

1 Diagnose: Rett-Syndrom

Der Wiener Neuropädiater Professor Andreas Rett (1924–1997) beschrieb im Jahr 1966 erstmals eine schwere Entwicklungsstörung bei acht Mädchen, die nach einer Periode scheinbar unauffälliger Entwicklung im ersten Lebensjahr einen (zumindest partiellen) Verlust von sprachlichen und kommunikativen, fein- und grobmotorischen Fähigkeiten erlitten und stereotype Handbewegungen entwickelten, die er als »Waschbewegungen« bezeichnete. Die Publikation von Rett (1966) erschien in einer österreichischen Reihe und fand zunächst wenig Beachtung. Die Diagnose wurde dann von Doktor Hagberg und seinem Team aus Schweden (Hagberg et al., 1983) anhand der Beschreibung von 35 Fällen in einem Beitrag zu den viel gelesenen »Annals of Neurology« einer internationalen Fachöffentlichkeit bekannt gemacht und das Erscheinungsbild der Erkrankung von ihm nach dem Erstbeschreiber als Rett-Syndrom benannt.

Diagnosekriterien und Verlaufsstadien

Es handelt sich um eine schwere neuropathologische (aber nicht degenerative) Störung, für deren Diagnose nach der »Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group« (revidierte Form; Neul et al., 2010) vier Hauptkriterien gelten:

- Partiemer oder vollständiger Verlust von bereits erworbenen Fähigkeiten zum Handgebrauch

- Partieller oder vollständiger Verlust von bereits erworbenen Fähigkeiten zur sprachlichen Verständigung
- Störung der Bewegungsabläufe (Dyspraxie) oder Verlust der Fähigkeit zum freien Laufen
- Stereotype Handbewegungen

Ausschlusskriterien sind eine nachgewiesene Hirnschädigung oder eine wesentlich auffällige psychomotorische Entwicklung in den ersten sechs Lebensmonaten. Weitere Auffälligkeiten gelten als unterstützende, aber nicht obligatorische körperliche Diagnosemerkmale:

- Verlangsamung des Kopfwachstums
- Störungen der Atmungsregulation (periodische Apnoen, intermittierende Hyperventilation, Anhalten der Luft, forciertes Ausatmen)
- Epileptische Anfälle oder EEG-Abnormitäten
- Spastizität oder erhöhter Muskeltonus
- Gastrointestinale Probleme
- Periphere vasomotorische Störungen
- Reduzierte Reaktion auf Schmerzen
- Skoliose
- Wachstumsretardierung

Das Rett-Syndrom kommt (fast) nur bei Mädchen und Frauen vor. Der Entwicklungsverlauf lässt sich in vier Stadien gliedern. Nach zunächst unauffällig erscheinender Entwicklung (Stufe I) kommt es im Alter zwischen sechs und 18 Monaten zu einer regressiven Phase, die mit dem Verlust bereits erworbener Fähigkeiten, der Entwicklung exzessiver Handstereotypien, Störungen der motorischen Steuerung und Phasen der besonderen Irritierbarkeit mit unmotiviertem Lachen oder Schreien in der Nacht einhergeht (Stufe II). Zwei Mütter beschreiben die Veränderungen so:

»Bald nach ihrem ersten Geburtstag war sie innerhalb von ein paar Wochen total verändert. Sie wurde inaktiv und sehr ruhig, hörte auf zu spielen und zu plaudern und die paar Worte, die sie schon gelernt hatte, verschwanden wieder. Sie fürchtete sich vor allem – Geräusche, Frem-

den, Wasser und überhaupt vor allen möglichen Veränderungen. Wenn sie sich erschreckte, begann sie zu schreien, hysterisch und untröstlich. Wenn man versuchte, sie aufzunehmen, blieb sie verzweifelt und versuchte mit Gewalt loszukommen. Sie konnte auch nicht mehr auf einem Stuhl sitzen, sie musste auf dem Boden essen. Nur im Bett und mit ihrer Puppe fühlte sie sich sicher.« (zit. nach Lindberg, 1991, S. 22, Übers. K. S.)¹

»Sie hörte von einem Tag zum anderen auf zu greifen – wenn man ihr einen Löffel in die Hand gab, tat sie so, als ob der heiß wäre.« (zit. nach Lindberg, 1991, S. 22)

Nach dieser Regressionsphase, die sich auf die Zeitspanne zwischen acht Monaten und viereinhalb Jahren erstrecken kann, kommt es zu einem Entwicklungsplateau, einer Stabilisierung der Emotionen und des Verhaltens der Mädchen, oft verbunden mit einer leichten Verbesserung des Umweltinteresses (Stufe III). Eine Mutter:

»Ashley hat, wenn auch langsam, Fortschritte in den Bereichen Kommunikation, Aufmerksamkeit und soziale Fähigkeiten gemacht. Sie kann immer noch gehen, hilft beim Anziehen, indem sie die Ärmel hebt und die Ärmel anstreift, und hilft beim Essen und Trinken. Sie kann das Besteck mit dem darauf befindlichen Essen nehmen, es in den Mund führen, essen und das Besteck zurücklegen. Sie hilft mit, in der Hand ein Glas zu halten und auf die Toilette zu gehen.« (zit. nach Hunter, 2007, S. 8, Übers. K. S.)

In dieser Phase beginnen die Mädchen in gewissem Maße die Residualfunktionen zu nutzen und wieder ein etwas größeres Interesse an ihrer Umwelt zu entwickeln. Sprachfähigkeiten bessern sich etwas; so plappern die Mädchen oft wieder und einige sind in der Lage, Wortteile zu benutzen, die für die jeweilige Situation relevant sind. Kein Mädchen mit klassischem Rett-Syndrom kommt aber über dieses einfachste Sprachniveau

1 Auch alle folgenden Zitate aus Quellen, die bei der ersten Nennung mit »Übers. K. S.« gekennzeichnet sind, wurden vom Autor übersetzt.

wieder hinaus. Auch wenn sich lautsprachlich keine Fortschritte einstellen, verbessert sich die Interaktion nach dem Eindruck der Eltern vor allem durch gezieltere intentionale Blickausrichtung. Die stereotypen Handbewegungen werden dagegen intensiver und störender. Eine Mutter beschreibt die Art der Handlungen ihrer Tochter so:

»Sie steht vor ihrem Spielzeugregal, schaut und schaut, hyperventiliert, knirscht mit den Zähnen, reibt intensiv ihre Hände an den Daumen und ist am ganzen Körper steif und gespannt. Schließlich gelingt es ihr – manchmal – eine Hand von dem stereotypen Bewegungsmuster freizubekommen und dann schlägt sie auf ein Ding, so dass es zu Boden fällt. Vielleicht wollte sie es nehmen, aber es wurde ein Hinschlagen daraus. Vielleicht wollte sie damit spielen, aber in ihrer Unfähigkeit konnte sie es nur streifen und sobald sie das Ding berührt, ist die Bewegung zu abrupt und zu schnell, sie wirft es hinunter, anstatt es zu ergreifen.« (zit. nach Lindberg, 1991, S. 36)

Bei einem Teil der Mädchen tritt später eine Verschlechterung der körperlichen Symptomatik (Verlust der selbständigen Fortbewegung, Zunahme einer Skoliose und vegetativer Dysfunktionen; Stufe IV) ein. Die Verschlechterung betrifft allerdings nur die motorischen Bereiche, während das kognitive Niveau stabil ist und sich der interpersonale Kontakt wieder bessern kann. Anfälle, Stereotypien und dysfunktionale Atmung nehmen ab. Eine Mutter erzählt:

»Alice konnte bis zu ihrem zwölften Lebensjahr alleine laufen und bis zu ihrem fünfzehnten Lebensjahr mit Hilfe. Dann begann sie, sehr zu zittern im Stehen, und begann sich dann zu weigern, Gewicht zu übernehmen. Sie stellt intensiven Augenkontakt her und scheint alle Aktivitäten um sie herum zu erfassen. Wegen Kontrakturen in den Armen macht sie nicht mehr so viel Handstereotypien. Sie scheint glücklicher zu sein. Sie hat mehr Spaß als je zuvor in ihrem Leben und genießt es, mit Menschen zusammen zu sein und Ausflüge zu unternehmen.« (zit. nach Hunter, 2007, S. 9)

Prävalenz

Die Prävalenz des Rett-Syndroms liegt bei etwa 1:10.000. Die Autor:innen der umfangreichsten Studie zur Auftretenshäufigkeit dieses Syndroms berichteten in Australien eine Inzidenz von 1.09 auf 10.000 Mädchen im Alter von zwölf Jahren (Laurvick et al., 2006a). Petriti et al. (2023) werteten in einer Übersichtsarbeit zehn epidemiologische Studien aus acht europäischen Ländern, Australien und Hongkong aus. In diesen Studien wurden 673 Mädchen und Frauen mit Rett-Syndrom unter einer Gesamtpopulation von fast 10 Millionen diagnostiziert. Die Prävalenzdaten schwankten deutlich, lagen aber in sieben der zehn Studien zwischen fünf und zehn Fällen auf 100.000. Die Autor:innen errechneten aus den Studien eine durchschnittliche Prävalenz von 0.71:10.000.

Für Deutschland ist auf der Grundlage dieser Studien davon auszugehen, dass – bei einer Geburtenrate von ca. 750.000 – jedes Jahr 60–75 Mädchen zur Welt kommen, bei denen sich im Entwicklungsverlauf ein Rett-Syndrom ausbildet. Das würde – über einen Zeitraum von 18 Jahren bis zur Volljährigkeit – eine Zahl von über 1.000 Mädchen bedeuten. In der (ersten und ältesten) deutschen Eltern-Selbsthilfegruppe (»Elternhilfe für Kinder mit Rett-Syndrom – Rett Deutschland e.V.«) sind derzeit etwa 700 Familien organisiert.

Das Syndrom tritt bei Jungen nur in seltenen Ausnahmefällen auf. In einer Übersichtsarbeit von Reichow et al. (2015) wurden 57 Fälle beschrieben, in denen bei Jungen das klinische Bild dem Rett-Syndrom entsprach. »Männliches Geschlecht« ist somit kein grundsätzliches Ausschlusskriterium für die Diagnose eines Rett-Syndroms. Auch wenn in den letzten Jahren weitere Jungen mit der dem Rett-Syndrom zugrunde liegenden genetischen Veränderung identifiziert wurden, tritt diese bei Jungen offenbar sehr selten auf.

Genetische Ursache

Die klinische Diagnose eines Rett-Syndroms lässt sich durch eine genetische Untersuchung bestätigen. Amir et al. (1999) entdeckten, dass bei den meisten Mädchen und Frauen mit Rett-Syndrom eine Mutation im MECP2-Gen vorliegt. Dieses Gen reguliert die Transkription von Proteinen, die für die Differenzierung, Reifung und Erhaltung der Neurone und Synapsen in der postnatalen Entwicklung eine wichtige Rolle spielen. Der pathogenetische Mechanismus, wodurch Mutationen im MECP2-Gen die neurologischen Dysfunktionen bei Mädchen und Frauen mit Rett-Syndrom bedingen, ist jedoch bisher nicht vollständig aufgeklärt.

Allerdings ist das Vorliegen dieser Mutation selbst nicht ausreichend, um die Diagnose zu stellen, da sie auch mit anderen Entwicklungsstörungen einhergehen kann. In weiteren Forschungsarbeiten wurden zudem verschiedene andere Genveränderungen bei einem kleineren Teil der Mädchen und Frauen mit Rett-Syndrom festgestellt. Da Genotyp und Phänotyp somit nicht vollständig übereinstimmen, bleibt es dabei, dass die Diagnose des Rett-Syndroms sich primär auf die klinischen Kriterien stützen muss (Neul et al., 2010).

Atypische Formen des Rett-Syndroms

Die Diagnose einer atypischen Form des Rett-Syndroms (»Rett-Varianten«) wird gestellt, wenn eine Regressionsphase eingetreten ist sowie zwei der vier obligatorischen Kriterien und fünf der unterstützenden Kriterien vorliegen (Neul et al., 2010). Es handelt sich dabei um Mädchen, bei denen entweder grobmotorische Fähigkeiten oder sprachliche Ausdrucksmöglichkeiten in gewissem Maße erhalten bleiben. Eine Mutter eines Mädchens mit einer atypischen Form des Rett-Syndroms berichtet:

»Molly ist drei Jahre alt und hatte immer tollen Blickkontakt. Sie sagt etwa zehn neue Wörter pro Monat. Die Worte sind immer der Situation angemessen, aber nicht konsistent... Molly kann fast laufen und kann ihre Hände gezielt bewegen, einen Zangengriff verwenden, bevorzugt aber einen offenen Griff. Sie kann beim Ausziehen und Anziehen helfen, Hosen hoch und runter ziehen, wenn sie aufs Töpfchen geht.« (zit. nach Hunter, 2007, S. 15)

Unter den atypischen Formen lässt sich ein leichter und ein schwerer Verlauf unterscheiden. Sie werden nach ihren Erstbeschreibern als Zappella-Form (mit erhaltenen sprachlichen Fähigkeiten) bzw. Rolando-Form (congenitale Form) oder Hanefeld-Form (mit frühem Auftreten einer Epilepsie) bezeichnet. Bei diesen atypischen Formen wurden teilweise Mutationen an anderen Genen statt des MECP-2 Gens identifiziert.

In einer nationalen Erhebung in den USA in 819 Familien, in denen Mädchen und Frauen mit Rett-Syndrom aufwuchsen, wurde die Diagnose eines klassischen Rett-Syndroms bei 85% der Fälle gestellt, bei 14,6% eine atypische Form (Neul et al., 2008). Bei 95% der Mädchen und Frauen mit klassischem Rett-Syndrom ließ sich eine Mutation im MECP2-Gen nachweisen. In 3–5% der Fälle lag keine Mutation dieses Gens vor; in diesen Fällen finden sich häufig Veränderungen am CDKL5-Gen oder FOXP1-Gen, in einzelnen Fällen auch eine Vielzahl von Mutationen an anderen Genorten (Ehrhart et al., 2018; Gold et al., 2018). Die Form, bei der bereits früh epileptische Anfälle auftreten, ist meist mit einer CDKL5-Mutation assoziiert, die Form, bei der sprachliche Funktionen erhalten bleiben, mit einer FOXP1-Mutation (Neul et al., 2014).

Entwicklungsverlauf in den ersten Lebensmonaten

In den letzten Jahren wurde von mehreren Arbeitsgruppen die ursprüngliche Annahme in Frage gestellt, dass die Entwicklung von Mädchen, bei denen später das Rett-Syndrom diagnostiziert wird, in den ersten sechs bis 18 Monaten unauffällig verläuft (Einspieler & Marschik, 2019). Dazu wurden private Videoaufzeichnungen analysiert, die Eltern von Mädchen gemacht hatten, bei denen sich später das Rett-Syndrom ausbildete. Es fanden sich nur in den ersten sechs Monaten keinerlei Auffälligkeiten. Ab der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres zeigten sich bei diesen Mädchen ein Verlust der Reaktion auf den eigenen Namen, atypische Vokalisationsmuster und ein verzögerter Übergang zu ersten Gesten. Diese Befunde sprechen dafür, dass bereits vor der Phase der Regression erste Zeichen auf neurologische Dysfunktionen hindeuten, die jedoch unspezifisch sind, sodass eine Früherkennung der komplexen Störung zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich ist.

Rett-Syndrom und Autismus-Spektrum-Störung

Die klinischen Merkmale des sozialen Rückzugs der Mädchen, der ausgeprägten Irritierbarkeit (verbunden mit Schreien, Weinen oder unangemessen wirkendem Lachen) und der Entwicklung von Stereotypen legten es zunächst nahe, das Syndrom dem Autismus-Spektrum zuzuordnen. Daher wurde das Rett-Syndrom in älteren Versionen des DSM-IV als Untergruppe der Autismus-Spektrum-Störung klassifiziert. Die Ähnlichkeiten betrafen vor allem die vorübergehenden Verhaltensänderungen in der Regressionsphase.

Nach der Regressionsphase zeigen sich bei den meisten Mädchen deutliche Unterschiede im Verhaltensphänotyp im Vergleich zu Kindern

mit einer autistischen Störung. Mädchen mit Rett-Syndrom zeigen Interesse am sozialen Kontakt, suchen z.B. den Blickkontakt zu ihren Bezugspersonen, scheinen aber in ihren Handlungsfähigkeiten so blockiert, dass keine soziale Interaktion zustande kommt (Munde et al., 2016). Ihre Stereotypen sind wesentlich häufiger, ausgeprägter und rhythmischer als bei Kindern mit einer autistischen Störung und sie beziehen keine Gegenstände in stereotype Handlungen ein. Nur bei wenigen Mädchen mit einer atypischen Form des Rett-Syndroms sind auch im weiteren Verlauf autistische Symptome zu beobachten (Kaufmann et al., 2012). Aufgrund dieser Befunde wird in der aktuellen Version des DSM-V das Rett-Syndrom nicht mehr als Subdiagnose der Autismus-Spektrum-Störung geführt.

Auswirkungen auf die Beteiligung an Alltags- und Lernaktivitäten

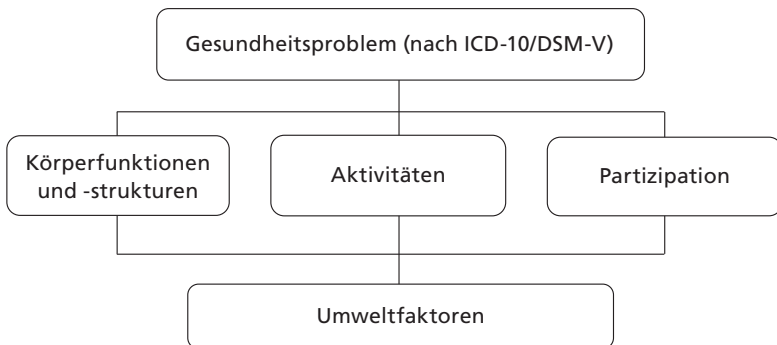


Abb. 1: Wechselwirkungen zwischen den Komponenten der ICF

Nach dem bio-psycho-sozialen Modell von Behinderungen, das dem System der »Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit« (ICF) zugrunde liegt, sind Beeinträchtigungen der Körperfunktionen in ihren Auswirkungen auf die Beteiligung an Aktivi-

täten und Partizipation und im Kontext von Umweltfaktoren zu betrachten, die diese soziale Beteiligung beeinflussen (► Abb. 1).

Die neurologischen Dysfunktionen, die beim Rett-Syndrom vorliegen, haben gravierende Auswirkungen auf die Möglichkeiten der Mädchen und Frauen, sich an Aktivitäten zu beteiligen. Dazu gehören die Einschränkungen in den grob- und feinmotorischen Fähigkeiten (Dyspraxie bzw. Apraxie), Handstereotypien, Schwierigkeiten bei der sensorischen Verarbeitung, reduzierte Aufmerksamkeit und erhöhte Ängstlichkeit, aber auch die eingeschränkten oral-motorischen Fähigkeiten, Probleme der Atemregulation, irreguläre Schlafmuster und gastrointestinale Störungen. Eine Mutter erzählt:

»Es scheint, dass Lisa das, was sie sieht, nicht verarbeiten und gleichzeitig betrachten kann. Sie sieht etwas, das ihr wirklich gefällt, schaut dann eine Weile weg, dann wieder dorthin. Es kam uns immer sehr seltsam vor, als Lisa zum ersten Mal zu laufen begann. Wir mussten immer noch ihre Hand festhalten. Sie schloss die meiste Zeit, während wir auf dem Bürgersteig gingen, die Augen. Aber sie wusste immer, wann wir wieder am Straßenrand ankamen.« (zit. nach Hunter, 2007, S. 133)

Die Handstereotypien und der vollständige oder partielle Verlust der Fähigkeit zum Handgebrauch macht es den Mädchen schwer oder unmöglich, Gegenstände zu greifen, auf Bilder zu zeigen, Hebel und Tasten gezielt zu bedienen oder Gesten einzusetzen. Die Dyspraxie bzw. Apraxie macht es ihnen unmöglich, motorische Handlungen gezielt zu initiieren und zu koordinieren, oder sie benötigen zumindest sehr viel mehr Zeit dazu als andere Kinder. Daher sind die Mädchen auch bei der Bewältigung von alltäglichen Anforderungen, z. B. beim Essen oder beim An- und Ausziehen, in hohem Maß auf die Unterstützung ihrer Bezugspersonen angewiesen. Das bedeutet nicht, dass sie die jeweilige Aufgabe nicht verstehen, sondern das Problem liegt in der Ausführung der Handlung bei der jeweiligen Aufgabe.

Die eingeschränkten grobmotorischen Fähigkeiten erschweren die Exploration der Umwelt und die Möglichkeiten, Interaktionen mit anderen zu initiieren. Hypotonie und Hypertonie beeinträchtigen eine stabile