THS bei Kindern und Erwachsenen mit PKAN unterscheidet sich im Vergleich nicht wesentlich von dem bei anderen Erkrankungen.

4.4.6. Thalamotomie und Pallidotomie (operativer Eingriff an Thalamus und Globus pallidus)

Bei einer schweren, beeinträchtigenden Dystonie, die auf keine medizinische Behandlung anspricht, wurden bei der PKAN Thalamotomien [30] und Pallidotomien [18,31,32] durchgeführt, teilweise mit guter Symptomlinderung. Es wurden allerdings Bedenken wegen der Nichtumkehrbarkeit solcher Eingriffe geäußert, vor allem bei Kindern und Jugendlichen, und solche Abtragsverfahren wurden weitgehend durch die tiefe Hirnstimulation ersetzt. Dennoch kann dieser Therapieansatz in einigen Fällen einer therapeutisch nicht zugänglichen, schmerzhaften Dystonie Linderung für Patienten mit PKAN bringen.

4.5. Seltene Bewegungsstörungen bei PKAN

Tics, Chorea (Veitstanz) und Myoklonien (Muskelzuckungen) wurden bei PKAN geschildert [33,34]. Die Diagnose einer Tic-Störung oder eines Tourette-Syndroms kann der PKAN-Diagnose vorausgehen, vor allem bei Kindern und Jugendlichen. Die Therapieansätze sollten, falls angezeigt, generell dem medizinischen Standardvorgehen bei solchen Symptomen folgen; [35] allerdings empfehlen wir, dass noradrenerge Substanzen wie Clonidin, Guanfacin und Atomoxetin als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Tic-Störungen gegenüber Antipsychotika bevorzugt werden – Grund hierfür ist das mit der Medikamentenklasse von Antipsychotika einhergehende Risiko, eine akute und tardive (spät einsetzende) Dystonie bei einer Patientengruppe auszulösen, bei der dies aufgrund der PKAN-bedingten Dystonie nur schwer als Nebenwirkung zu identifizieren wäre.

4.6. Status dystonicus

Die Entwicklung zunehmend häufiger oder anhaltender schwerer Episoden von dystonen Krämpfen, die als „Status dystonicus“ oder „dystoner Sturm“ bezeichnet werden, ist bei PKAN häufig und bedarf dringend ärztlicher Hilfe, die oft eine stationäre Aufnahme erfordert. Die meisten Kinder und jungen Erwachsenen mit schwerer PKAN erleben mindestens einmal im Verlauf ihrer Erkrankung eine Episode eines Status dystonicus.

Immer wenn es zu einer Verschlechterung der Dystonie kommt, liegt die oberste Priorität in einer offensiven Untersuchung und Behandlung der üblichen PKAN-spezifischen Auslöser. Hierzu gehören Knochenbrüche (oft nicht oder nur minimal traumatisch bedingt), okkulte (unentdeckte) Blutungen oder Infektionen und wiederkehrende Weichteilverletzungen (durch Zungen-, Lippen- und Wangenbeißen). Die Früherkennung der Verschlechterung von Symptomen ist entscheidend, um die Entwicklung eines Status dystonicus zu verhindern und einen günstigeren Verlauf zu erzielen. Die Auslöser, die Behandlung und die Komplikationen eines Status dystonicus bei PKAN ähneln denen bei anderen Erkrankungen. Daher empfehlen wir die detaillierten allgemeinen Richtlinien, die in den vergangenen Jahren entwickelt wurden [36], zu befolgen, mit den unten beschriebenen und in Abb. 2 detailliert dargestellten Ausnahmen für PKAN.

Die Nutzung eines vereinfachten, auf die Schwere der Dystonie abgestimmten Aktionsplans wird für alle Patienten mit PKAN empfohlen [28]. Eine Skala zur Bewertung des Risikos eines Status dystonicus kann helfen, den Grad der medizinischen Behandlung zu bestimmen, der für das Versorgungsmanagement in jedem beliebigen Stadium erforderlich ist, und Behandlungsempfehlungen sollten individuell zugeschnitten sein. Häufige Trigger (Auslöser) bei PKAN sind Frakturen der Rippen, des Schädels oder der Röhrenknochen (oft unerkannt), Blutungen im Magen-Darm-Trakt, Infektionen, Gelenkverletzungen oder -verrenkungen, Stuhlverstopfung, Zungenbeißen sowie Atembeeinträchtigungen durch Stridor. Offensive Diagnostik und Behandlung dieser Krankheitszustände ist stets oberste Priorität, wenn es zu einer Verschlechterung der Dystonie kommt. Weitere häufige Trigger sind die abrupte Einführung oder Absetzung einer Medikation sowie Anästhesie-Behandlungen oder Operationen. Bei PKAN bestehen auf Basis strikter Fakten keine Kontraindikationen für spezifische Medikamente oder Betäubungsmittel.

[38]. Die Behandlung eines Status dystonicus bei PKAN muss vom zugrundeliegenden Krankheitszustand des jeweiligen Patienten abhängig gemacht werden. Die Primärbehandlung besteht in der Gabe oder Erhöhung antidystoner Medikation, vor allem Benzodiazepine. Eine Intubierung mit tiefer Sedierung und chirurgischen Eingriffen einschließlich Legens eines THS-Stimulators und Abtragsverfahren wie der Pallidotomie können bei einer Minderheit der Patienten angemessen sein [36,37]. L-Dopa wirkt kaum oder gar nicht lindernd auf die Symptomatik der meisten PKAN-Patienten, daher wird es trotz seiner Verwendung zur Behandlung des Status dystonicus in Zusammenhang mit anderen Ursachen hier nicht empfohlen. Weiterhin sollten Medikamente mit D2-antagonistischer Wirkung, darunter hochwirksame Neuroleptika wie Haloperidol und atypische Antipsychotika wie Risperidol mit Vorsicht und nur für einen möglichst kurzen Zeitraum gegeben werden, da sie dazu tendieren, eine akute und verzögerte Dystonie hervorzurufen [38].

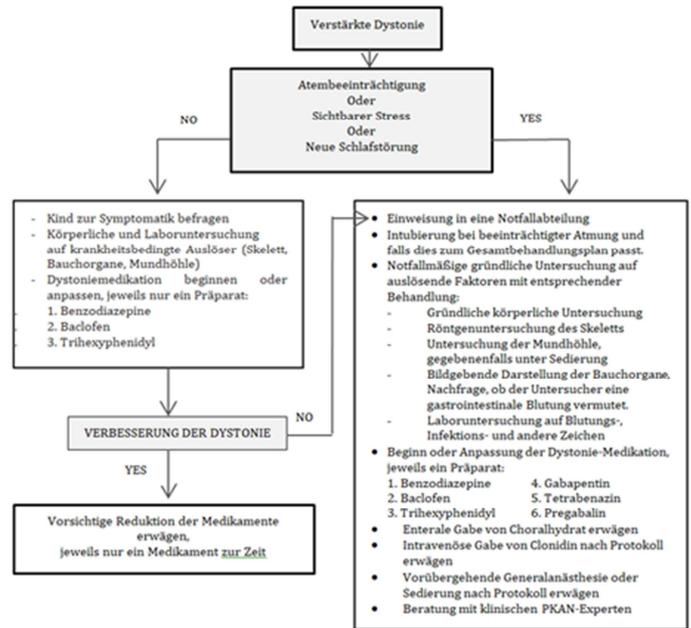


Abb. 2. Überblick über die Behandlung eines Status dystonicus bei PKAN. S. Text für spezifische Erläuterung.

4.7. Dystonie des Kehlkopfs und Stridor

Ein inspiratorischer Stridor (Nebengeräusche beim Einatmen) durch eine dystone Überaktivität der Kehlkopfadduktoren beim Atmen ist ein beunruhigendes Symptom der PKAN sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen [39]. Er kann isoliert auftreten, häufiger kann jedoch ein zugrundeliegender Auslöser identifiziert werden, der Schmerzen verursacht. Die Agitiertheit (erregtes Zappeln) in Zusammenhang mit dem Stridor kann die laryngeale Dystonie (Dystonie des Kehlkopfs) weiter verstärken und einen Teufelskreis wachsender Luftnot hervorrufen, der schwer zu durchbrechen sein kann und einen allgemeinen Status dystonicus herbeiführen kann. Eine sorgfältige Analyse mit systematischem Ausschließen einer behandelbaren Ursache der Agitiertheit ist sehr wichtig. Die Atemfunktion muss engmaschig überwacht werden und ist ausschlaggebend dafür, ob und in welcher Form eingegriffen werden sollte. Ein Stridor kann bei PKAN geduldet werden und erfordert möglicherweise keinen Eingriff; wenn jedoch die Atemfunktion eingeschränkt ist oder wenn Agitiertheit zum Stridor hinzukommt, ist eine aggressive Behandlung angezeigt, um die Dystonie zu lindern und die Atmung zu unterstützen. Bei einer anhaltenden laryngealen Dystonie, die die Atmung und Sauerstoffversorgung beeinträchtigt, können Injektionen von Botulinumtoxin in die beidseitigen Thyroarytenoid-Muskeln (Muskeln der inneren Kehlkopfmuskulatur) Linderung verschaffen, die sich aber erst nach mehreren Tagen zeigen kann. Selten kann eine Tracheotomie (Luftröhrenschnitt) in Abstimmung mit einem HNO-Arzt erforderlich werden [40,41]. Sobald der Stridor behoben ist, normalisiert sich die Atemfunktion in der Regel wieder. Bei PKAN kehrt der Stridor häufig wieder.

4.8. Multidisziplinäre Behandlung der PKAN

Die optimale symptomatische Behandlung der PKAN erfordert ein multidisziplinäres (fachgebietsübergreifendes) Vorgehen, das sich sowohl auf vorausschauende und vorbeugende Maßnahmen als auch auf aktive Eingriffe konzentriert, um Folgekomplikationen der Erkrankung zu behandeln. Die Erstellung eines umfassenden Behandlungsplans kann die Lebensqualität und die Körperfunktionen verbessern. Eine standardisierte Behandlung kann auch die Planung für multizentrische Studien erleichtern und die Aufmerksamkeit auf Behandlungsaspekte lenken, die beachtet werden sollten. Die Behandlung eines Patienten mit PKAN erfordert eine vorausschauende Betreuung der erkrankten Person und ihrer Familie, die Überwachung von Komplikationen und die Behandlung neurologischer Symptome. In dieser Richtlinie haben wir uns eher auf PKAN-spezifische Probleme und ihre Behandlung konzentriert. Viele nichtspezifische Probleme in Zusammenhang mit chronischen neurologischen Erkrankungen können bei PKAN ebenfalls auftreten. Eine Routineüberwachung und aktive Prävention sind wichtig, um diese Risiken möglichst gering zu halten.

Nachfolgend werden Richtlinien für die symptomatische Behandlung von PKAN aufgelistet, und zwar orthopädische, respiratorische (Atemfunktion), gastrointestinale (Verdauungsfunktion), Ernährungs-, Schmerz- und Palliativversorgungsaspekte sowie Behandlungsstrategien bei häufig auftretenden medizinischen Problemen und Notfällen. Wegen der begrenzten Anzahl von Veröffentlichungen auf diesem Gebiet basieren die meisten Empfehlungen auf Fachmeinungen von Klinikern mit Erfahrung in der Behandlung von PKAN-Patienten. Nicht aufgeführt sind dagegen Standardmaßnahmen zur Behandlung häufiger Probleme, wenn diese Empfehlungen nicht PKAN-spezifisch sind.

4.9 Nahrungsaufnahme

Eine erschwerte Nahrungsaufnahme tritt bei PKAN fast immer auf. Bei Kindern mit der klassischen Form der Erkrankung zeigt sich dies typischerweise in zunehmenden Schwierigkeiten beim Kauen und Schlucken, die anfangs durch Ernährungsumstellungen aufgefangen werden können, die aber in fast allen Fällen letztendlich die Nährstoffversorgung beeinträchtigen. Viele ältere Patienten mit atypischer PKAN zeigen eine Dystonie beim Essen, eine ungewöhnliche, aktionsinduzierte Dystonie, bei der die Zunge oder der Kiefer beim Kauen „einfrieren“, was zur Überwindung sensorische Trickmanöver oder manuelle Manipulation des Essens im Mund erfordert. Diese Techniken, zusammen mit einer Ernährungsumstellung, reichen bei Patienten mit atypischer Erkrankung oft aus. Sprech-, Fütter- und Schlucktherapie können ebenfalls bei spezifischen Problemen helfen. Wenn jedoch eine Person aufgrund von Schluckstörungen oder Atemkomplika­tionen keine ausreichende orale Nahrungsaufnahme mehr erreichen kann, wird die Anlage einer PEG-Sonde (Ernährungs­sonde über die Haut) empfohlen. Sie sollte vor dem Auftreten eines nennenswerten Gewichtsverlusts (10 % des normalen Körpergewichts) oder von Komplikationen durch Nahrungsaspiration erfolgen. Die meisten Menschen können weiterhin Nahrungsaufnahme über den Mund genießen, doch die Sondenernährung kann für die hauptsächliche Ernährung genutzt werden, um eine ausreichende Kalorienaufnahme zu gewährleisten. Unserer Erfahrung nach verweigern manche Familien die Anlage einer PEG-Sonde, weil sie diese emotional mit einer Verschlechterung der Erkrankung, einem Versagen oder einem „Aufgeben“ des Patienten in Verbindung bringen. Wir empfehlen, schon zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung darauf vorzubereiten, dass eine Ernährungs­sonde ab einem bestimmten Punkt eine sinnvolle Maßnahme sein kann, um die Lebensqualität zu verbessern, indem sie mehr Zeit für andere Aktivitäten als die orale Nahrungsaufnahme lässt (die langsam, ineffizient und ermüdend sein kann). Die Anlage einer PEG-Sonde als Routine-Behandlungsstrategie bei dieser Erkrankung, nicht als letzte Maßnahme bei sterbenden Patienten zu betrachten, kann helfen, solche Belastungen und Ängste zu lindern. Unserer Erfahrung nach teilten viele Familien, die sich ursprünglich gegen die Anlage einer Ernährungs­sonde wehrten, später mit, dass sie die Anlage der PEG-Sonde als Erleichterung empfanden, weil sie sicherer sein konnten, dass der Patient ausreichend ernährt wird, weil diese Ernährungsform sicherer als eine orale Ernährung bei Patienten mit einem Aspirationsrisiko ist und weil sich die Lebensqualität sowohl für die den PKAN-Betroffenen als auch für die pflegenden Personen verbesserte.

Schwere Fehlhaltungen des Körpers können dazu führen, dass es schwierig wird, die PEG-Sonde an der richtigen Stelle zu halten und sie wieder einzuführen. Deshalb ist es wichtig, die Wiedereinführung und die korrekte Platzierung sorgfältig zu überwachen.

4.10 Nährstoffversorgung, Ernährung und Nahrungsergänzung

Mehrere Faktoren können die Nährstoffversorgung bei PKAN beeinträchtigen, darunter Probleme bei der Nahrungsaufnahme, gastrointestinale Motilitätsstörungen (Bewegungsstörungen der Verdauungsorgane) sowie ein chronischer gastroösophagealer Reflux (Zurückfließen von Nahrung aus dem Magen in die Speiseröhre). Zusätzlich haben Patienten mit PKAN einen erhöhten Energieverbrauch und viele benötigen 5-10 % mehr Kalorien, um ein gesundes Gewicht zu erhalten, als dies allein aufgrund von Alter und Geschlecht zu errechnen wäre [42].

Ansonsten basiert die erforderliche Nährstoffversorgung auf dem Alter und dem allgemeinen Gesundheitszustand. Es gibt keine Hinweise auf einen klinischen Nutzen durch spezifische Ernährungsumstellungen oder Nahrungsergänzungsmittel bei PKAN. Wir raten von einer eisenarmen Ernährung ab, da diese zu einem generellen Eisenmangel ohne nennenswerten Einfluss auf die Eisenablagerungen im Gehirn führen kann. Es wird eine gesunde, im Nährstoffgehalt ausgewogene Ernährung empfohlen. Von einigen Familien wurde eine ketogene Diät (mit begrenztem Kohlenhydrat- und Eiweiß-, aber hohem Fettgehalt) ausprobiert, doch es stehen hier nur uneinheitliche Einzelfallberichte zur Verfügung. Es gibt keinen überzeugenden Nachweis irgendeiner Auswirkung, weder positiver noch negativer Art, auf Patienten mit PKAN, weil nur in sehr begrenztem Umfang Informationen vorliegen. Bei Mäusen mit Pantothenatkinase-2-Defekten verschlechterte eine ketogene Diät den allgemeinen Gesundheitszustand und Körperfunktionen erheblich, wie dies aufgrund des erhöhten Coenzym-A-Bedarfs für die Fettsäureoxidation in den Mitochondrien („Kraftwerke“ der Zelle, versorgen den Körper mit Energie) zu erwarten war [11]. Dementsprechend raten wir von einer ketogenen Diät für alle Patienten mit PKAN ab. Wir unterstützen Familien aber in ihrem Wunsch, experimentelle Nahrungsergänzungsmittel auszuprobieren, solange die vorhersagbaren Risiken gering sind und den Familien bewusst ist, wie unsicher solche Vorhersagen sind.

4.11 Zahn- und Mundgesundheit

Verletzungen an Mund, Zunge, Kiefer und Zähnen treten bei PKAN sehr häufig auf und sind durch eine oro-bucco-linguale Dystonie (Dystonie im Bereich des Mundes, der Mundhöhle und der Zunge), Zungenbeißen und direkte Auswirkungen als Folge von Stürzen bedingt. Eine Dystonie beim Öffnen und Schließen des Kiefers kann behindernd und sehr schmerzhaft und mit entsprechenden Risiken von Schäden oder Ausrenkungen im Bereich des temporomandibulären Gelenks (Gelenkverbindung zwischen Ober- und Unterkiefer), schwerem Zungenbeißen und Bissverletzungen an den Händen und Lippen mit Gefahr von Sekundärinfektionen verbunden sein.

Wenn sensorische Trickmanöver unwirksam bleiben, können Injektionen von Botulinumtoxin wirksam zur Behandlung einer oralen Dystonie sein und sollten als Erstmedikation in Betracht gezogen werden; HNO-Ärzte dürften die größten Erfahrungen mit Injektionstechniken haben, die für ein gutes therapeutisches Ergebnis erforderlich sind, vor allem bei der Kieferöffnungsdystonie, die besonders schwierig zu behandeln ist, ohne Schluckstörungen zu verstärken und das Aspirationsrisiko zu erhöhen. An den Zähnen angebrachte Biss-Sperren oder eine Biss-Schutzschiene können das Zungenbeißen wirksam verhindern, so lange die Sperre nicht zur Erstickungsgefahr wird.

In Extremfällen hat eine vollständige Zahnextraktion im Mundbereich eine Verbesserung des Zungen- oder Lippenbeißen erbracht, wenn die Kieferschließungsdystonie schwierig unter Kontrolle zu bringen ist. Da jedoch Eingriffe an den Zähnen wie alle anderen medizinischen Eingriffe ein gewisses Risiko bergen, bei Patienten mit PKAN eine dystone Krise hervorzurufen, empfehlen wir ein generell konservatives Vorgehen bei der Zahnbehandlung. Zusätzlich zu täglichen Maßnahmen der Mundhygiene und regelmäßiger zahnärztlicher Versorgung empfehlen wir im Bedarfsfall eine Vorstellung beim HNO-Arzt oder einem Facharzt für Mund- und Kieferchirurgie.

4.12 Speichelfluss

Speichelfluss (Sialorrhö) kommt bei PKAN infolge der Kieferöffnungsdystonie, die die Schluckfunktion behindert, häufig vor. Die meisten begegnen diesem Problem mit Lätzchen bei Kindern oder einem vorgehaltenen Handtuch, um den Speichel abzuwischen. Dieses einfache Vorgehen ist oft ausreichend, um den Speichelfluss zu beherrschen. Anticholinerge Substanzen wie Trihexyphenidyl, die häufig zur Behandlung der Dystonie bei PKAN eingesetzt werden, können als Nebenwirkung die Speichelproduktion hemmen, was den Speichelfluss vermindern kann. Glykopyrrolat, Skopolamin(Hyoscin)-Pflaster oder Injektionen mit Botulinumtoxin in die Ohrspeicheldrüsen oder Submandibulärdrüsen können im äußersten Notfall erwogen werden, aber wir empfehlen keine routinemäßigen medikamentösen oder chirurgischen Eingriffe zur Behandlung des Speichelflusses, falls dieses Symptom nicht mit einem erhöhten Risiko für weitere Erkrankungen einhergeht.

4.13. Sehvermögen

Ein beeinträchtigtes Sehvermögen ist bei PKAN verbreitet, aber die Behinderung durch dieses Merkmal tritt bei den meisten Menschen hinter diejenige durch die neurologische Erkrankung zurück. Es gibt jedoch Erwachsene mit PKAN, bei denen die Retinopathie das klinische Erscheinungsbild über viele Jahre dominiert. Typische Merkmale im Bereich des Auges sind Retinopathia pigmentosa (allmähliche Zerstörung der Netzhaut), auffällige Augenbewegungen und Pupillenfunktionen sowie Lidkrämpfe [43]. Die meisten Kinder und einige Erwachsene zeigen ein schlechtes Sehvermögen bei schwacher Beleuchtung und ein eingeschränktes Gesichtsfeld; diese Merkmale können zu Stürzen beitragen.

Elektrophysiologische Abweichungen werden zwar häufig durch ein Elektroretinogramm (ERG) diagnostiziert, die Ergebnisse haben aber keinen eindeutigen klinischen Nutzen für die meisten Patienten mit PKAN, und wir empfehlen nicht die Durchführung eines ERG, außer in seltenen Fällen, wo dies klinisch angezeigt ist. Regelmäßige augenärztliche Untersuchungen werden empfohlen. Bei stark einschränkenden Lidkrämpfen sollten Injektionen mit Botulinumtoxin als Erstmedikation angewandt werden.

4.14. Respiratorische Behandlung

Die Atemkomplikationen bei PKAN ähneln denen bei anderen chronischen Erkrankungen, die zu schweren motorischen Funktionsstörungen führen. Hierzu gehören die Aspirationspneumonie (durch Einatmen von Nahrung, Speichel oder Erbrochenem bedingte Lungenentzündung) sowie eine eingeschränkte Lungenfunktion durch Skelettdeformierungen. Ein durch eine Kehlkopfdystonie verursachter Stridor kann die Atemfunktion beeinträchtigen, daher erfordert diese Komplikation eine engmaschige Überwachung. Seine Behandlung wurde bereits in einem vorhergehenden Abschnitt besprochen. Bei allen Patienten mit PKAN ist eine aufmerksame Beobachtung und regelmäßige Überwachung der Atemfunktionen angezeigt. Wir empfehlen die Einführung von pulmonalen (Lungen-) Hygienemaßnahmen, falls der Patient mit PKAN Probleme beim Abhusten, Ausspucken oder Verschlucken von Mund- und Lungensekreten hat oder anderweitig gefährdet ist, eine Aspiration zu erleiden.

4.15. Rehabilitation und Mobilität

Patienten mit PKAN entwickeln einen gestörten Muskeltonus in unterschiedlichen Schweregraden, je nach Verlauf und Schwere der Erkrankung. Dystonie, Spastik, herabgesetzte Gelenkbeweglichkeit und Kontrakturen (Verkürzung der Muskeln, Sehnen, Bänder) können sich allesamt entwickeln. Der Erhalt des Bewegungsspielraums aller Gelenke ist ein wesentliches Behandlungsziel, um eine optimale Funktion zu erleichtern, eine gute Haltung zu gewährleisten und die Gehfunktion so lange wie möglich zu erhalten sowie die Entstehung endgültiger Deformierungen und Folgekomplikationen von Kontrakturen zu vermeiden. Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden und Ärzte mit Reha-Erfahrung spielen eine wichtige Rolle für diesen multidisziplinären Behandlungsansatz. Eine regelmäßige Begutachtung durch Fachpersonal für Rehabilitationsmedizin ist bei PKAN für den Erhalt der funktionellen Fähigkeiten von entscheidender Bedeutung.

Dauerhafte medizinische Hilfsmittel sind oft hilfreich, müssen aber auf die individuellen Erfordernisse und Ziele abgestimmt werden. Eine regelmäßige Überprüfung von Passform und Funktion dieser Hilfsmittel ist entscheidend, um sie veränderten Erfordernissen anpassen zu können. Viele Patienten mit PKAN benötigen Unterstützung bei der sicheren allgemeinen Bewegung im Alltag, zum Beispiel Orthesen, Gehhilfen, behindertengerechte Kinderwagen, manuelle oder elektrische Rollstühle, Stehhilfen und Gangtrainer. Eine Beurteilung des lokalen Umfelds zu Hause, in der Schule und bei der Arbeit ist wichtig, um gegebenenfalls Anpassungen vornehmen zu können.

4.16. Körperliches Training

Obwohl uns keine Daten vorliegen, die eine bestimmte Form des körperlichen Trainings bei Patienten mit PKAN unterstützen, empfehlen wir die Einführung eines körperlichen Trainingsprogramms möglichst früh im Krankheitsverlauf, das entsprechend angepasst werden kann, wenn sich die funktionellen Fähigkeiten verändern. Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Einschränkung von körperlichen Übungen bei PKAN erforderlich sein könnte. Die Hauptziele dieses Trainings bestehen darin, regelmäßige Dehn- und Kräftigungsübungen durchzuführen, die individuell auf den Bedarf jedes Patienten zugeschnitten werden. Schwankungen in der Ausprägung der Dystonie sollten bei der Therapie Tag für Tag berücksichtigt werden. Übungen zum Tragen des eigenen Körpergewichts (zum Beispiel mit Stehhilfen und Gangtrainern) sollten so lange wie möglich im Krankheitsverlauf beibehalten werden, um die Knochendichte zu erhalten und das Risiko von Knochenbrüchen zu senken.

4.17. Behandlung von Skelettkomplikationen

Patienten mit PKAN haben ein größeres Risiko für Skelettkomplikationen, die durch einen übermäßigen Muskeltonus in den Gliedmaßen (Dystonie, Spastik), verringerte Mobilität und Osteopenie (Knochenabbau) bedingt sind. Sie sollten daher anhand von körperlichen Untersuchungen auf Verformungen der Wirbelsäule, Hüftverrenkungen und -ausrenkungen, Rückenmarkverletzungen und Knochenbrüche überwacht werden. Das Einsetzen einer Baclofen-Pumpe, die häufig zur Dystonie-Behandlung bei PKAN zum Einsatz kommt, kann wie bei anderen Erkrankungen das Tempo skoliotischer Veränderungen (Verkrümmungen der Wirbelsäule) beschleunigen [44], obwohl nicht alle Studien dies belegen [45,46]. Das Vorgehen bei der Überwachung und Behandlung folgt den allgemeinen Richtlinien für Personen mit ähnlichen Behinderungen. Obwohl Bedenken bestehen, dass der extreme Opisthotonus bei Kindern mit PKAN das Risiko eines Katheterabknickens und anschließenden Baclofen-Entzugssyndrom erhöhen könnte, haben die Verfasser dieses Artikels das nicht beobachtet.

Knochenbrüche sind häufig bei PKAN, und eine zunehmende Dystonie oder Notlage sollten immer zu einer systematischen Untersuchung auf okkulte Frakturen (unentdeckte Knochenbrüche) führen. Obwohl es keine Studien gibt, die eine verminderte Knochendichte oder ein erhöhtes Frakturrisiko bei Patienten mit PKAN dokumentieren, ist ein Knochenabbau bei nicht-mobilen Patienten häufig, und unsere Erfahrung zeigt, dass pathologische/fragilitätsbedingte Frakturen bei PKAN häufiger in Zusammenhang mit kleinen Verletzungen oder schwerer Dystonie stehen. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die Knochenmasse trotz der signifikanten Belastung durch die Dystonie abnimmt. Für die anfängliche Beurteilung des Knochenzustands ist eine sogenannte Dual-Röntgen-Absorptionsmetrie (DEXA) sinnvoll. Das Anregen von Übungen, die das Tragen des eigenen Körpergewichts erfordern sowie die Einnahme von Kalzium und Vitamin D werden empfohlen. Viele Beispiele von Kindern mit einer akuten Verschlechterung der Dystonie wurden später mit okkulten Frakturen in Zusammenhang gebracht, die für einige Tage unentdeckt geblieben waren. Die Berücksichtigung dieses Risikos ist daher von ganz entscheidender Bedeutung. Die Verwendung weicher Schienen anstelle von Gipsschienen bei der Behandlung von Frakturen vermindern Komplikationen durch dieses medizinische Hilfsmittel.

4.18. Sprechvermögen, Sprache und Kommunikation

Sehr junge Kinder mit klassischer PKAN können eine verzögerte Sprech- und Sprachentwicklung im Rahmen einer allgemeinen geistigen und körperlichen Entwicklungsstörung zeigen. Selbst bei intensiver Therapie erreichen manche dieser Kinder nicht das Sprachvermögen ihrer Altersgenossen. Zusätzlich können geistige Beeinträchtigungen und motorische Funktionsstörungen bei der klassischen Erkrankung alternative Formen der Kommunikation erschweren. Bei älteren Kindern und Erwachsenen mit PKAN ist die Sprachkompetenz in der Regel nicht eingeschränkt, doch Dysarthrie, Palilalie (Wiederholung von Wörtern und Sätzen), Tachyphemie (Poltern) und Hypophonie (leises, atonales Sprechen) sind häufige Sprech-

störungen. Bei diesen Patienten sind die Sprechtherapie und der Einsatz von Hilfsmitteln zur unterstützten Kommunikation wertvolle Werkzeuge, um die Kommunikationsfähigkeit zu erhalten. Motorische Funktionsstörungen können den Nutzen mancher dieser Hilfsmittel beeinträchtigen, aber der Wunsch nach Kommunikation ermöglicht es den meisten Patienten, ihre anfänglichen Beschränkungen zu überwinden und effektive Möglichkeiten zu finden, ihre Bedürfnisse und Wünsche anderen mitzuteilen. Eine Temposteuerung der Sprache, entweder durch Klopfen mit der Hand oder durch gerätegestütztes, verzögertes auditives Feedback kann Palilalie und Poltern verbessern und ein verständliches Sprechen erhalten. Die Vorstellung beim Logopäden/Sprechtherapeuten zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung sowie, falls möglich, bei Spezialisten für unterstützte Kommunikation kann dabei helfen, eine möglichst große Bandbreite an Kommunikationsmöglichkeiten zu erhalten.

4.19. Schmerzmanagement

Obwohl viele Patienten mit PKAN laut Auskunft ihrer Familien eine hohe Schmerztoleranz zeigen, ruft die Dystonie oft Schmerzen und Agitiertheit hervor. Schmerzen wiederum können die Dystonie verstärken und in einen Kreislauf münden, der schwer zu durchbrechen sein kann. Die bei PKAN vorherrschende Dystonie, zusammen mit der gestörten Kommunikation, macht die Einschätzung der Lage und den Umgang damit kompliziert. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, sorgfältig und systematisch behandelbare Schmerzsachen bei jeder Verstärkung der Dystonie zu untersuchen. Erkrankungsbedingte Frakturen, unentdeckte gastrointestinale Blutungen, unentdeckte Infektionen, druckbedingte Wunden und Gelenk(sub)luxationen sind anerkannte Risiken bei PKAN, die ausgeschlossen werden müssen. Sobald behandelbare Ursachen berücksichtigt sind und die Dystonie-Behandlung optimiert worden ist, wird die Einstellung des Schmerzes auf ein verträgliches Maß zum zentralen Ziel der Behandlung. Die Wahl der Medikamente zur Schmerzbehandlung ist nicht PKAN-spezifisch und sollte Alter, andere Medikamente, Atemwegzustand und allgemeinen Gesundheitszustand berücksichtigen. Ein frühes Hinzuziehen von Schmerzexperten wie Teams aus der Palliativversorgung für Kinder und Erwachsene kann das Leid lindern.

4.20. Schlaf

Ein guter Schlafrhythmus ist entscheidend, um Lebensqualität und Stimmung positiv zu beeinflussen und Müdigkeit (Fatigue), Schmerzen und ängstliche Anspannung zu reduzieren. Schlafstörungen sind normalerweise kein Problem im frühen Krankheitsverlauf der PKAN und auch kein nennenswertes Problem bei den meisten Kindern. Bei Erwachsenen in fortgeschrittenem Krankheitsstadium wurde jedoch über verringerte Schlafzeiten und einen weniger erholsamen Schlaf [47] sowie über Phasen des erschwerten Erwachens aus dem Schlaf berichtet. Bei Fortschreiten der neurologischen Symptome kann der gesunde Schlaf durch die Medikation oder Schmerzen gestört sein. Obwohl Dystonie im Schlaf verschwindet, findet der PKAN-Betroffene möglicherweise nur schwer in eine bequeme Einschlafposition und empfindet Lagewechsel während der Nacht als unbequem, was zu einer schlechten Schlafqualität führen kann. Solche schlafstörenden Umstände aufzuspüren und zu beheben und zusätzlich für eine gute Schlafhygiene und -umgebung zu sorgen, kann hilfreich sein. Falls unterstützende Therapien erforderlich werden, können Melatonin oder Chloralhydrat schlafanstoßend wirkend. Die Zugabe von Clonazepam oder anderen Benzodiazepinen bei Nacht oder die Verschiebung der Einnahme einer bestehenden Dosis auf den Zeitpunkt vor dem Zubettgehen kann dabei helfen, den Patienten mit PKAN sowohl zu beruhigen als auch die Dystonie und Spastik zu lindern.

4.21. Krampfanfälle

Da Krampfanfälle kein spezifisches Merkmal von PKAN sind [16], sollte ihr Auftreten unabhängig vom primären Erkrankungsgeschehen betrachtet werden und ihre Behandlung dem Standardvorgehen folgen.

4.22. Sexuelle Gesundheit und Fortpflanzung

Erwachsene mit PKAN sind in der Lage, erfüllende sexuelle Beziehungen zu führen. Die Fortpflanzungsfähigkeit scheint bei Männern und Frauen mit PKAN unterschiedlich zu sein. Frauen mit PKAN haben bereits komplikationslos gesunde Kinder empfangen und entbunden. Männer mit PKAN haben bereits Kinder gezeugt, doch einige Daten weisen darauf hin, dass bei Männern mit PKAN Störungen der Beweglichkeit, Form und Anzahl der Spermien vorliegen können, die allesamt die Fruchtbarkeit herabsetzen können (Hayflick, unveröffentlicht). Dennoch wird sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit PKAN, die keine Kinder bekommen möchten, eine Empfängnisverhütung empfohlen. Es gelten hierbei die gleichen Empfehlungen für bestimmte Formen der Empfängnisverhütung wie für Menschen ohne PKAN.

4.23. Psychiatrische und verhaltenstherapeutische Betreuung

Die meisten Jugendlichen und Erwachsenen mit atypischer PKAN sind von psychiatrischen Störungen betroffen. Diese Probleme zeigen sich oft noch vor der Diagnosestellung und können die diagnostische Odyssee kompliziert gestalten. Häufige Symptome sind Impulsivität, Zwangsstörungen, emotionale Labilität, Ängste und Depressionen [2,48]. Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) sind ein häufiges PKAN-Merkmal bei Kindern [1,33,49] und manche Kinder sprechen auf eine entsprechende Behandlung an. Selten kann sich eine Psychose vor oder nach Einsetzen der neurologischen Symptome manifestieren [49-52]. Die Aufnahme eines Psychiaters in das medizinische Team kann helfen, diese Probleme zeitgerecht anzugehen. Eine kognitive Verhaltenstherapie kann Patienten mit PKAN zugutekommen. Obwohl atypische Neuroleptika teilweise für die Behandlung von Verhaltens- und psychiatrischen Komplikationen bei PKAN angezeigt sein können, sollte ihre Anwendung bei dieser Personengruppe unter größter Vorsicht erfolgen, da diese Präparate eine Tendenz zeigen, Parkinson-Symptome auszulösen oder zu verschlimmern und eine akute oder tardive (spät einsetzende) Dystonie auszulösen.

4.24. Notfallbehandlungsplan für Patienten mit PKAN

Ein Notfallplan ist eine umfassende Liste von Instruktionen für Familien, die aufzeigt, wann, wo, wer und wie Notfallpersonal kontaktiert werden kann, falls der Patient mit PKAN eine Notfallbehandlung benötigt. Dieser Plan bietet auch wichtige Informationen für das Personal, das die Notfallmaßnahmen durchführt. Der Plan sollte die Diagnosen des Patienten mit seinen Ausgangsbefunden, derzeitigen Medikamenten, bekannten Medikamentenallergien, Immunisierungsstatus und häufig auftretende Probleme mit spezifischen Vorschlägen für Behandlungsstrategien sowie Kontaktinformationen für spezialisierte Anbieter enthalten. Falls medizinische Geräte implantiert wurden (z. B. THS-Elektroden oder eine intrathekale Baclofen-Pumpe), sollten Notfall-Kontaktinformationen für jedes Behandlungsteam sowie Kontaktdaten des Herstellers aufgeführt sein und das Team, das zuerst erreicht wird, sollte darauf hingewiesen werden, dass solche Vorrichtungen liegen. Wir empfehlen die Aufstellung eines Notfallbehandlungsplans und das Vorhalten aktueller Notfallinformationen für Patienten mit PKAN einschließlich eines Links zu oder einer Kopie dieser Richtlinie, die ebenfalls hilfreich für das medizinische Team sein kann, das bei einem Patienten mit PKAN Notfallmaßnahmen durchführt.

Die American Academy of Pediatrics (Amerikanische Akademie für kinderärztliche Behandlung) hat ein Formular zur Notfallinformation für Kinder mit besonderen medizinischen Erfordernissen entwickelt, das auch für Kinder und Erwachsene mit PKAN passend ist (<http://www.acep.org/Clinical-Practice-Management/Emergency-Information-Form-for-Children-With-Special-Health-Care-Needs/>).

Das Vorhalten einer aktuellen Notfallinformation stellt sicher, dass die komplizierte medizinische Vorgeschichte eines Patienten knapp zusammengefasst vorliegt, wenn sie am dringendsten benötigt wird. Dieses Formular sollte zusammen mit dem behandelnden Arzt ausgefüllt und mindestens jährlich überprüft und aktualisiert werden.

4.25. Impfungen

Bei Kindern und Erwachsenen mit PKAN sollten Standardverfahren zu Impfungen für Patienten mit ähnlichen Behinderungen befolgt werden. Es gibt keine bekannten immunologischen Auswirkungen von PKAN, die das Ansprechen auf eine Impfung beeinflussen oder eine Gegenanzeige darstellen könnten.

4.26. Lernen und Bildung

Für alle PKAN-Betroffenen hat der Umgang mit den fortbestehenden und sich verändernden Erfordernissen bei der Ausbildung hohe Priorität. Schulen bieten hierbei wertvolle Hilfen im Bereich des Lernens und der sozialen Integration. Daher sollte jede Anstrengung unternommen werden, speziellen Bedürfnissen gerecht zu werden, mit dem Ziel bestmöglichen Funktionserhalts. Die Lernhilfen sollten häufig überprüft und mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung angepasst werden. Im Rahmen der periodischen Prüfung sollten auch neuropsychologische Untersuchungen erfolgen, die motorische Probleme berücksichtigen [53,54]. Viele Patienten mit PKAN eignen sich für maßgeschneiderte Bildungsangebote, die dafür sorgen, dass Kinder mit Behinderung eine Schule für die Primar- und Sekundarstufe besuchen können, die auf ihre spezifischen Bedürfnisse zugeschnitten ist und die ihr Lernumfeld optimiert. Maßgeschneiderte Bildungsangebote sollten, wenn es zweckmäßig ist, auch physiotherapeutische, ergotherapeutische und logopädische Behandlungen umfassen.

Weitere Aspekte, die im schulischen Umfeld berücksichtigt werden müssen, sind Anpassungen bei Gangschwierigkeiten und bei Verwendung eines Rollstuhls; der Umgang mit ADHS und anderen neuropsychiatrischen Symptomen; Einschränkungen durch Seh- und Sprechbehinderungen, der Bedarf an Hilfsmitteln für die unterstützte Kommunikation sowie Hilfe bei Nahrungsaufnahme und Toilettengängen.

Patienten mit milderen Formen von PKAN können eine Hochschulbildung abschließen, Ausbildungsprogramme durchlaufen oder berufstätig werden. Die Maximierung der Chancen auf intellektuelle und soziale Integration ist ein wichtiges Ziel. Da der akademische Erfolg durch neuropsychiatrische Probleme beeinträchtigt sein kann, trägt ein aufmerksamer Umgang mit dieser Problematik zum Erfolg in der Schule und am Arbeitsplatz bei.

4.27. Psychosoziale Unterstützung

Eine angemessene Unterstützung der Familien zum Diagnosezeitpunkt ist wichtig und es ist auch eine weitere Begleitung notwendig, während die Familien diese chronisch-fortschreitende Erkrankung verkraften müssen. Isolation ist ein häufiges Problem bei älteren Teenagern und jungen Erwachsenen mit PKAN, die in der eigenständigen Kommunikation und Mobilität zunehmend eingeschränkt sind. Integrationsmaßnahmen für behinderte Menschen können von Land zu Land stark abweichen, können aber Beschäftigungs- und Arbeitsangebote in Tageseinrichtungen sowie Kurzzeitpflegeprogramme für junge Erwachsene umfassen. Solche Programme haben den zusätzlichen Vorteil, den Betreuungspersonen, in der Regel Familienmitglieder, eine Möglichkeit zur Erholung zu geben. Auch der Kontakt mit anderen Teenagern und jungen Erwachsenen über die NBIA-Allianz kann sehr sinnvoll sein. Auch Betreuungspersonen finden über dieses Netzwerk Unterstützung durch andere, die vor ähnlichen Problemen stehen und können Ideen und Erfahrungen auf Familienkonferenzen, über Mailinglisten und andere Foren austauschen (siehe Schlüsselquellen unten). Bei fortgeschrittener PKAN werden einige Patienten ins Hospiz oder in die Palliativpflege eingewiesen, wobei der Schwerpunkt auf der Schmerzbehandlung und Erhaltung der Lebensqualität liegt. Das moderne Modell der pädiatrischen Palliativpflege kann eine hervorragende Quelle sowohl für medizinische als auch für psychosoziale Unterstützung sein.

4.28. Palliative Behandlung und Betreuung am Lebensende

Die Palliativpflege bei PKAN kann das Leid der Patienten bei Verschlimmerung der Beeinträchtigungen lindern. Es wird zu einer frühen Einbeziehung des Palliativversorgungsteams geraten, dies kann jederzeit nach Diagnosestellung erfolgen. Die Behandlung setzt dabei den Schwerpunkt auf die Verbesserung der Lebensqualität durch Linderung der Symptome und psychologischen, sozialen und auch geistlichen Beistand – ein Aspekt, der bei Kindern und jungen Erwachsenen oft übersehen wird. Eine palliativmedizinische Betreuung kann in jedem Stadium der Erkrankung mit der standardmäßigen medizinischen Betreuung (einschließlich Fortführung der medikamentösen Behandlung) einhergehen. Gegebenenfalls ist das Palliativteam auch dafür zuständig, eine individuelle Patientenverfügung für die Sterbephase vorzubereiten, die den Willen des Patienten und seiner Familie zum Ausdruck bringt und auch, wie mit dem Lebensende in einer Krisen- oder Notfallsituation umgegangen werden soll. Diese Verfügung wird sich voraussichtlich im Laufe der Zeit ändern und erfordert verschiedene Überlegungen in Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Mit Hilfe von Palliativmedizinern kann eine erweiterte Verfügung vorbereitet werden, die Vorlieben, Wünsche, Glaubensaspekte und Werte bei Entscheidungen am Ende des Lebens Ausdruck verleiht, auch im Hinblick auf eine Gehirn- und Gewebsspende zu Forschungszwecken. Solche Unterlagen sind eine große Hilfe für Klinikärzte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkten kommunikativen Fähigkeiten und herabgesetzter Entscheidungsfähigkeit [55–58].

5. Die Rolle von NBIA-Patientenorganisationen

Unserer Erfahrung nach suchen die meisten betroffenen Familien schließlich den Kontakt mit anderen PKAN-Familien und werden Teil dieser Gemeinschaft, aber viele sind anfangs nach der Diagnosestellung noch nicht dazu bereit. Die NBIA-Allianz ist ein internationaler Zusammenschluss von Selbsthilfeorganisationen für Familien mit NBIA-Erkrankungen. Im Jahre 2016 umfasste die Allianz Organisationen aus acht Ländern: Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, die Niederlande, Spanien, die Schweiz und die Vereinigten Staaten von Amerika. Die Mitglieder der Allianz verfolgen ein gemeinsames Ziel und arbeiten zusammen, um das Bewusstsein für NBIA-Erkrankungen in der Öffentlichkeit zu erhöhen und die Forschung zu fördern und zu unterstützen.

Sie bieten Familien die Chance, miteinander in Kontakt zu treten und sich über ihre Erfahrungen auszutauschen. E-Mail-Foren, zugangsbeschränkte Facebook-Gruppen, Vernetzungsangebote und ein internationaler Treffpunkt auf RareConnect (<https://www.rareconnect.org/en/community/neurodegeneration-with-brain-iron-accumulation-nbia>) erleichtern den Austausch zwischen Betroffenen und ihren Familien weltweit. In regelmäßigen Abständen und an verschiedenen Orten stattfindende Familienkonferenzen bieten neueste Informationen aus der Forschung und zu Behandlungsmöglichkeiten und fördern Vernetzung und Unterstützung sowohl für Erwachsene als auch für Kinder durch Vorträge, Workshops und geselliges Beisammensein. Kontaktiert werden können diese Organisationen über ihre Websites, per Telefon, Post oder E-Mail. Mehr Informationen finden Sie in dem Abschnitt „wichtige Quellen“.

6. Schlussbemerkung

Mit zunehmendem Wissen über die natürlichen Krankheitsverläufe bei PKAN und mit Eintreten in die Ära der krankheitsmodifizierenden Therapien werden sich unsere Behandlungsempfehlungen verändern, um diese Fortschritte widerzuspiegeln. Diese Richtlinie ist als lebendiges Dokument gedacht, das von einer ständigen Überprüfung und Änderung profitiert. Wir freuen uns schon auf eine Zeit, wenn unsere Behandlungsmöglichkeiten den Verlauf dieser zerstörerischen Erkrankung grundlegend ändern werden.

Autorenbeiträge

Penelope Hogarth, Allison Gregory, Susan J. Hayflick: Literaturrecherche, Abbildungen, Studiendesign, Datensammlung, Datenanalyse, Dateninterpretation, Verfassen und Bearbeiten des Manuskripts.

Manju A. Kurian: Studiendesign, Verfassen und Bearbeiten des Manuskripts. Barbara Csányi, Tamara Zagustin, Tomasz Kmiec, Patricia Wood, Angelika Klucken, Natale Scalise, Francesca Sofia, Thomas Klopstock, Giovanna Zorzi, Nardo Nardocci: Verfassen und Bearbeiten des Manuskripts.

Finanzierung

Diese Arbeit wurde finanziert von der NBIA Disorders Association, Hoffnungsbaum e.V. sowie der Associazione Italiana Sindromi Neurodegenerative da Accumulo di Ferro (AISNAF).

Danksagungen

Wir bedanken uns bei den PKAN-Patienten und ihren Familien, die uns in den vergangenen drei Jahrzehnten gelehrt haben, wie wir sie am besten medizinisch betreuen können; außerdem danken wir unseren klinischen Partnern weltweit, deren tägliche medizinische Betreuung vielen ein besseres Leben ermöglicht. Danke auch an Herrn Mark Karakourtis MD, DDS für die Beratung bei der Behandlung von Gesundheitskomplikationen im Mundbereich. Diese Arbeit wurde ideell unterstützt durch das 7. Forschungsrahmenprogramm der Europäischen Kommission (FP7/2007-2013, HEALTH-F2-2011, Förderabkommen Nr. 277984, TIRCON).

Wichtige Quellen

NBIAcure.org Informationen für Familien, Ärzte und Wissenschaftler

NBIADisorders.org Informationen, Unterstützung und Forschungsmöglichkeiten

NBIAalliance.org Internationaler Zusammenschluss der NBIA-Patientenorganisationen

TIRCON.eu Informationen für Ärzte und Wissenschaftler über die Arbeit des TIRCON (Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration, Behandlung Eisen-bedingter Neurodegeneration im Kindesalter)-Konsortiums

Literatur

- [1] A. Gregory, B.J. Polster, S.J. Hayflick, Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation, *J. Med. Genet.* 46 (2) (2009) 73–80.
- [2] S.J. Hayflick, S.K. Westaway, B. Levinson, et al., Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome, *N. Engl. J. Med.* 348 (1) (2003) 33–40.
- [3] B. Zhou, S.K. Westaway, B. Levinson, M.A. Johnson, J. Gitschier, S.J. Hayflick, A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome, *Nat. Genet.* 28 (4) (2001) 345–349.
- [4] M.B. Hartig, K. Hortnagel, B. Garavaglia, et al., Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation, *Ann. Neurol.* 59 (2) (2006) 248–256.
- [5] K.D. Sethi, R.J. Adams, D.W. Loring, T. el Gammal, Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations, *Ann. Neurol.* 24 (5) (1988) 692–694.
- [6] F.A. Baumeister, D.P. Auer, K. Hortnagel, P. Freisinger, T. Meitinger, The eye-of-the-tiger sign is not a reliable disease marker for Hallervorden-Spatz syndrome, *Neuropediatrics* 36 (3) (2005) 221–222.
- [7] L. Chiapparini, M. Savoiardo, S. D'Arrigo, et al., The "eye-of-the-tiger" sign may be absent in the early stages of classic pantothenate kinase associated neurodegeneration, *Neuropediatrics* 42 (4) (2011) 159–162.
- [8] R.F. Delgado, P.R. Sanchez, H. Speckter, et al., Missense PANK2 mutation without "eye of the tiger" sign: MR findings in a large group of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN), *Journal of magnetic resonance imaging: JMIRI* 35 (4) (2012) 788–794.
- [9] A. Tomic, I. Petrovic, M. Svetel, V. Dobricic, N. Dragasevic Miskovic, V.S. Kostic, Pattern of disease progression in atypical form of pantothenate-kinase-associated neurodegeneration (PKAN)-prospective study, *Parkinsonism Relat. Disord.* 21 (5) (2015) 521–524.
- [10] A. Rana, E. Seinen, K. Siudeja, et al., Pantethine rescues a drosophila model for pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107 (15) (2010) 6988–6993.
- [11] D. Brunetti, S. Dusi, C. Giordano, et al., Pantethine treatment is effective in recovering the disease phenotype induced by ketogenic diet in a pantothenate kinase-associated neurodegeneration mouse model, *Brain J. Neurol.* 137 (Pt 1) (2014) 57–68.
- [12] B. Srinivasan, M. Baratashvili, M. van der Zwaag, et al., Extracellular 4'-phosphopantetheine is a source for intracellular coenzyme A synthesis, *Nat. Chem. Biol.* 11 (10) (2015) 784–792.
- [13] E.C. Dooling, W.C. Schoene, E.P. Richardson Jr., Hallervorden-Spatz syndrome, *Arch. Neurol.* 30 (1) (1974) 70–83.
- [14] G. Cossu, G. Abbruzzese, G. Matta, et al., Efficacy and safety of deferiprone for the treatment of pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): results from a four years follow-up, *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 (6) (2014) 651–654.
- [15] G. Zorzi, F. Zibordi, L. Chiapparini, et al., Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial, *Mov. Disord.* 26 (9) (2011) 1756–1759.
- [16] Gregory A, Hayflick SJ. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. 2002 Aug 13 [Updated 2013 Jan 31]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1490/>.
- [17] B.M. Schramm, B.A. Orser, Dystonic reaction to propofol attenuated by benzotropine (cogentin), *Anesth. Analg.* 94 (5) (2002) 1237–1240 (table of contents).
- [18] I. Balas, N. Kovacs, K. Hollody, Staged bilateral stereotactic pallidotomy for life-threatening dystonia in a child with Hallervorden-Spatz dis., *Mov. Disord.* 21 (1) (2006) 82–85.
- [19] J. Hinkelbein, A. Kalenka, M. Alb, Anesthesia for patients with pantothenate-kinase-associated neurodegeneration (Hallervorden-Spatz disease) - a literature review, *Acta Neuropathol.* 18 (3–4) (2006) 168–172.
- [20] R. Sinha, G. Biyani, S. Bhattacharjee, Anaesthetic management of a child with pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Indian J Anaesth* 59 (1) (2015) 43–46.
- [21] A.L. Albright, S.S. Ferson, Intraventricular baclofen for dystonia: techniques and outcomes. Clinical article, *J. Neurosurg. Pediatr.* 3 (1) (2009) 11–14.
- [22] B.G. Rocque, A.A. Leland, Intraventricular vs intrathecal baclofen for secondary dystonia: a comparison of complications, *Neurosurgery* 70 (2 Suppl Operative) (2012) 321–325 (discussion 5–6).
- [23] M. Turner, H.S. Nguyen, A.A. Cohen-Gadol, Intraventricular baclofen as an alternative to intrathecal baclofen for intractable spasticity or dystonia: outcomes and technical considerations, *J. Neurosurg. Pediatr.* 10 (4) (2012) 315–319.
- [24] P. Castelnau, M. Zilbovicius, M.J. Ribeiro, L. Hertz-Pannier, H. Ogier, P. Evrard, Striatal and pontocerebellar hypoperfusion in Hallervorden-Spatz syndrome, *Pediatr. Neurol.* 25 (2) (2001) 170–174.
- [25] M.A. Mikati, A. Yehya, H. Darwish, P. Karam, Y. Comair, Deep brain stimulation as a mode of treatment of early onset pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 13 (1) (2009) 61–64.
- [26] L. Timmermann, K.A. Pauls, K. Wieland, et al., Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation, *Brain J. Neurol.* 133 (Pt 3) (2010) 701–712.
- [27] E.L. Air, J.L. Ostrem, T.D. Sanger, P.A. Starr, Deep brain stimulation in children: experience and technical pearls, *J. Neurosurg. Pediatr.* 8 (6) (2011) 566–574.
- [28] D.E. Lumsden, M. Kaminska, H. Gimeno, et al., Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia, *Dev. Med. Child Neurol.* 55 (6) (2013) 567–574.
- [29] M. Kaminska, D.E. Lumsden, K. Ashkan, I. Malik, R. Selway, J.P. Lin, Rechargeable deep brain stimulators in the management of paediatric dystonia: well tolerated with a low complication rate, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 90 (4) (2012) 233–239.
- [30] H. Tsukamoto, K. Inui, M. Taniike, et al., A case of Hallervorden-Spatz disease: progressive and intractable dystonia controlled by bilateral thalamotomy, *Brain and Development* 14 (4) (1992) 269–272.
- [31] C.R. Justesen, R.D. Penn, J.S. Kroin, R.T. Egel, Stereotactic pallidotomy in a child with Hallervorden-Spatz disease. Case report, *J. Neurosurg.* 90 (3) (1999) 551–554.
- [32] M. Kyriagis, P. Grattan-Smith, A. Scheinberg, C. Teo, N. Nakaji, M. Waugh, Status dystonicus and Hallervorden-Spatz disease: treatment with intrathecal baclofen

- and pallidotomy, *J. Paediatr. Child Health* 40 (5–6) (2004) 322–325.
- [33] N. Nardocci, V. Rumi, M.L. Combi, L. Angelini, D. Mirabile, M.G. Bruzzone, Complex tics, stereotypies, and compulsive behavior as clinical presentation of a juvenile progressive dystonia suggestive of Hallervorden-Spatz disease [letter], *Mov. Disord.* 9 (3) (1994) 369–371.
- [34] V. Scarano, M.T. Pellicchia, A. Filla, P. Barone, Hallervorden-Spatz syndrome resembling a typical Tourette syndrome, *Mov. Disord.* 17 (3) (2002) 618–620.
- [35] V. Roessner, K.J. Plessen, A. Rothenberger, et al., European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment, *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 20 (4) (2011) 173–196.
- [36] N.M. Allen, J.P. Lin, T. Lynch, M.D. King, Status dystonicus: a practice guide, *Dev. Med. Child Neurol.* 56 (2) (2014) 105–112.
- [37] A. Fasano, F. Bove, A.E. Lang, The treatment of dystonic tremor: a systematic review, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85 (7) (2014) 759–769.
- [38] V. Kiriakakis, K.P. Bhatia, N.P. Quinn, C.D. Marsden, The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases, *Brain J. Neurol.* 121 (Pt 11) (1998) 2053–2066.
- [39] S. Rafizadeh, J.L. Long, Pantothenate kinase-associated neurodegeneration causing paradoxical vocal fold motion, *J. Voice* 27 (5) (2013) 642–643.
- [40] A. Blitzer, M.F. Brin, Laryngeal dystonia: a series with botulinum toxin therapy, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 100 (2) (1991) 85–89.
- [41] G.A. Grillone, A. Blitzer, M.F. Brin, D.J. Annino Jr., M.H. Saint-Hilaire, Treatment of adductor laryngeal breathing dystonia with botulinum toxin type A, *Laryngoscope* 104 (1 Pt 1) (1994) 30–32.
- [42] S. Williams, A. Gregory, P. Hogarth, S.J. Hayflick, M.B. Gillingham, Metabolism and energy requirements in pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Mol. Genet. Metab.* 110 (3) (2013) 336–341.
- [43] R.A. Egan, R.G. Weleber, P. Hogarth, et al., Neuro-ophthalmologic and electrophysiological findings in pantothenate kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz syndrome), *Am J. Ophthalmol.* 140 (2) (2005) 267–274.
- [44] G.M. Ginsburg, A.J. Lauder, Progression of scoliosis in patients with spastic quadriplegia after the insertion of an intrathecal baclofen pump, *Spine* 32 (24) (2007) 2745–2750.
- [45] H. Senaran, S.A. Shah, A. Presedo, K.W. Dabney, J.W. Glutting, F. Miller, The risk of progression of scoliosis in cerebral palsy patients after intrathecal baclofen therapy, *Spine* 32 (21) (2007) 2348–2354.
- [46] J.S. Shilt, L.P. Lai, M.N. Cabrera, J. Frino, B.P. Smith, The impact of intrathecal baclofen on the natural history of scoliosis in cerebral palsy, *J. Pediatr. Orthop.* 28 (6) (2008) 684–687.
- [47] M.L. Fantini, G. Cossu, A. Molari, et al., Sleep in genetically confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a video-polysomnographic study, *Parkinson's Disease* 2010 (2010) 342834.
- [48] M.T. Pellicchia, E.M. Valente, L. Cif, et al., The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Neurology* 64 (10) (2005) 1810–1812.
- [49] C. Marelli, S. Piacentini, B. Garavaglia, F. Girotti, A. Albanese, Clinical and neuropsychological correlates in two brothers with pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Mov. Disord.* 20 (2) (2005) 208–212.
- [50] P. del Valle-Lopez, R. Perez-Garcia, R. Sanguino-Andres, E. Gonzalez-Pablos, Adult onset Hallervorden-Spatz disease with psychotic symptoms, *Actas Esp. Psiquiatr.* 39 (4) (2011) 260–262.
- [51] O. Oner, P. Oner, G. Deda, D. Icacasioglu, Psychotic disorder in a case with Hallervorden-Spatz disease, *Acta Psychiatr. Scand.* 108 (5) (2003) 394–397 (discussion 7–8).
- [52] Y. Pawar, G. Kalra, S. Sonavane, N. Shah, A case of Hallervorden-Spatz disease presenting as catatonic schizophrenia, *Indian J. Psychiatry* 55 (4) (2013) 386–389.
- [53] K. Freeman, A. Gregory, A. Turner, P. Blasco, P. Hogarth, S. Hayflick, Intellectual and adaptive behaviour functioning in pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR* 51 (Pt. 6) (2007) 417–426.
- [54] R. Mahoney, R. Selway, J.P. Lin, Cognitive functioning in children with pantothenate kinase-associated neurodegeneration undergoing deep brain stimulation, *Dev. Med. Child Neurol.* 53 (3) (2011) 275–279.
- [55] M. Levetown, American Academy of Pediatrics Committee on B. Communicating with children and families: from everyday interactions to skill in conveying distressing information, *Pediatrics* 121 (5) (2008) e1441–e1460.
- [56] J.D. Lotz, R.J. Jox, G.D. Borasio, M. Fuhrer, Pediatric advance care planning: a systematic review, *Pediatrics* 131 (3) (2013) e873–e880.
- [57] J.D. Lotz, R.J. Jox, G.D. Borasio, M. Fuhrer, Pediatric advance care planning from the perspective of health care professionals: a qualitative interview study, *Palliat. Med.* 29 (3) (2015) 212–222.
- [58] A. Morstad Boldt, F. Yusuf, B.P. Himelstein, Perceptions of the term palliative care, *J. Palliat. Med.* 9 (5) (2006) 1128–1136.