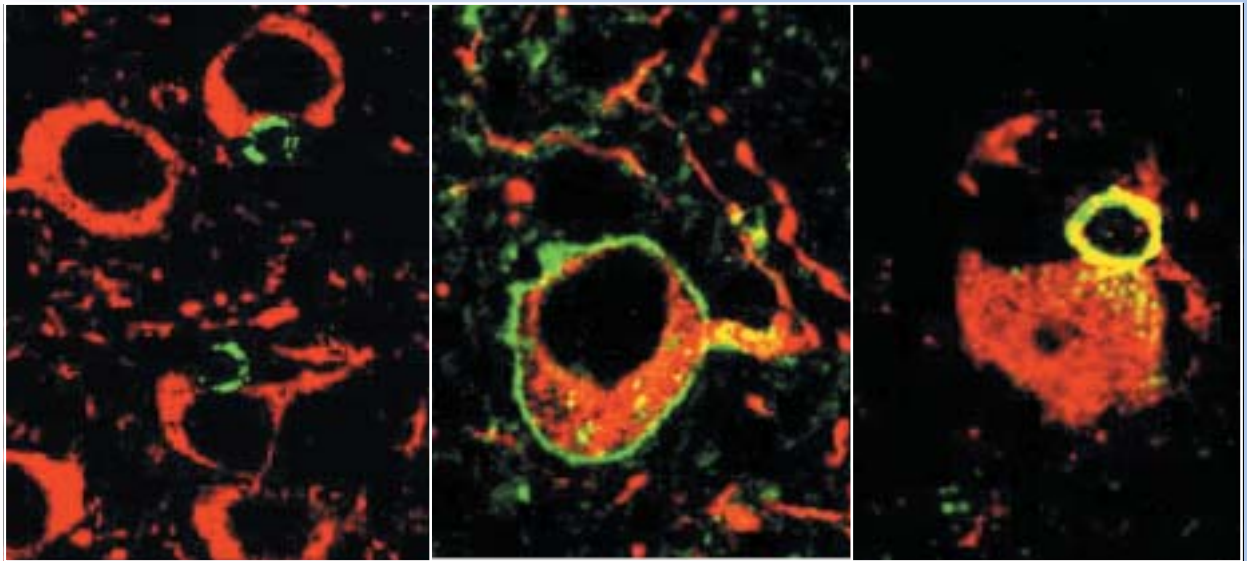


NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

01
2003

Herausgeber: F. Aksu, Datteln



Habilitation

Maturation und klinische Anwendung der SEP im Kindesalter

- Intrathekale Baclofentherapie
- Schmerzreduzierende Operationen

Originalien / Übersichten

Schmerzen bei Kindern mit kognitiver und körperlicher Behinderung

- Schmerzerkennung, -messung und -therapie

Mitteilungen

- Forschung
Rasmussen-Enzephalitis
- Personalia
- Industrie
- Kongresse

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

Heft 1/2003

Inhalt · Contents



PD Dr. Rainer Boor wurde am 31.05.2001 an der Universität Mainz für das Fach Kinderheilkunde habilitiert.



Am 10. Mai 2002 wurde der Alfred Hauptmann-Preis an Dr. C. Bien für seine Arbeiten zur Pathophysiologie der Rasmussen-Enzephalitis verliehen.

Titelbild: Immunfluoreszenz-Mikroskopie an bioptisch bzw. epilepsiechirurgisch gewonnenen Rasmussen-Enzephalitis-Präparaten: C.G. Bien, C.E. Elger, 2002.

Editorial · Editorial	
B. Zernikow	5
Habilitation · Habilitation	
Somatosensibel evozierte Potentiale nach Reizung des Nervus Medianus – Maturation und klinische Anwendung der subkortikalen und kortikalen Potentiale im Kindesalter	
<i>Somatosensory evoked potentials after median nerve stimulation – maturation and clinical application of the subcortical and cortical potentials in children</i>	
R. Boor	6
Originalien/Übersichten · Original/Review articles	
Schmerzerkennung, –messung und –therapie bei Kindern mit kognitiver und körperlicher Behinderung	
<i>Pain diagnosis, pain measurement and pain control in children with cognitive and motor disabilities</i>	
B. Zernikow, B. Dietz	12
Die intrathekale Baclofentherapie (ITB) bei Kindern mit schwerer Spastik und/oder Dystonie: 15 Jahre Erfahrung bei 68 Patienten	
<i>Intrathecal baclofen therapy in children with severe spasticity and/or dystonia: 15 years experience in 68 patients</i>	
G. Kluger, S. Lütjen, M. Granel, H. Holthausen	18
Schmerzreduzierende funktionsverbessernde Operationen bei Kindern mit Mehrfachbehinderung	
<i>Pain-reducing surgery for functional improvement in children with multiple disabilities</i>	
U. Hafkemeyer	25
Stellenwert der neuen Antiepileptika in der Pädiatrie	
<i>Relevance of the new antiepileptic drugs in pediatrics</i>	
F. Aksu	28
Mitteilungen · Communications	
● Forschung · Research	34
Neue Daten zur Pathogenese und neue Therapiekonzepte bei der Rasmussen – Enzephalitis	
C.G. Bien, C.E. Elger	
● Personalien · Personal data	36
● Industrie · Industry	36
● Kongresse · Congress announcements	37
Hinweise für die Autoren/Vorschau	
Instructions for authors/Preview	
	38

Impressum

Herausgeber: F. Aksu, Datteln

Redaktion: F. Aksu, Datteln (verantwortlich), M. Blankenburg, (Redaktionsassistentin)

Wissenschaftlicher Beirat:
H. Bode, Ulm · C. G. Bönnemann, Philadelphia · U. Brandl, Jena · H.-J. Christen, Hannover · Jutta Gärtner, Göttingen · G. F. Hoffmann, Heidelberg · D. Karch, Maulbronn · A. Kohlschütter, Hamburg · R. Korinthenberg, Freiburg · E. Mayatepek, Düsseldorf · P. Meinecke, Hamburg · B. Neubauer, Gießen · C. Pantelidis, Thessaloniki · Barbara Plecko, Graz · B. Schmitt, Zürich · N. Sörensen, Würzburg · M. Spranger, Bremen · Maja Steinlin, Bern · Sylvia Stöckler-Ipsiroglu, Wien · Ute Thyen, Lübeck · Ingrid Tuxhorn, Bielefeld · D. Uhlenbrock, Dortmund · S. Unkelbach, Volkach/Main · T. Voit, Essen · B. Wilken, Kassel · B. Zernikow, Datteln · Petra Zwirner, Datteln

Layout: Atelier Schmidt-Römhild
Anschrift der Redaktion:
Redaktion Neuropädiatrie, Vestische Kinderklinik Datteln, Postfach 1351, D-45704 Datteln, Telefon 02363/975 230, Fax 02363/975 393, E-mail: neuropaediatric@schmidt-roemhild.de

Anschrift von Verlag und Anzeigenverwaltung: Max Schmidt Römhild, Verlag, Hausadresse: Mengstraße 16, 23552 Lübeck, Großkundenadresse: 23547 Lübeck, Telefon: 0451/7031-01 Fax 0451/7031-253, E-mail: MSR-Luebeck@t-online.de

Erscheinungsweise: 4x jährlich
Januar, April, Juli, Oktober
Bezugsmöglichkeiten: Einzelheft € 9,- zzgl. Versandkosten;
Jahresabonnement € 34,- zzgl. Versandkosten (€ 3,- Inland, € 6,50 Ausland)

Anzeigenpreisliste:
Nr. 1 vom 1. Dezember 2001
Namentlich gekennzeichnete Beiträge brauchen sich nicht unbedingt mit der Meinung des Herausgebers und der Redaktion zu decken.

Für unverlangt eingesandte Beiträge und Fotos lehnt der Verlag die Verantwortung ab.

© 2002 Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Bearbeitung in elektronischen Systemen.

ISSN 1619-3873

Schmerzen bei Kindern mit kognitiver und körperlicher Behinderung



Die Erfassung und die regelmäßige Messung der Schmerzen ist die Basis für den Beginn jeglicher Therapie und deren bedarfsorientierter Steuerung. Bei Kindern ist die Schmerzmessung in der Regel komplizierter als bei Erwachsenen und weniger weit verbreitet. Dies ist ein Grund für die Mängel in der pädiatrischen Schmerztherapie. So erhalten Kinder in vergleichbaren schmerzhaften medizinischen Situationen seltener und niedriger dosierte Analgetika als Erwachsene [Petrack et al. (1997) *Pediatrics* 99:711]. Auch innerhalb der Pädiatrie setzt sich dieser Trend fort. Auf einer Kinderintensivstation werden Neugeborene, bei denen die Schmerzmessung extrem komplex ist, deutlich zurückhaltender analgetisch behandelt als ältere Kinder [Bauchner et al. (1992) *J Pediatr* 121:647-9]. Wird die Schmerzmessung bei Kindern optimiert, resultiert daraus in der Regel auch eine verbesserte Schmerztherapie [Goddard et al. (1996) *Anaesthesia* 51:588-91]. In einem bundesweiten Projekt der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie ließen sich durch die Einführung einer regelmäßigen Schmerzmessung mit altersangepassten Schmerzmessinstrumenten Schmerzerfahrungen reduzieren: starke Schmerzen im Rahmen einer Mucositis nahmen um 50% und die Dauer starker Schmerzen um 25% ab.

Kinder mit psychomotorischer Retardierung sind eine heterogene Gruppe mit einer Vielzahl medizinischer Probleme. Bis vor wenigen Jahren schien eine standardisierte Schmerzmessung unmöglich. Bei schwerst mehrfachbehinderten Kindern fehlten Schmerzmessinstrumente gänzlich. Weniger schwer retardierte Kinder wurden regelmäßig in ihrer Fähigkeit z.B. Gesichtsskalen zu verwenden überschätzt, mit dem Erfolg, dass trotz offensichtlicher Schmerzen bei niedrigen Skalenwerten keine Schmerztherapie initiiert wurde [Fanurik et al. (1998) *Clinical Nursing Research* 7:103-124]. Dies hat dazu beigetragen, dass die Schmerztherapie bei Kindern mit Mehrfachbehinderung sträflich vernachlässigt wurde, obwohl diese Patienten deutlich häufiger Schmerzen erleiden als nicht-retardierte Altersgenossen; dies betrifft den Alltagsschmerz ebenso, wie Schmerzen im Rahmen der Grunderkrankung oder von Operationen [Stallard et al. (2001) *Arch Dis Child* 85:460-2; Malviya et al. (2001) *Paediatr Anaesth* 11:453-58; Breau et al. (2002) *Anesthesiology* 96:528-35]. Kinder mit schwerster Mehrfachbehinderung sind von diesem Manko in der Schmerztherapie am stärksten betroffen. 60% ihrer Eltern berichten von Schmerzen am Lebensende, die therapeutisch nicht adäquat angegangen wurden [Lenton et al. (2001) *Child Care Health Dev* 27:389-98].

Durch die Arbeitsgruppe um McGrath wurden jetzt eine Vielzahl von Arbeiten vorgelegt, die eine validierte Schmerzmessung auch in dieser Patientengruppe möglich erscheinen lassen [Stallard et al. (2002) *J Pediatr Psychol* 27:209-14; Stallard et al. (2002) *Pain* 98:145-49]. Hierbei werden individuelle Schmerzparameter zu einem validen Instrument zusammengeführt.

Mit Hilfe dieser Schmerzmessinstrumente können schmerzreduzierende Maßnahmen in ihrem Erfolg besser beurteilt werden. Dies gilt für die medikamentöse Schmerztherapie ebenso wie für schmerzreduzierende Operationen oder die intrathekale Baclofentherapie.

Passend zu den „Datteler Kinderschmerztagen – Kongress für Kinderschmerztherapie und Pädiatrische Palliativmedizin“ ist diese Ausgabe der „Neuropädiatrie in Klinik und Praxis“ der Schmerztherapie gewidmet. Zusammen mit den Autoren hoffe ich als Gastschriftleiter dazu beitragen zu können, dass zwischen Neuropädiatern und Schmerztherapeuten ein neuer Dialog über Schmerzerkennung und -therapie bei Kindern und Jugendlichen mit geistiger oder körperlicher Behinderung entsteht.

Datteln, Januar 2003
Boris Zernikow
Gastschriftleiter

Somatosensibel evozierte Potentiale nach Reizung des Nervus Medianus – Maturation und klinische Anwendung der subkortikalen und kortikalen Potentiale im Kindesalter

R. BOOR

Universitätskinderklinik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Boor wurde am 31.05.2001 an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz für das Fach Kinderheilkunde habilitiert. Nach dem Medizinstudium in Mainz und dem Praktischen Jahr am Städtischen Krankenhaus Kemperhof in Koblenz begann er 1986 seine Weiterbildung als wissenschaftlicher Mitarbeiter der Universitätskinderklinik Mainz. Er promovierte 1987 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und wurde 1992 als Facharzt für Kinderheilkunde anerkannt. Seit 1992 arbeitet Dr. Boor an der Abteilung Neuropädiatrie der Universitätskinderklinik Mainz. In der Zeit zwischen 1994 bis 1997 erfolgten drei Forschungsaufenthalte am elektrophysiologischen Labor des Hospital for Sick Children in Toronto. Seit 1997 ist er als Oberarzt der Abteilung Neuropädiatrie an der Universitätskinderklinik Mainz tätig. Der wissenschaftliche Schwerpunkt liegt im Bereich der Pädiatrischen Neurophysiologie; derzeit beschäftigt sich Herr Dr. Boor mit der computergestützten EEG-Quellenanalyse sowie der funktionellen Kernspintomographie epilepsietypischer Entladungen und evozierter Potentiale. Nachstehend fasst Dr. Boor auf Aufforderung der Schriftleitung die wichtigsten Ergebnisse seiner Habilitationsschrift zusammen.

Zusammenfassung

Die Maturation der Medianus-SEP wurde bei 102 Kindern und 18 jungen Erwachsenen untersucht. Die Nahfeld-Potentiale N9 (Generator im Plexus brachialis) und N13a (unteres Halsmark) sowie das Fernfeld-Potential P13 (kranio-zervikaler Übergang) waren bei allen Probanden abgrenzbar. Das Nahfeld-Potential N13b (kranio-zervikaler Übergang) fehlte bei zwei Erwachsenen. Das Fernfeld-Potential

P14 (Lemniscus medialis) wurde bei 36% der Kinder im Alter unter vier Jahren gefunden, gegenüber 97% der Kinder über 4 Jahre und 94% der Erwachsenen. Die kortikale Nahfeld-Komponente N20 wurde bei allen Probanden identifiziert.

Die klinische Anwendung der Methode erfolgte an Kindern mit heterozygoter Achondroplasie, bei denen bereits im Säuglingsalter eine Schädigung des oberen Halsmarks als Folge der knöchernen Enge des Foramen magnum auftreten kann sowie an Kindern mit Mukopolysaccharidosen (MPS), die ab dem Schulalter oft eine fortschreitende zervikale Myelopathie entwickeln. Die SEP wiesen eine hohe Sensitivität bei der Erkennung einer hohen zervikalen Myelopathie auf. Dies kam hauptsächlich durch die subkortikal generierten Komponenten P13 und N13b zustande, mit deren Hilfe subklinische Läsionen entdeckt werden konnten. Auch die Spezifität in Bezug auf das Vorliegen einer Kompression des Myelons am kranio-zervikalen Übergang war sehr hoch. Durch regelmäßige Verlaufsuntersuchungen gefährdeter Patienten könnten die SEP zur frühzeitigen Erkennung und rechtzeitigen neurochirurgischen Therapie einer zervikalen Myelopathie beitragen.

Schlüsselwörter

Somatosensorisch evozierte Potentiale, Fernfeld-Potential, Maturation, Achondroplasie, Mukopolysaccharidose, Myelopathie, Kind

Somatosensory evoked potentials after median nerve stimulation – maturation and clinical application of the subcortical and cortical potentials in children

Summary

The maturation of the median nerve SEPs was shown in 102 children and 18 young adults. The near-field potentials N9 (brachial plexus potential), N13a (lower cervical cord) and the far-field P13 (cervico-medullary junction) were recorded in all control subjects. The near-field N13b (cervico-medullary junction) was not present in 2 adults. The far-field P14 (medial lemniscus) was recorded in 36% of children less than 4 years of age, versus 97% of children, who were older than 4 years and 94% of adult normal controls. The cortical near-field N20 was identified in all control subjects.

The clinical application of the method included children with heterozygote achondroplasia, who are at risk for early cervical myelopathy from a stenosis of the cranio-cervical junction and patients with mucopolysaccharidoses, who may develop high cervical myelopathy from a stenosis of the cranio-cervical junction from school age. The analysis of somatosensory evoked potentials, notably of subcortical tracings provided a high sensitivity for the detection of cervical myelopathy. Even subclinical myelopathy was detected. The specificity with respect to compression of the cervical cord at the cranio-cervical junction was high, as well. Follow-up studies in patients who are at risk for cervical myelopathy may facilitate early diagnosis to prevent irreversible damage by neurosurgical decompression.

Key words

Somatosensory evoked potentials, far-field potential, maturation, achondroplasia, mucopolysaccharidosis, myelopathy, child

Einleitung

Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) sind bei Kindern für die Beurteilung der somatosensiblen Bahnen unverzichtbar. Säuglinge, Kleinkinder sowie retardierte Kinder werden in der Regel im medikamentös induzierten Schlaf untersucht, was die kortikalen SEP-Komponenten beeinflussen kann (8). Hier bietet sich die Verwendung subkortikal generierter Potentiale an. In der vorliegenden Arbeit wurde die Maturation des somatosensiblen Systems vom peripheren Nerv über die Hinterstränge und den Lemniscus medialis bis zum somatosensorischen Kortex untersucht und ein Normwertkollektiv erstellt.

Nahfeld-Potentiale werden in der Nähe der Ableitelektroden generiert. Im Gegensatz dazu werden Fernfeld-Potentiale in tiefergelegenen Strukturen des zentralen oder peripheren Nervensystems fernab von den Ableitelektroden generiert. Die Felder der Fernfeld-Potentiale sind weit verteilt, und ihre Feldstärke nimmt nicht im Verhältnis zum Quadrat des Abstands vom Generator ab (12). Ein Fernfeld-Potential kann durch eine plötzliche Einengung des Volumenleiters generiert werden sowie an Orten, an denen der Nerv abbiegt oder endet (12). Die elektrischen Felder der Fernfeld-Potentiale sind so weit ausgedehnt, dass sie in bipolaren Ableitungen zwischen zwei Punkten an der Kopfhaut mit der üblicherweise verwendeten frontalen Referenz nicht erfasst werden können. Deshalb werden (nonzephale) Referenzelektroden abseits vom Generator für die Ableitung der Fernfeld-Potentiale benutzt.

Folgende Nahfeldpotentiale wurden abgeleitet: Die N9 wird im Plexus brachialis generiert. Die N11 repräsentiert den präsynaptischen Impuls im Hinterstrang. Bei der N13a handelt es sich um ein postsynaptisches Potential aus dem Hinterhorn des kaudalen Halsmarks. Die N13b wird in der Nähe des Foramen magnum generiert. Das Fernfeldpotential P13 stellt präsynaptische Aktivität aus dem Bereich des kranio-zervikalen Übergangs dar, die P14 wird im Lemniscus medialis generiert und bei der N18 handelt es sich um ein Fernfeldpotential aus der Medulla oblongata. Die N20 ist ein Nahfeldpotential aus der Area 3b des somatosensorischen Kortex (siehe 2, 5).

Die SEP wurden klinisch eingesetzt, um eine Funktionsstörung der Hinterstränge durch Kompression im Bereich des kranio-zervikalen Übergangs bei Kindern mit Achondroplasie sowie bei Patienten mit Mucopolysaccharidosen erkennen (4, 6).

Methodik

Das Normkollektiv bestand aus 102 Kindern im Alter zwischen 1 Woche und 15,5 Jahren (Median 5,5) sowie 18 gesunden Erwachsenen im Alter von 18,3–29,2 Jahren (Median 23,1). Zusätzlich wurden 47 Patienten mit heterozygoter Achondroplasie im Alter von 5 Monaten bis 16,3 Jahren (Median 3,9) sowie 12 Patienten mit Mukopolysaccharidosen (MPS) im Alter von 2,4–33,4 Jahren (Median 9,1) untersucht. Bei den Mukopolysaccharidosen handelte es sich um die Typen MPS I-S (n=3), IVA (n=6) und VI (n=3), welche nicht zu einem mentalen Abbau führen.

Der N. medianus wurde am Handgelenk elektrisch gereizt; Einzelheiten der Methodik siehe 2, 5). Kinder mit einem Entwicklungsalter von unter 4–5 Jahren wurden sediert (Chloralhydrat, Prothipendyl). Die Ableitelektroden befanden sich über der linken oder rechten Fossa supraclavicularis (Erb'scher Punkt, EP1 und EP2), über dem Dornfortsatz des siebten und zweiten Halswirbels (cv7 und cv2), der frontalen Kopfhaut (Fz) sowie links und rechts zentroparietal jeweils 2 cm hinter C3 oder C4 (C3' und C4'). Eine Elektrode über dem kontralateralen Erb'schen Punkt (EP_k) diente als nonzephale Referenz. Die Ohrreferenz war am ipsilateralen Ohrfläppchen (A1, A2) aufgeklebt. Die vordere Halsreferenz befand sich über der Fossa jugularis (jug). Die evozierten Potentiale wurden nach ihrer Polarität und Latenz bei Erwachsenen bezeichnet. Dabei bezeichnet „N“ ein negatives und „P“ ein positives Potential an der aktiven Elektrode. Die Abbildung 1 zeigt ein Beispiel norma-

ler Medianus-SEP sowie die verwendeten Montagen.

Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient wurde errechnet, um die Beziehungen zwischen den Latenzen und dem Alter sowie der Körpergröße bei Kindern und Jugendlichen zu bestimmen. Mit Hilfe eines Streudiagramms und der zugehörigen modifizierten exponentiellen Funktion wurden die Minima der exponentiellen Kurven visuell festgelegt und die X-Achsen in jeweils 2 Bereiche geteilt (jeweils gerundet auf eine ganze Zahl).

Bei den Patienten wurde das Vorhandensein oder das Fehlen der Potentiale N9, N13a, N13b, P13 und N20 bewertet. Diese Komponenten konnten bei allen untersuchten Kindern des Normkollektivs identifiziert werden (s.u.). Zusätzlich wurden die Interpeak-Latenzen N9-N13a, N9-N13b, N9-P13 bestimmt, welche die Leitzeit vom Plexus brachialis zum unteren Halsmark und zum zerviko-medullären Übergang messen sowie die zentrale Leitzeit (ZLZ) N13a-N20 zwischen dem unteren Halsmark und dem somatosensorischen Kortex. Als oberer Grenzwert der Latenzen und IPL wurde der Mittelwert + 3 Standardabweichungen definiert.

Ergebnisse

Normkollektiv

Die Potentiale N9, N13a, P13 und N20 waren bei allen Probanden des Normkollektivs abgrenzbar (Abb. 1). Die N11 wurde bei 116 Probanden des Normkollektivs identifiziert; sie fehlte bei zwei Neugeborenen, einem Kind im Alter von 12 Monaten sowie einem Erwachsenen. Die N13b

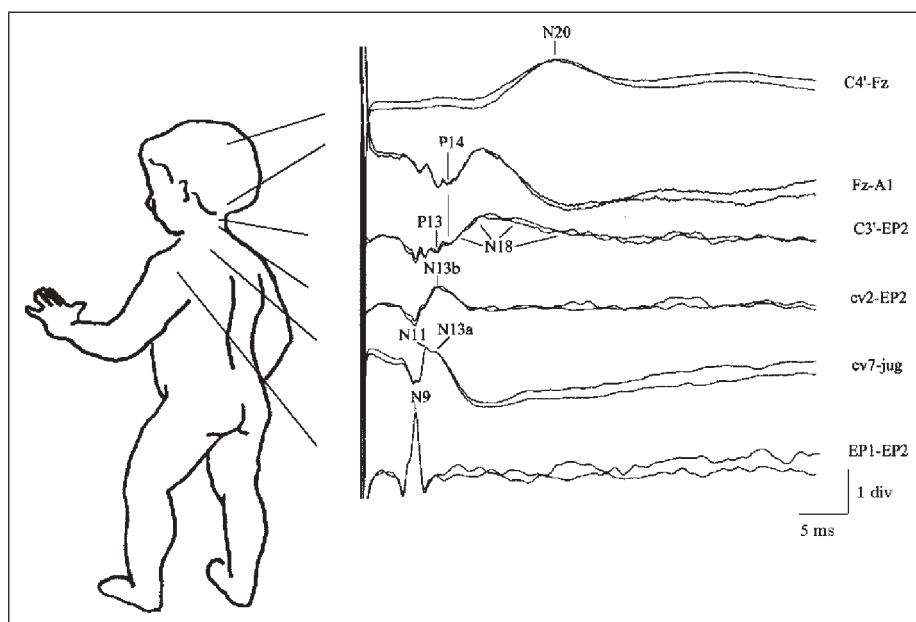


Abb. 1: Normale Medianus-SEP im medikamentös induzierten Schlaf bei einem 45 Monate alten Kind. Man erkennt die Nahfeld-Potentiale N9, N11, N13a, N13b, N20 sowie die Fernfeldpotentiale P13, P14 und N18. Potentiale negativer Polarität sind mit einem Ausschlag nach oben dargestellt. Amplituden: 1div, 2µV in Kanal 2; 1div, 5µV in den übrigen Kanälen.

Alter	N	Vigilanz	N9	N9-N11	N9-N13a	N9-N13b	N9-P13	N9-P14	N13a-N20	N13b-N20	P13-N20
0-3 M	9	S	6,2 (0,8)	1,5 (0,4)	2,9 (0,5)	-	3,0 (0,6)	5,8 (0,7)	16,1 (3,4)	-	16,0 (3,8)
4-12 M	9	S	5,1 (0,3)	1,6 (0,6)	2,9 (0,3)	2,9 (0,5)	3,2 (0,2)	3,7 (-)	10,2 (1,0)	10,2 (1,0)	9,9 (0,9)
13-30 M	13	S	5,7 (0,5)	1,4 (0,4)	2,5 (0,3)	2,8 (0,4)	2,5 (0,5)	4,2 (0,5)	9,4 (1,1)	9,1 (1,3)	9,4 (1,0)
31-48 M	11	S	6,2 (0,5)	1,1 (0,2)	2,4 (0,2)	2,5 (0,4)	2,4 (0,4)	3,8 (0,4)	8,6 (1,9)	8,5 (1,9)	8,6 (1,8)
4-6 J	17	S, W	7,0 (0,6)	1,2 (0,2)	2,4 (0,2)	2,4 (0,2)	2,3 (0,3)	3,9 (0,3)			
4-6 J	5	S							6,9 (0,8)	6,9 (0,8)	7,2 (0,9)
4-6 J	12	W							6,3 (0,6)	6,3 (0,5)	6,3 (0,6)
7-9 J	15	W	7,7 (0,4)	1,4 (0,3)	2,5 (0,2)	2,6 (0,4)	2,7 (0,3)	3,9 (0,3)	5,8 (0,3)	5,7 (0,3)	5,7 (0,3)
10-12 J	16	W	8,8 (0,7)	1,5 (0,2)	2,7 (0,3)	2,8 (0,4)	2,9 (0,2)	4,2 (0,3)	6,0 (0,5)	5,8 (0,3)	5,8 (0,4)
13-15 J	12	W	9,1 (0,4)	1,7 (0,2)	3,0 (0,2)	3,2 (0,3)	3,1 (0,2)	4,5 (0,2)	5,7 (0,3)	5,5 (0,4)	5,5 (0,3)
Erwachsene	18	W	9,5 (0,7)	1,7 (0,3)	3,1 (0,4)	3,2 (0,4)	3,3 (0,3)	4,5 (0,3)	5,7 (0,4)	5,6 (0,4)	5,5 (0,3)

S: Schlaf; W: Wachzustand

Tab. 1: Peak- sowie Interpeak-Latenzen: Mittelwert (Standardabweichung)

wurde in der jüngsten Altersgruppe (≤ 3 Monate) nicht untersucht; die N13b war bei allen anderen Kindern abgrenzbar, nicht jedoch bei zwei Erwachsenen. Das Fernfeldpotential P14 ließ sich bei 89 Probanden des Normkollektivs identifizieren; dies unterteilte sich in 15 Kinder (36%) unter 4 Jahren, 58 Kinder (97%) im Alter von 4-15 Jahren und 17 Erwachsene (94%). Im Anschluss an das Fernfeldpotential P13 (oder P14) wurde das Fernfeldpotential N18 bei allen Probanden mit der nonzephalen Referenz abgeleitet. Die Dauer dieser breiten Komponente betrug 12 bis 36 ms. Allerdings war es oft unklar, wo die breite Komponente N18 definitiv endete. Die kortikalen Komponenten waren bei den jüngsten Kindern, insbesondere bei den Neugeborenen, häufig sehr breit.

Normwerte der Peak- und Interpeak-Latenzen zeigt die Tab. 1. Die N9-Latenz korrelierte gut mit der Körpergröße ($r=0,91$; $P<0,0005$) und dem Alter ($r=0,89$, $p<0,0005$). Die Latenzen der späteren SEP-Komponenten waren stark durch die Zunahme der peripheren N9-Latenz beeinflusst. Die übrigen Anteile der Leitungsbahn wurden deshalb mit den Interpeak-Latenzen (IPL) untersucht. Ab dem fünften Lebensjahr waren sowohl das Alter ($r=0,59$, $p<0,0005$) als auch die Körpergröße ($r=0,61$; $P<0,0005$) mäßig positiv mit der IPL N9-N11 korreliert. Die IPL N9-N13a, N9-N13b, N9-P13 sanken innerhalb der ersten 5 Lebensjahre mit zunehmendem Alter (N9-N13a: $r=-0,64$, $P<0,0005$; N9-N13b: $r=-0,45$, $P<0,005$; N9-P13: $r=-0,56$, $P<0,0005$) trotz zunehmender Körpergröße. Danach stiegen sie mit zunehmender Körpergröße (N9-N13a: $r=0,64$, N9-N13b: $r=0,76$; N9-P13: $r=0,79$; jeweils $P<0,0005$) an. Die zentralen IPL waren mit dem Alter negativ korreliert (N13a-N20: $r=-0,87$; N13b-N20: $r=-0,86$; P13-N20: $r=-0,89$; jeweils $P<0,0005$).

Klinische Anwendung

Eine Enge am kranio-zervikalen Übergang wurde bei 23 Patienten mit Achondroplasie (49%) kernspintomographisch nachgewiesen. Fünfzehn Patienten (32%) hatten kernspintomographische Hinweise auf das Vorliegen einer Myelomalazie; davon hatten 7 Patienten (15%) klinische Zeichen einer Myelopathie. Die peripheren Potentiale N9 und N13a waren bei allen Patienten normal. Die subkortikalen Peaks waren bei 20 Patienten pathologisch, P13 in 18 Fällen, N13b in 10 Fällen; die kortikale N20 (oder die ZLZ N13a-N20) war bei 9 Patienten pathologisch (Abb. 2). Tab. 2 zeigt die Sensitivität und Spezifität der Methode in Bezug auf die kernspintomographischen Befunde im Be-

reich des kranio-zervikalen Übergangs sowie das Vorliegen klinischer Symptome in der untersuchten Stichprobe.

Eine Enge am kranio-zervikalen Übergang bestand bei 9 der 12 Patienten mit MPS. Davon erfüllten vier Patienten im Alter von 12,6, 13,1, 22,1 und 33,4 Jahren unsere kernspintomographischen Kriterien einer Myelomalazie, und drei Patienten hatten klinische Hinweise auf das Vorliegen einer zervikalen Myelopathie. Ein pathologisches SEP-Beispiel zeigt die Abb. 3. Die Sensitivität und Spezifität der SEP in Bezug auf eine Myelomalazie am kranio-zervikalen Übergang betragen jeweils 100% in der untersuchten Gruppe. Die Sensitivität der SEP in Bezug auf die klinisch symptomatischen Patienten betrug

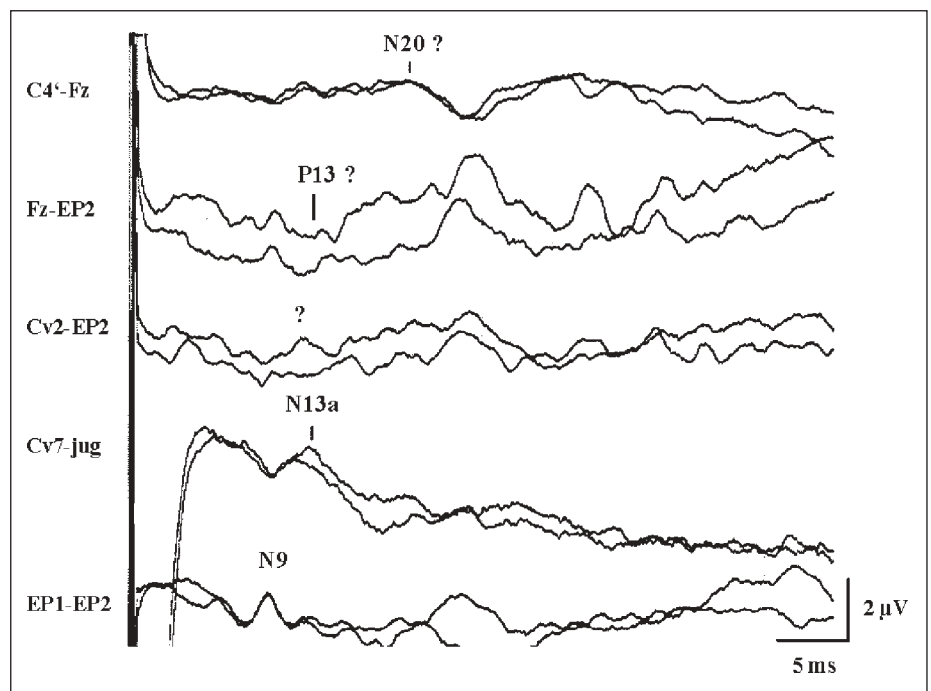


Abb. 3: Medianus-SEP einer 22-jährigen Patientin mit MPS I-S. N13b fehlt, und P13 ist höchstens fraglich erkennbar. Die kortikale N20 ist leicht latenzverzögert und nur schwer abgrenzbar. Kernspintomographisch weist eine erhöhte Signalintensität im oberen Halsmark auf das Vorliegen einer Myelomalazie hin.

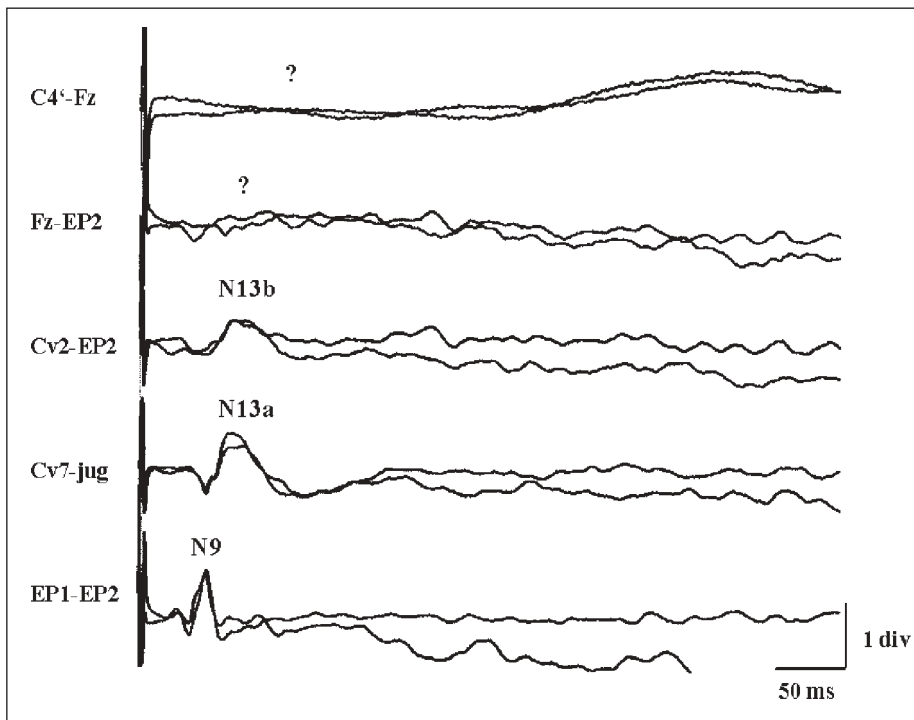


Abb. 2: Medianus-SEP eines 2,5-jährigen Jungen mit Achondroplasie, der eine spastische Paraparese der Beine sowie eine Syringomyelie in Höhe C0-C2 aufwies. Die subkortikale P13 sowie die kortikale N20 fehlen.

	Sensitivität	Spezifität
MRT: Kompression (n=23)	82,6%	91,7 %
MRT: Myelomalazie (n=15)	93,3%	78,1 %
Klinische Symptome (n=7)	100%	65 %

Tab. 2: SEP-Ergebnisse bei den untersuchten Patienten mit Achondroplasie (N=47)

ebenfalls 100% (Spezifität 89%). Die P13 war bei allen vier Patienten pathologisch, bei denen eine Myelopathie klinisch oder kernspintomographisch nachgewiesen werden konnte, die kortikale N20 (bzw. die ZLZ) bei drei. Die N13b war bei allen Patienten mit MPS normal.

Diskussion

Normkollektiv

Nahfeld- und Fernfeld SEP nach Reizung des N. medianus wurden in einem Normkollektiv bestehend aus Kindern aller Altersstufen sowie jungen Erwachsenen abgeleitet. Jüngere Kinder wurden entweder im natürlichen oder im medikamentös induzierten Schlaf untersucht. Die Morphologie der kortikalen Welle N20 verändert sich bei Kindern in tiefen Schlafstadien; die Latenz kann verlängert sein (8, 22). Deshalb sind subkortikal generierte SEP-Komponenten bei Kindern von besonderem Interesse, denn diese Komponenten werden vom Vigilanzstadium wahrscheinlich nicht beeinflusst (16, 17, 23).

Die Nahfeld-Potentiale N9, N13a, N13b und N20 waren bei allen Kindern des

Normkollektivs abgrenzbar. Übereinstimmend mit den Ergebnissen aus der pädiatrischen Literatur (16, 21, 22) konnten die Fernfeld-Potentiale P13 und P14 in der vorliegenden Arbeit mit einer offenen Filtereinstellung differenziert werden. Die P13 ließ sich bei allen Kindern und Erwachsenen des Normkollektivs abgrenzen. Die P14 konnte allerdings nicht bei allen Probanden identifiziert werden, ähnlich den Ergebnissen von Tomita et al. (22). Dieses Potential fehlte bei der Mehrzahl der Säuglinge und Kleinkinder, während es bei den älteren Kindern und Erwachsenen fast regelmäßig gefunden wurde. Im Anschluss an die P13 (oder P14) konnte die medulläre N18 bei allen Kindern mit der nonzephalen Referenzelektrode abgeleitet werden. Aufgrund der Variabilität der N18 und der Schwierigkeit, diese Komponente exakt zu messen, ist ihr klinischer Nutzen bei Kindern jedoch noch unklar.

Bei allen Probanden des Normkollektivs konnte die postzentrale N20 abgeleitet werden, die in der Area 3b des somatosensorischen Kortex generiert wird (1, 7). Dies entspricht den Ergebnissen aus der Literatur (9). Die Effekte der Sedierung und des

Vigilanzstadiums wurden nicht gesondert geprüft, da die vorliegende Untersuchung hauptsächlich den subkortikal generierten SEP-Komponenten galt.

Klinische Anwendung

In den bisher veröffentlichten SEP-Untersuchungen über Patienten mit Achondroplasie wurden vor allem die kortikalen Potentiale und die ZLZ beurteilt. Die Ergebnisse aus der Literatur sprechen für eine hohe Sensitivität der SEP hinsichtlich einer symptomatischen Myelopathie am kranio-zervikalen Übergang. Sie divergieren jedoch bei den Patienten, die keine klinischen Hinweise auf das Vorliegen einer Myelopathie haben (15, 20). Die stärkste Gefährdung durch eine Myelopathie am kranio-zervikalen Übergang besteht bei Kindern mit Achondroplasie innerhalb der ersten Lebensjahre (10, 18). Der klinische Befund weist jedoch bei jungen Patienten mit Achondroplasie oft erst spät auf das Vorliegen einer Myelopathie hin. Deshalb ist eine elektrophysiologische Möglichkeit zur Erkennung einer subklinischen Myelopathie bei neurologisch unauffälligen Kindern von großem Interesse. Ein wichtiger Vorteil der subkortikalen SEP besteht darin, dass sie durch Schlaf nicht beeinflusst werden und deshalb bei Säuglingen und Kleinkindern verlässlich beurteilt werden können. Bei kleinwüchsigen Patienten ist darüber hinaus die Verwendung der IPL besonders wichtig, weil sie Einflüsse der Körpergröße auf die peripheren Abschnitte der Leitungsbahn weitgehend beseitigen.

Sensitivität und Spezifität der SEP hinsichtlich einer Kompression des oberen Halsmarks waren bei den Patienten mit Achondroplasie hoch. Alle Patienten mit den klinischen Symptomen einer Myelopathie hatten pathologische SEP. Dies entspricht den oben dargestellten Angaben der Literatur. Pathologische SEP wiesen aber auch mehrfach auf das Vorliegen einer Myelopathie hin, die klinisch (noch?) inapparent war. Pathologische SEP wurden mit einer Ausnahme bei allen Patienten mit kernspintomographischen Hinweisen auf eine Myelomalazie gefunden. Die Sensitivität der subkortikalen Komponenten war höher als diejenige der kortikale N20 (einschließlich der ZLZ).

Die Bedingungen, die zu einer zervikalen Myelopathie bei Patienten mit MPS führen, unterscheiden sich von denen bei Achondroplasie: Das verminderte Wachstum der Ossa occipitalia führt bei Patienten mit Achondroplasie zu einem engen Foramen magnum (11). Die resultierende anatomische Enge ist nicht progredient, und das kritische Alter für Patienten mit Achondroplasie liegt innerhalb der ersten

vier Lebensjahre (10). Dementsprechend ließen sich pathologische SEP bei Patienten mit Achondroplasie bereits in den ersten Lebensjahren ableiten. Dagegen entwickelt sich eine Myelopathie bei Patienten mit MPS erst später durch eine zunehmende Verdickung der Dura sowie extraduraler Weichteile. Häufig besteht eine dorsale Kompression durch den Atlasbogen. Ein weiterer Faktor kann die atlanto-axiale Instabilität sein.

Jüngere Kinder mit Mukopolysaccharidose hatten im untersuchten Kollektiv normale SEP. Sie waren neurologisch unauffällig und hatten keine kernspintomographischen Hinweise auf das Vorliegen einer Myelomalazie. Bei Patienten mit MPS, die eine Myelopathie im weiteren Verlauf entwickeln, kann innerhalb von Monaten ein irreversibler Verlust wichtiger neurologischer Funktionen auftreten. Deshalb ist bei MPS-Patienten mit Myelopathie eine rasche operative Dekompression indiziert (13, 14, 19). Ähnlich den Ergebnissen bei Achondroplasie war die Sensitivität der SEP in der untersuchten Gruppe in Bezug auf das Vorliegen einer Myelopathie hoch. MPS-Patienten ohne klinische oder kernspintomographische Hinweise auf eine Myelopathie hatten normale SEP, auch wenn bereits eine Enge am kranio-zervikalen Übergang im MRT nachweisbar war.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden derzeit in einer prospektiven Untersuchung des Verlaufs bei Patienten mit Achondroplasie und Mukopolysaccharidosen überprüft. Diese Untersuchungen schließen die SEP nach Reizung des Nervus tibialis ein (3). Postoperative Untersuchungen sollen klären, inwieweit die Funktionsstörungen der Hinterstränge reversibel sind. Ergänzende Untersuchungen bei Patienten mit Arnold-Chiari Malformation wurden begonnen um zu prüfen, ob die dargestellten Ergebnisse auch auf andere Krankheitsbilder übertragbar sind, die zu einer Funktionsstörung am kranio-zervikalen Übergang führen.

Die vorgestellte Methode erlaubt die Identifizierung und Lokalisation von Schädigungen des somatosensorischen Systems. Im Kindesalter sind die subkortikalen Komponenten P13 und N13b, die in der Umgebung des kranio-zervikalen

Übergangs generiert werden, zuverlässig ableitbar. Dabei stellt das Fernfeldpotential P13 die wertvollste Komponente zur Beurteilung der Hinterstrangfunktion dar. Gerade bei jungen Kindern, bei denen die klinische Beurteilbarkeit des somatosensiblen Systems oft eingeschränkt ist, sind die SEP von großer klinischer Relevanz.

Literatur

- Allison T, McCarthy G, Wood CC, Jones SJ (1991) Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings. *Brain* 114: 2465-2503
- Boor R, Goebel B, Taylor MJ (1998) Subcortical somatosensory evoked potentials after median nerve stimulation in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2: 137-143
- Boor R, Goebel B, Doepf M, Taylor MJ (1998) Somatosensory evoked potentials after posterior tibial nerve stimulation - normative data in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2: 145-152
- Boor R, Fricke G, Brühl K, Spranger J (1999) Abnormal subcortical somatosensory evoked potentials indicate high cervical myelopathy in achondroplasia. *Eur J Pediatr* 158: 662-667
- Boor R, Goebel B (2000) Maturation of near-field and far-field somatosensory evoked potentials after median nerve stimulation in children under four years of age. *Clin Neurophysiol* 111: 1070-1081
- Boor R, Miebach E, Brühl K, Beck M (2000) Abnormal somatosensory evoked potentials indicate compressive myelopathy in mucopolysaccharidosis. *Neuropediatrics* 31: 122-127
- Desmedt JE, Nguyen TH, Bourguet M (1987) Bit-mapped color imaging of human evoked potentials with reference to the N20, P22, P27 and N30 somatosensory responses. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 68: 1-19.
- Fagan ER, Taylor MJ, Logan WJ (1987) Somatosensory evoked potentials: Part I. A review of neural generators and special considerations in pediatrics. *Pediatr Neurol* 3: 189-196
- George SR, Taylor MJ (1991) Somatosensory evoked potentials in neonates and infants: developmental and normative data. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 80: 94-102.
- Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF (1987) Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet* 41: 454-464
- Hecht JT, Horton WA, Reid CS, Pyeritz RE, Chakraborty R (1989) Growth of the foramen magnum in achondroplasia. *Am J Med Genet* 32: 528-535
- Jones SJ (1993) Somatosensory evoked potentials I: methodology, generators and special techniques. In: Halliday AM (ed) *Evoked potentials in*

clinical testing. 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 383-419

- Kopits SE (1976) Orthopedic complications of dwarfism. *Clin Orthop* 114: 153-179
- Lipson SJ (1977) Dysplasia of the odontoid process in Morquio's syndrome causing quadriplegia. *Bone Joint Surg [Am]* 59-A: 340-344
- Nelson FW, Goldie WD, Hecht JT, Butler IJ, Scott CI (1984) Short-latency somatosensory evoked potentials in the management of patients with achondroplasia. *Neurology* 34: 1053-1058
- Nishimura S, Tomita Y, Tanaka T, Kasagi S, Takashima S, Takeshita K (1986) developmental change of short latency somatosensory evoked potential waves between P3 and N1 components in children. *Brain Dev* 8: 6-9.
- Noguchi Y, Yamada T, Yeh M, Matsubara M, Kokubun Y, Kawada J, Shiraishi G, Kajimoto S (1995) Dissociated changes of frontal and parietal somatosensory evoked potentials in sleep. *Neurology* 45: 154-160
- Pauli RM, Horton VK, Glinski LP and Reiser CA (1995) Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet* 56: 732-744
- Ransford AO, Crockard HA, Stevens JM and Modagheh S (1996) Occipito-atlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford syndrome. *J Bone Joint Surg [Br]* 78-B: 307-313
- Reid CS, Pyeritz RE, Kopits SE, Maria BL, Wang H, Mc Pherson RW, Hurko O, Phillips III JA, Rosenbaum AE (1987) Cervicomedullary compression in young patients with achondroplasia: value of comprehensive neurologic and respiratory evaluation. *J Pediatr* 110: 522-530
- Tomita Y, Nishimura S, Tanaka T (1986) Short latency SEP in infants and children: developmental changes and maturational index of SEP. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 65: 335-343
- Tomita Y, Tanaka T, Kamimura N, Shimozawa N, Takashima S, Takeshita K (1988) Origin and clinical significance of subcortical components in short-latency somatosensory evoked potentials in children. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 69: 199-208
- Yamada T, Kameyama S, Fuchigami Y, Nakazumi Y, Dickins QS, Kimura J (1988) Changes of short latency somatosensory evoked potential in sleep. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 70: 126-136

Neuropaediatrie 2: 6-10 (2003)

Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Boor
 Universitätskinderklinik
 Neuropädiatrie
 Langenbeckstraße 1
 55101 Mainz
 boor@kinder.klinik.uni-mainz.de

Wenn Sie an einem regelmäßigen Bezug der Zeitschrift **Neuropädiatrie in Klinik und Praxis** interessiert sind, dann bedienen Sie sich der diesem Heft beiliegenden Bestellkarte oder rufen uns einfach an.

Abo-Service: Telefon 04 51/70 31-2 67, Fax 04 51/70 31-2 81

Schmerzerkennung, -messung und -therapie bei Kindern mit kognitiver und körperlicher Behinderung

B. ZERNIKOW¹, B. DIETZ²

¹Institut für Kinderschmerztherapie und Pädiatrische Palliativmedizin, ²Zentrum für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke

Zusammenfassung

Das Erkennen von Schmerzen bei mehrfachbehinderten Kindern ist eine große Aufgabe für das behandelnde Team. Ein breites Krankheitsspektrum muss in der Differentialdiagnostik berücksichtigt werden, ohne dass der Arzt durch Angaben des Kindes gelenkt werden könnte. Die Schmerztherapie und ihre Steuerung wird kompliziert durch die häufige Komorbidität der Patienten und fehlende Schmerzmesinstrumente. Schließlich kann das behandelnde Team nur auf wenige wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse bei der Schmerztherapie mehrfachbehinderter Kindern zurückgreifen. Dies darf nicht dazu führen, dass diesen Kindern eine notwendige und indizierte Schmerztherapie – z.B. postoperativ – vorenthalten wird.

Schlüsselwörter

Schmerz, Schmerztherapie, Kinder, Mehrfachbehinderung, Spastik

Pain diagnosis, pain measurement and pain control in children with cognitive and motor disabilities

Summary

In children with multiple disabilities the pain diagnostic process is a challenge. The therapist has to deal with numerous differential diagnoses while he is offered little help from the patient. Both co-morbidity and the lack of a calibrated pain scoring tool complicate the task even more. With respect to pain control there is a paucity of evidence based medical data. In spite of these obstacles it is unacceptable not to provide those children with adequate pain control if medically indicated and necessary, i.e. in the postoperative state.

Key words

Child, multiple disability, pain, pain control, spasticity

Einleitung

Mehrfachbehinderte Kinder mit eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit und Schmerzen stellen für das behandelnde Team eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar, die nicht immer

angenommen wird: so erhalten mehrfachbehinderte Kinder nach großen Operationen deutlich weniger Schmerzmittel als Kinder ohne Behinderung (6). Orthopädische Eingriffe bei Kindern mit spastischer Parese sind häufig: 60 % dieser Kinder werden in den ersten 7 Lebensjahren operiert (10). In einer Gruppe von 4- bis 20-jährigen mehrfachbehinderten Kindern (mittleres Alter: 12 Jahre) betrug die Anzahl vorangegangener Operationen im Mittel 7, minimal 0 und maximal 18 (6).

Schmerzart	Ursache	Klinische Hinweise, Diagnostik
<ul style="list-style-type: none"> • Abdominelle Schmerzen • Schmerzen durch medizinische Eingriffe • Muskel- und Gelenkschmerzen • Zahnschmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastroösophagealer Reflux • Obstipation • Zystitis bei Reflux und wiederholter Katheterisierung • Nephrolithiasis bei Fehlernährung • Anlegen von Braunülen • Postoperative Schmerzen • Muskelschmerz durch Spastik • Gelenkschmerzen durch Kontrakturen • Rückenschmerz bei Skoliose und Blockaden • Hüftgelenkluxation • Pathologische Frakturen bei Osteoporose und schwierigem Handling • Komplizierte Pflege • Keine regelmäßige Prophylaxe • Kommunikationsprobleme bei beginnenden Zahnschmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Dystone Bewegungen • Nächtliches Erwachen • Nüchternschmerz • Anämie • Gewichtsverlust • Harter Stuhl • Rektale Untersuchung • Röntgen • Pathologischer Urinbefund • Schmerzen in Attacken • Ultraschall und Röntgen • Lageabhängigkeit • Orthopädische Untersuchung • Lageabhängigkeit • Orthopädische Untersuchung • Druckstellen • Orthopädische Untersuchung • Röntgen • Schmerzen bei Bewegung • Nächtliche Schmerzen, die durch Umlagern besser werden • Röntgen • Fehlhaltung • Schwellung • Kariöses Gebiss

Tab. 1: Häufigste Ursachen von Schmerzen bei Kindern mit Mehrfachbehinderung [nach (35)]

Kinder mit schmerztypischen Verhaltensmustern ohne offensichtliche Schmerzursache bereiten differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Sie haben häufig eine Vielzahl medizinischer Probleme, die potenziell schmerzhaft, aber ohne verbale Mithilfe des Patienten schwer zu diagnostizieren sind (z.B. gastroösophagealer Reflux).

Die Gruppe der Kinder mit psychomotorischer und statomotorischer Retardierung ist allerdings sehr heterogen: unter ihnen gibt es auch Kinder mit *erhöhter* Schmerzschwelle (4, 5).

Differentialdiagnostik und Spezialprobleme

Nicht mitteilungsfähige Kinder mit Mehrfachbehinderung

Es existieren keine wissenschaftlichen Arbeiten zur Häufigkeit schmerzauslösender Erkrankungen bei Kindern mit Mehrfachbehinderung. Tabelle 1 listet eine Vielzahl von Erkrankungen auf, die mit Schmerz einhergehen. Häufigkeitsvermutungen gründen sich auf eine Expertenbefragung, die von McGrath et al. im Jahre 2002 durchgeführt wurde, aber noch nicht veröffentlicht ist.

Kinder mit apallischem Syndrom

Kindern im Wachkoma wird die Fähigkeit der Schmerzwahrnehmung durch die aktuelle IASP-Schmerzdefinition abgesprochen (IASP, International Association for the Study of Pain). In der genannten Definition ist Bewusstsein Voraussetzung für Schmerz per definitionem verfügen Kinder mit apallischem Syndrom nicht über ein Bewusstsein (9). Der Autor ist mit einem Drittel der Erwachsenenneurologen und einem Fünftel der Kinderneurologen jedoch der Meinung, dass Kinder mit apallischem Syndrom Schmerzen haben können und ihnen eine Schmerztherapie nicht vorenthalten werden darf (2, 29). Unumstritten ist zumindest, dass starke nociceptive Reize auch ohne Bewusstwerdung lebensgefährliche Veränderungen der Homöostase bewirken, die durch eine adäquate Schmerztherapie vermieden werden können.

Schmerzmessung

Entwicklungsretardierte Kinder

Die Fähigkeit der Schmerz-Selbsteinschätzung bei Kindern mit unterschiedlicher psychomotorischer Retardierung wird von Eltern und medizinischem Personal in 50 % der Fälle falsch eingeschätzt – in der Regel werden die Fähigkeiten der Kinder überschätzt (11).

Mehrfachbehinderte Kinder

Die Entwicklung und Validierung von Skalen zur Schmerzmessung bei Kindern

Gliederungspunkte	Schmerzindikator
Lautäußerungen	<ol style="list-style-type: none"> Schreien (moderat) sehr lautes Schreien Seufzen, Stöhnen, Jammern, Wimmern – eher leise für Schmerz individuell-spezifische Lautäußerung
Sozialverhalten	<ol style="list-style-type: none"> nicht kooperativ, griesgrämig, schlecht gelaunt, gereizt weniger Interaktion möglich, zieht sich zurück sucht körperliche Nähe oder soziale Wärme ist schwer abzulenken, zu beruhigen, zu befriedigen
Mimik	<ol style="list-style-type: none"> Augenbrauen gefurcht Veränderungen an den Augen: Augen fest geschlossen, Augen weit geöffnet, finsterner Blick Herabziehen der Mundwinkel oder Lächeln Veränderungen der Lippen (Verziehen, festes Verschließen, Schwellen, Beben der Lippen) Zähnefleischen oder -reiben, Kauen, Zunge herausstrecken
Aktivitätslevel	<ol style="list-style-type: none"> keine oder wenig Spontanbewegung, ruhig, wenig Aktivität viel Spontanbewegung, agitiert
Körper und Extremitäten	<ol style="list-style-type: none"> schlaff steif, spastisch, verkrampft zeigt auf oder berührt schmerzende Körperstellen schont, bedeckt, schützt oder bevorzugt schmerzende Körperstelle zieht oder dreht schmerzende Körperstelle weg macht spezielle Körperbewegungen, um auf Schmerzen aufmerksam zu machen (Schaukeln, Kopf nach hinten werfen)
Physiologische Zeichen	<ol style="list-style-type: none"> Zittern Veränderungen der Hautfarbe, Blässe Schwitzen Tränen Luftanhalten scharfes, hörbares Einatmen; tiefes Einatmen
Essen/Schlafen §	<ul style="list-style-type: none"> ißt weniger, ist an Essen nicht interessiert schläft mehr (öfter, länger, etc.) schläft weniger (Einschlafstörung, Durchschlafstörung, unruhiger Schlaf)

Tab. 2: Schmerzindikatoren nach (21) und (6). § wird in der „Non-communication Children's Pain Checklist - Postoperative Version (NCCPC-PV)(6) nicht berücksichtigt (Einzelheiten siehe Text)

mit Mehrfachbehinderung hat gerade begonnen (6). Sie basieren auf Vorarbeiten von Guisiano et al. (14) und McGrath et al. (26, 27). Über Eltern- und Betreuerbefragungen erstellten diese Arbeitsgruppen eine Liste mit 30 individuellen Schmerzindikatoren, die 7 Kategorien zugeordnet wurden (14, 26, 27).

Die „Non-communication Children's Pain Checklist - Postoperative Version (NCCPC-PV) basiert auf 27 der 30 Schmerzindikatoren. 6 der 7 Kategorien werden berücksichtigt (Tab. 2). Bei der Entwicklung wurden Schmerzindikatoren aus den Bereichen Schlafen/Essen vernachlässigt, da sie postoperativ nicht valide zu beurteilen sind (postoperative Nüchternheit, langsamer Kostaufbau, Narkoseüberhang, etc.). Kinder werden postoperativ über 10 Minuten beobachtet. Die Häufigkeit des Auftretens der Schmerzindikatoren wird von nichtgeschulten Beobachtern und den primär Versorgenden bewertet. Das Vorhandensein

von 11 der 27 Schmerzindikatoren klassifiziert 88 % der Kinder mit mittelstarken und 75 % der Kinder mit starken postoperativen Schmerzen richtig. Veränderungen der Mimik sind die verlässlichsten und stärksten Schmerzindikatoren. Wie auch schon andere Autoren zeigen konnten, zeigen Kinder mit Mehrfachbehinderung auf Schmerzreize stärkere Veränderungen der Mimik als gesunde Kinder (32). Kinderkrankenschwestern bewerten postoperativ aber besonders verbale und vokale Schmerzäußerungen, weswegen Schmerzen bei mehrfachbehinderten Kinder – die v.a. mimisch reagieren – in der Regel unterschätzt werden (8, 17).

Schmerztherapie

Die Schmerztherapie unterscheidet sich postoperativ, bei Tumorschmerzen, schmerzhaften Eingriffen etc., im Wesentlichen nicht von der anderer Kinder.

Nicht-Opioide	Tagesdosis	Tagesmaximaldosis	Menge der Einzeldosen	Für mehrfachbehinderte Kinder besonders geeignete Präparate: Begründung
Diclofenac	1 - 3 mg/kg KG	150	in 2 Dosen in 1 Dosis (Retardtbl.)	<ul style="list-style-type: none"> Retardtabletten à 100 mg: niedrige Einnahmefrequenz Suppositorien à 12,5; 25; 50; 100 mg: bei problematischer oraler Gabe
Ibuprofen#	30-40 mg/kg KG	2400	in 3 Dosen	<ul style="list-style-type: none"> Saft (5 ml = 100 mg): Applikation auch über PEG-Sonde, Geschmack hervorragend im Ggs zu allen uns bekannten Paracetamolsäften Suppositorien à 200 mg: bei problematischer oraler Gabe
Indomethacin	2-3 mg/kg KG	150	in 3 Dosen in 1 Dosis (Retardtbl.)	<ul style="list-style-type: none"> Saft oder Brausetablette à 25; 50 mg: auch über PEG-Sonde Retardtabletten à 75 mg: niedrige Einnahmefrequenz Suppositorien à 50; 100 mg: bei problematischer oraler Gabe
Metamizol	60-75 mg/kg KG	5000	in 4-6 Dosen	<ul style="list-style-type: none"> Tropfen (1Tr. = 12,5 mg): Applikation auch über PEG-Sonde, geringes Applikationsvolumen, aber bitterer Geschmack Injektionslösung (1 ml = 500 mg): wenn orale und rektale Gabe nicht möglich oder nicht erwünscht ist, z. B. Post-OP Suppositorien à 300; 1000 mg: bei problematischer oraler Gabe
Naproxen	10-15 mg/kg KG	1000	in 2 Dosen	<ul style="list-style-type: none"> Saft: Applikation auch über PEG-Sonde Suppositorien à 500 mg: bei problematischer oraler Gabe
Paracetamol*	≤ 2 Jahren: 60 mg/kg KG > 2 Jahre: 90 mg/kg KG	4000	in 4-6 Dosen	<ul style="list-style-type: none"> Saft (1 ml = 40 mg): Applikation auch über PEG-Sonde, Geschmack nicht angenehm Suppositorien à 125; 250; 500; 1000 mg: gute Dosisabstufung, bei problematischer oraler Gabe

Tab. 3: Nicht-Opioide (Auswahl). Bei rektaler Gabe von Paracetamol werden ca. 66 % resorbiert. Da diese Resorptionsrate jedoch sehr schwankt, entspricht die rektale der oralen Dosisempfehlung. Außer Metamizol werden alle anderen Nichtopioiden ausschließlich per os/rektal verabreicht. Bei Metamizol entsprechen sich i.v.-Dosis und p.o.-Dosis. * Die maximale Tagesdosis sollte ohne regelmäßige Kontrolle der Leberwerte nicht länger als 72 Stunden verabreicht werden. # Ibuprofen ist von allen NSAR mit dem geringsten Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen behaftet.

Postoperative Schmerztherapie

Es ist eine balancierte Analgesie aus regionalanästhesiologischen Verfahren, Nichtopioiden und Opioiden zu empfehlen (28). Die postoperative Schmerztherapie bei ansonsten gesunden Kindern weist weltweit erhebliche Defizite auf. Mehr als 50 % der Kinder werden insuffizient therapiert, 30 % erhalten postoperativ gar keine Analgetika (21, 12). Im Vergleich zwischen mental retardierten und nicht-retardierten Kindern werden bei ersteren postoperativ signifikant seltener Schmerzen gemessen oder dokumentiert, Patienten(Eltern)-Kontrollierte-Analgesie-Pumpen verordnet und Opioiden verabreicht (25). Je gravierender die Behinderung, desto niedriger die individuelle Opioidtagesdosis (25).

Periduralkatheter sollten bei Kindern mit Skoliose immer unter Röntgendurchleuchtung gelegt werden. Übliche Dosierungen für die enterale und parenterale Schmerztherapie mit Nicht-Opioiden und Opioiden finden sich in den Tabellen 3, 4a-c.

Tumorschmerztherapie/chronische Schmerzen

Schmerzen bei Krebserkrankungen werden nach der Uhr und nicht nach Bedarf therapiert. Auch bei einigen nicht-malignen Erkrankungen, wie erheblichen Arthrosen kann der jahrelange Einsatz von Opioiden gerechtfertigt sein – Opioiden sind nicht organotoxisch und werden besser vertragen als eine chronische NSAR-Therapie (NSAR, nichtsteroidale Anti-Rheumatika). Opioiden sollten bei längerer Einnahme als Retardform alle 12 Stunden p.o. zugeführt werden. Morphin ist der Goldstandard. Eine transdermale Therapie mit Fentanyl sollte

nur erfolgen, wenn eine stabile Schmerzsituation vorliegt, eine genügend hohe Dosis eines starken Opioids über einen längeren Zeitraum oral/parenteral appliziert wurde (Titrationsphase), ein genügend großes Hautareal zur Verfügung steht, das transdermale System vom Kind nicht durch Körperbewegungen abgelöst wird und der Patient nicht übermäßig schwitzt bzw. regelmäßig Fieber hat (Die Dosis-Umrechnungsempfehlungen finden sich in Tab. 5).

Frakturschmerzen im Rahmen osteoporotischer Knochenfrakturen

Osteoporose und konsekutive Frakturen haben bei schwerstmehrfachbehinderten Kindern mehrere Ursachen. Neben der Immobilisierung spielen schlechte Ernährungslage und Vitamin-D-Mangelzustände eine entscheidende Rolle. Eine Messung der Knochendichte zur Abschätzung des Frakturrisikos mittels quantitativem CT ist möglich, eine Frakturprävention durch Ernährungsoptimierung, Ausgleich von Mangelzuständen und die regelmäßige Gabe von Bisphosphonaten denkbar, aber wissenschaftlich noch nicht untersucht.

Adjuvante Schmerztherapie

Adjuvante Schmerzmittel kommen bei bestimmten Schmerzsyndromen, wie dem neuropathischen Schmerz, zum Einsatz, der bei nichtmittelungsfähigen Patienten allerdings nur sehr schwer zu diagnostizieren ist. Soll neben der Analgesie eine Sedierung des Kindes erfolgen, empfiehlt sich der Einsatz schwacher Neuroleptika, von denen angenommen wird, dass sie die Opioidanalgesie möglicherweise verstärken. Auf Barbiturate sollte verzichtet werden;

sie stehen im Verdacht, die Schmerzschwelle abzusenken. Solide wissenschaftliche Daten über der Einsatz von adjuvanten Schmerzmitteln im Kindesalter fehlen für fast alle Adjuvantien. Bei mehrfachbehinderten Kindern ist Botulinumtoxin A als adjuvantes Schmerzmittel noch am besten untersucht (3).

Botulinumtoxin A reduziert die schmerzhafte muskuläre Hyperaktivität durch Hemmung der Acetylcholin ausschüttung an der neuromuskulären Endplatte (1, 7, 15, 16, 31). Weiterhin beeinflusst Botulinumtoxin die exzitatorischen Neurotransmitter (dazu gehört Substanz P) auf spinaler Ebene, nachdem Botulinumtoxin retrograd über das zweite motorische Neuron ins ZNS aufgenommen wurde (1, 19, 33).

Regelmäßig wird bei Kindern mit Zerebralparese von postoperativen Schmerzen, bedingt durch eine verstärkte Muskelspastik, berichtet (24, 10, 13). Die präoperative lokale Gabe von Botulinumtoxin A führt zu einer signifikanten Verringerung postoperativer spastikassoziierter Schmerzen (22, 34). Bei schwerer Spastik sind weitere Einsatzgebiete: Ruhe- oder Bewegungsschmerz (z. B. Rückenschmerzen wegen opisthotoner Haltung) und Schmerzen bei der Pflege der Genitalregion oder beim Sitzen.

Eine gezielte Injektion von Botulinumtoxin A in die spastische Muskulatur hilft, die Chronifizierungsspirale aus muskulärer Hyperaktivität, spastikassoziertem Schmerz, konsekutiver Fehllage und weiterer Zunahme der Muskelaktivität zu durchbrechen (22). Botulinumtoxin ist nur ein Baustein einer multimodalen Schmerztherapie.

Opioid	äquianalgetische Dosis ^a		übliche Startdosis i.v. ^b		Dosis-i.v. Verhältnis zu p.o.	übliche Startdosis p.o. ^b		biologische Halbwertszeit (h)
	i.v.	p.o.	< 50 kg	> 50 kg		< 50 kg	> 50 kg	
Codein ^c	130 mg	200 mg	n.e.	n.e.	1:1,5	0,5-1 mg/kgKG alle 3-4 Std.	30 mg alle 3-4 Std.	2,5-3
Fentanyl	100 µg Einzeldosis	-	0,5-2 µg/kgKG pro Std. als DTI	25-75 µg stündlich	-	-	-	3
Hydromorphon	1,5 mg	7,5 mg	0,015 mg/kgKG alle 2-4 Std. DTI: 0,005 mg/kgKG pro Std.	1-1,5 mg alle 2-4 Std.	1:5	-	-	2-3
Morphin	10 mg	30 mg	Bolus: 0,05-0,1 mg/kgKG alle 2-4 Std. DTI: 0,03 mg/kgKG pro Std.	5-10 mg DTI: 1mg/Std.	1:3	0,15-0,3 mg/kgKG alle 4 Std.	5-10 mg alle 4 Std.	2,5-3
Pethidin ^d	75 mg	300 mg	0,75 mg/kgKG alle 2-4 Std.	50-75 mg alle 2-4 Std.	1:4	1-1,5 mg/kgKG alle 3-4 Std.	75-100 mg alle 3-4 Std.	3
Piritramid ^e	-	-	0,05 - 0,1 mg/kgKG alle 4-6 Std.	5-10 mg DTI: 1mg/Std.	-	-	-	3-5
Tilidin/Naloxon ^f	-	-	-	-	-	2.-14. Lebensjahr: 1 Tropfen pro Lebensjahr mindestens 3 Tr. alle 6 Std.	ab dem 14. Lebensjahr 20-40 Tr. alle 4-6 Std.	3-6
Tramadol ^g	100 mg	100 mg	1 mg/kg alle 2-4 Std.	50-100 mg	1:1	1 mg/kgKG alle 3-4 Std.	50-100 mg alle 3-4 Std.	2-4

n.e. = nicht empfohlen; DTI: Dauertropfinfusion

Tab. 4a: Opiode mit kurzer Halbwertszeit. Dosierungsrichtlinien zur Opioidanalgesie für opioidnaive Patienten modifiziert nach *Cancer Pain Relief And Palliative Care In Children, WHO 1998 (Copyright der Tabelle beim Autor)*.

Bei allen Medikamenten, bei denen eine Unterscheidung vorgesehen ist, sollten die Dosierungen für Kinder < 50 kg in mg/kgKG und die „übliche Erwachsenendosis“ für Kinder > 50 kg verwendet werden. Wenn eine Umstellung auf ein Opioid mit kurzer Halbwertszeit bei einem schon opioidvorbehandelten Patienten vorgenommen wird, sollte das neue Medikament mit 50 % der äquianalgetischen Dosis verabreicht werden (Grund: inkomplette Kreuztoleranz) und nach Wirkung titriert werden. Für Säuglinge jünger als 6 Monate beträgt die Startdosis ein Viertel bis ein Drittel der vorgeschlagenen Dosis und sollte nach Wirkung weiter titriert werden.

a Äquianalgetische Dosen basieren auf Einmaldosisstudien bei Erwachsenen.

b Die übliche Startdosis ist die im Allgemeinen verwendete Standarddosis und basiert nicht immer auf äquianalgetischen Prinzipien.

c Statt Codein wird in Deutschland überwiegend Tramadol eingesetzt. Codein ist in Deutschland als Antitussivum oder in Kombinationspräparaten mit Paracetamol verbreitet. Die Berücksichtigung von Codein im WHO-Stufenschema basiert nicht auf Aussagen wissenschaftlicher Studien, sondern mehr auf der Tradition, Codein zu verabreichen. Codein hat einige pharmakokinetische und -dynamische Besonderheiten, die seinen Einsatz bei Kindern eher ungünstig erscheinen lassen: I) Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe schwankt stark (15 bis über 80 %). II) Codein wirkt über seinen Metaboliten Morphin analgetisch. Die Verstoffwechslung zu Morphin ist abhängig von der Aktivität des Cytochrom-P450-Enzyms CYP2D6. Die Aktivität dieses Enzyms schwankt stark – je nach genetischer Ausstattung des Patienten. Vereinfacht werden Menschen in schlechte und gute Verstoffwechsler eingeteilt, wobei in Deutschland der Anteil ersterer – bei denen Codein extrem schlecht analgetisch wirkt – ca. 10 % beträgt. Zudem ist die Aktivität von CYP2D6 bei Kindern bis zum 5. Lebensjahr unvorhersehbar – sie kann die Aktivität des Erwachsenenalters erreichen, beträgt aber in dieser Altersgruppe meist nur bis zu 25 % davon. Die CYP2D6-Aktivität und damit die Verstoffwechslung von Codein zu Morphin kann durch Medikamente, die ebenfalls von der WHO empfohlen werden (Metoclopramid, Neuroleptika, Antidepressiva), weiter reduziert werden. III) Bei Neugeborenen traten nach Gabe von Codein z.T. schwere Atemstörungen auf.

d Pethidin wird aufgrund seiner langen Halbwertszeit und der möglichen Akkumulation toxischer Metabolite nicht für eine Therapiedauer von über 24 Std. empfohlen.

e Piritramid ist mit vielen Infusionslösungen und Medikamenten nicht kompatibel. Die proklamierte bessere Kreislaufverträglichkeit von Piritramid im Vergleich zu Morphin ist noch nicht Gegenstand wissenschaftlicher Studien gewesen. Nach Studien an Erwachsenen verursacht Piritramid jedoch mehr Übelkeit, Erbrechen und Sedierung als Morphin.

f Informationen laut Produktinformation. Dosierungen pro kgKG liegen nicht vor. Euphorisierende Wirkung der nicht-retardierten Form. Ceiling-Effekt: maximale Tagesdosis 400 mg/d. Tilidin ist eine Pro-Drug. Der aktive Metabolit Nortilidin entsteht nach hepatischer Demethylierung von Tilidin. Naloxon ist zum Schutz des Medikamentes vor missbräuchlicher i.v.-Applikation zugesetzt. Nach oraler Gabe wird Naloxon schnell hepatisch inaktiviert.

Opioid	äquianalgetische Dosis ^a		übliche Startdosis i.v. ^b		Dosis-i.v. Verhältnis zu p.o.	übliche Startdosis p.o. ^b		biologische Halbwertszeit (h)
	i.v.	p.o.	< 50 kg	> 50 kg		< 50 kg	> 50 kg	
Buprenorphin ^c	0,16 mg	0,16 mg	0,003-0,006 maximal 0,009 mg/kg KG alle 6-8 Std. (Ceiling Effekt)	0,2-0,4 mg alle 6-8 Std.	1:1	0,003-0,006 maximal 0,009 mg/kg KG alle 6-8 Std. (Ceiling Effekt)	0,2-0,4 mg alle 6-8 Std.	6-8
Levomethadon ^d	10 mg	20 mg	0,05 mg/kgKG alle 4-8 Std.	5 mg alle 4-8 Std.	1:2	0,1 mg/kgKG alle 4-8 Std.	5 mg alle 4-8 Std.	12-50

n.e. = nicht empfohlen; DTI: Dauertropfinfusion

Tab. 4b: Opiode mit langer Halbwertszeit. Dosierungsrichtlinien zur Opioidanalgesie für opioidnaive Patienten modifiziert nach *Cancer Pain Relief And Palliative Care In Children, WHO 1998 (Copyright der Tabelle beim Autor)* (Legende siehe Tabelle 4a)

a äquianalgetische Dosen basieren auf Einmaldosisstudien bei Erwachsenen

b Die übliche Startdosis ist die im Allgemeinen verwendete Standarddosis und basiert nicht immer auf äquianalgetischen Prinzipien.

c Gemischter Agonist-Antagonist. Cave: Ceiling-Effekt! Maximal 4 mg/d. Nicht mit anderen Opioiden kombinieren. Sublingualtablets ab ca. 35 kg Körpergewicht einsetzbar.

d Äußerste Vorsicht ist bei der Verwendung von Levomethadon wegen dessen extrem langer biologischer Halbwertszeit angebracht, sowohl bei Therapiebeginn als auch bei Dosissteigerung. Einstellung im Kindesalter unter stationären Bedingungen.

Opioid	übliche Startdosis p.o.a		biologische Halbwertszeit (h)
	< 50 kg	> 50 kg	
Dihydrocodein ^b retardiert	2 mg/kgKG alle (8-) 12 Std.	60 mg alle 12 Std.	8 - 12
Hydromorphon retardiert	0,08 mg/kgKG alle 12 Std.	4 mg alle 12 Std.	8 - 12
Morphin retardiert ^c	0,5 mg/kgKG alle 12 Std.	30-60 mg alle 12 Std.	8 - 12
Oxycodon ^d retardiert	0,2 mg/kgKG alle 12 Std.	10 mg alle 12 Std.	8 - 12
Tilidin/Naloxon retardiert	-	50-300 mg alle 8 -12 Std.	8 - 12
Tramadol retardiert ^f	2 mg/kgKG alle 8- 12 Std.	100-300 mg alle 8 -12 Std.	8- 12

Tab. 4c: Retardierte Opioidzubereitungen. Dosierungsrichtlinien zur Opioidanalgesie für opioidnaive Patienten modifiziert nach Cancer Pain Relief And Palliative Care In Children, WHO 1998 (Copyright der Tabelle beim Autor) (Legende siehe Tabelle 4 a)

- a die übliche Startdosis ist die im allgemeinen verwendete Standarddosis und basiert nicht immer auf äquianalgetischen Prinzipien.
- b Bei Dihydrocodein beobachtet man keine Abhängigkeit des Metabolismus von CYP2D6. Keine Steigerung von Dihydrocodein über 4 mg/kg KG/d, da Zunahme der Nebenwirkungen ohne Zunahme der Wirkung.
- c Bei mehrfachbehinderten Kindern ist Morphin als Retardgranulat sehr gut geeignet.
- d Nach Studien an Erwachsenen scheinen Halluzinationen weniger häufig aufzutreten als unter Therapie mit Morphin. Der Wirkeintritt ist schnell (<1h), die Wirkdauer dennoch 8-12 h.
- e Tramundin retard[®] ist teilbar, Tramal long[®] nicht. Damit ist Tramundin retard[®] ab einem Körpergewicht von 25 Kilogramm einsetzbar.

Tägliche orale Morphin-Dosis (mg/d)	Fentanyl Dosis (µg/h)	Fentanyl Dosis (mg/d)	Pflastergröße in cm ²
30-135	25	0,6	10
135-224	50	1,2	20
225-314	75	1,8	30
315-404	100	2,4	40
405-494	125	3,0	50
495-584	150	3,6	60
je weitere 60 mg/d	weitere 25 µg/h	weitere 0,6 mg/d	weitere 10 cm ²

Tab. 5: Umstellung von oraler Morphin-Therapie auf Fentanyl-Pflaster bei Kindern nach (20)

Medikament	Dosis	Applikationsmodus
Lactulose	≤ 3 Jahre Startdosis: 3 x 2 ml/d Mittlere Dosis: 3 x 5 ml/d > 3 Jahre Startdosis: 3 x 5 ml/d Mittlere Dosis: 3 x 10 ml/d	p.o.
Bisacodyl	2-10 Jahre 5 mg/d >10 Jahre 10 mg/d > 10 Jahre 10 mg/d	Supp. Supp. p.o. (nicht mit Milch einnehmen)
Na-Picosulfat	≥ 4 Jahre 4-8 Tr./24h ≥ 12 Jahre 10 Tr./24h	p.o.

Tab. 6: Laxantien als Begleitmedikation einer Opioidtherapie

pie, die sich individuell aus den Elementen Krankengymnastik, Ergotherapie, Lagerung, Hilfsmittelanpassung, medikamentöse Therapie [u.U. auch intrathekale Backofentherapie (23)] und Operationen (18) zusammensetzen muss. Die Botulinumtoxin-Injektionen eignen sich zur passageren Therapie und Erleichterung anderer Therapiemodalitäten.

Nebenwirkungen und Supportivtherapie

Mögliche Nebenwirkungen einer analgetischen Therapie sind vielfältig und können in dieser Arbeit nicht erschöpfend besprochen werden. Einige für mehrfachbehinderte Kinder spezifische Aspekte werden im Folgenden kurz dargestellt.

Kinder mit Mehrfachbehinderung sind nicht selten dehydriert und weisen einen gastroösophagealen Reflux auf. Bei Ver-

abreichung von NSAR besteht die Gefahr der erhöhten renalen und gastrointestinalen Toxizität. Begleitmedikationen wie Carbamazepin führen zu klinisch bedeutsamen Arzneimittelinteraktionen insbesondere mit Paracetamol (erhöhte Toxizität von Paracetamol: Reduktion der Tageshöchstdosis und regelmäßige Kontrolle der Leberwerte empfehlenswert).

Die häufigste Nebenwirkung der Opioidtherapie bei Kindern mit Mehrfachbehinderung ist die Verstärkung der ohnehin schon bestehenden Obstipation. Mit Beginn der Opioidtherapie müssen prophylaktisch Laxantien verordnet werden, u. U. auch als Kombinationstherapie (Tab. 6).

Komplikationen operativer und invasiver analgetischer Maßnahmen werden an andere Stelle in diesem Heft kompetent dargestellt.

Schlussfolgerung

Schmerztherapie beim mehrfachbehinderten Kind ist eine therapeutische und wissenschaftliche Herausforderung, der in den nächsten Jahren offensiver begegnet werden muss, um Schmerzerfahrung bei Kindern, die sich nur dezent mitteilen können, zu minimieren.

Literatur

1. Aoki R (1998) The development of Botox - its history and pharmacology. Pain Digest 8:337-341
2. Ashwal S, Bale JF, Coulter DL, Eiben R, Garg BP, Hill A, Myer EC, Nordgren RE, Shewmon DA, Sunder TR (1992) The persistent vegetative state in children: report of the Child Neurology Society Ethics Committee. Ann Neurol 32:570-576
3. Barwood S, Baillieu C, Boyd R, Brereton K, Low J, Natrass G, Graham HK (2000) Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Dev Med Child Neurol 42:116-121
4. Biersdorff KK (1994) Incidence of significantly altered pain experience among individuals with developmental disabilities. Am J Ment Retard 98:619-31
5. Biersdorff KK (1991) Pain insensitivity and indifference: alternative explanations for some medical catastrophes. Ment Retard 29:359-62.
6. Breau LM, Finley GA, McGrath PJ, Camfield CS (2002) Validation of the non-communicating children's pain checklist - postoperative version. Anesthesiology 96:528-35
7. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C (1987) Localized injections for botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. Mov Disord 2:237-254
8. Caty S, Tourigny J, Koren I (1995) Assessment and management of children's pain in community hospitals J Adv Nurs 22:638-45
9. Celesia GG (1997) Persistent vegetative state: clinical and ethical issues. Theor Med 18:221-36
10. Chicoine MR, Park TS, Kaufman BA (1997) Selective dorsal rhizotomy and rates of orthopedic surgery in children with spastic cerebral palsy. J Neurosurg 86:34-9
11. Fanurik D, Koh JL, Harrison RD, Conrad TM, Tomerlin C (1998) Pain assessment in children with cognitive impairment: an exploration of self-report skills. Clinical Nursing Research 7:103-124

12. Gauthier JC, Finley GA, McGrath PJ (1998) Children's self-report of postoperative pain intensity and treatment threshold: Determining the adequacy of medication. *Clin J Pain* 14:116-20
13. Geiduschek JM, Haberkern CM, McLaughlin JF, Jacobson LE, Hays RM, Roberts TS (1994) Pain management for children following selective dorsal rhizotomy. *Can J Anaesth* 41:492-6
14. Giusiano B, Jimeno MT, Collignon P, Chau Y (1995) Utilization of a neural network in the elaboration of an evaluation scale for pain in cerebral palsy. *Methods of Information in Medicine* 34:498-502
15. Göbel H, Heinze A (2001) Evidence-based medicine: Botulinum toxin A in migraine and tension-type headache. *J Neurol* 248 (Suppl 1)
16. Guyer BM (1999) Mechanism of botulinum toxin in the relief of chronic pain. *Curr Rev Pain* 3:427-431
17. Hamers JP, Abu-Saad HH, van den Hout MA, Halfens RJ, Kester AD (1996) The influence of children's vocal expression, age, medical diagnosis and information obtained from parents on nurses, pain assessment and decisions regarding interventions. *Pain* 65:53-61
18. Hafkemeyer U (2002) Schmerzreduzierende, funktionsverbessernde Operationen bei Kindern mit Mehrfachbehinderung. *Neuropädiatrie (im Druck)*
19. Humm AM, Pabst C, Lauterbur T, Burgunder JM (2000) Enkephalin and aFGF are differentially regulated in rat spinal motoneurons after chemodenervation with botulinum toxin. *Exp Neurol* 161:361-372
20. Hunt A, Goldman A, Devine T, Phillips M (2001) Transdermal fentanyl for pain relief in a paediatric palliative care population. *Palliat Med* 15:405-412
21. Kart T, Rasmussen M, Horn A, Wested L (1996) Management of postoperative pain in children undergoing orthopaedic surgery. *J Pediatr Orthop* 16:545-48
22. Kathleen B, Bahmann J (1994) Effectiveness of botulinum toxin against painful limb myoclonus of spinal cord origin. *Movement Disorders* 9:233-235
23. Kluger G, Lütjen S, Granel M, Holthausen H (2002) Die intrathekale Baclofentherapie (ITB) bei Kindern mit schwerer Spastik und/oder Dystonie: 15 Jahre Erfahrung bei 68 Patienten. *Neuropädiatrie (im Druck)*
24. Malviya S, Pandit UA, Merkel S, Voepel-Lewis T, Zang L, Siewert M, Tait AR, Muraszko K (1999) A comparison of continuous epidural infusion and intermittent intravenous bolus doses of morphine in children undergoing selective dorsal rhizotomy. *Reg Anesth Pain Med* 24:438-43
25. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S, Lauer A, Munro H, Farley F (2001) Pain management in children with and without cognitive impairment following spine fusion surgery. *Paediatr Anaesth* 11:453-8
26. McGrath PJ, Johnson G, Goodman JT, Schillinger J, Dunn J, Chapman JA. CHEOPS: A behavioral scale for rating postoperative pain in children. In: Fields HL, Dubner R, Cervero F (eds) *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol. 9. Proceedings of the Fourth World Congress on Pain. New York: Raven Press, S. 395-402, 1985
27. McGrath PJ, Rosmus C, Canfield C, Campbell MA, Hennigar A (1998) Behaviours caregivers use to determine pain in non-verbal, cognitively impaired individuals. *Dev Med Child Neurol* 40:340-343
28. Nolan J, Chalkiadis GA, Low J, Olesch CA, Brown TCK (2000) Anaesthesia and pain management in cerebral palsy. *Anaesthesia* 55:32-41
29. Payne K, Taylor RM, Stocking C, Sachs GA (1996) Physicians' attitudes about the care of patients in the persistent vegetative state: a national survey. *Ann Intern Med* 125:104-10
30. Penn RD, Kroin JS (1987) Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. *Lancet* 1:1078
31. Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M (1996) Extradural and intradural muscle effects in experimental botulinum toxin A injection. *Muscle Nerve* 19:488-496
32. Soussignan R, Schaal B, Schmit G, Nadel J (1995) Facial responsiveness to odors in normal and pervasively developmentally disordered children. *Chem Senses* 20:47-59
33. Van den Bergh P, de Beukelaer M, Deconinck N (1996) Effect of muscle denervation on the expression of substance P in the ventral raphe-spinal pathway of the rat. *Brain Res* 707:206-212
34. Wissel J, Müller J, Dressnandt J, Heinen F, Naumann M, Topka H, Poewe W (2000) Management of Spasticity associated pain with botulinumtoxin A. *Journal of Pain and Symptom Management* 20:44-49
35. Zernikow B, Dietz B, Hafkemeyer U, Kluger G (2003) Schmerz und Schmerztherapie bei behinderten Kindern. In: Zernikow B (Hrsg.) *Schmerztherapie bei Kindern*. Springer, Heidelberg (im Druck)

Neuropädiatrie 2: 12-17 (2003)

Dr. med. Boris Zernikow
Vestische Kinder- und Jugendklinik
Universität Witten/Herdecke
Dr.-Friedrich-Steiner Str. 5
D-45711 Datteln
Boris.Zernikow@t-online.de

Die intrathekale Baclofentherapie (ITB) bei Kindern mit schwerer Spastik und/oder Dystonie: 15 Jahre Erfahrung bei 68 Patienten*

G. KLUGER, S. LÜTJEN, M. GRANEL, H. HOLTHAUSEN

Klinik für Neuropädiatrie und Neurologische Rehabilitation, Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche, Vogtareuth

Zusammenfassung

Bisher sind nur wenige Daten zur intrathekalen Baclofentherapie (ITB) publiziert worden, insbesondere fehlen Berichte über Langzeitverläufe.

Methodik: Erfahrungsbericht und Auswertung klinisch dokumentierter Daten 1986 – 4/2002.

Patienten: 68 Kinder und Jugendliche (Alter: 1–21 Jahre, Mittel: 6,5): 52 hypoxisch bedingte zerebrale Schädigung, 9 Schädel-Hirn-Trauma, 2 infantile Zerebralparese, 1 hereditäre spastische Paraparese, 1 traumatische Querschnittlähmung, 3 andere Ursachen für eine schwere cerebrale Schädigung. Die Indikation zur ITB sahen wir bei schwerer Spastik bzw. Rigor und/oder Dystonie mit konsekutiver Immobilität und Schmerzen.

Ergebnisse: Eine gute oder mäßig gute Wirksamkeit der ITB beobachteten wir bei 91 % unserer Patienten. Die am besten wirksamste Dosis betrug im Mittel 701 µg/die (125 – 2300 µg/die). Bei der Hälfte unserer Patienten beobachteten wir Baclofen-bedingte Nebenwirkungen, u.a. Provokation von epileptischen Anfällen, Somnolenz, Bradykardie, Harnverhalt, Atemregulationsstörungen, Blutdruckabfall und Darmatonie. Alle Nebenwirkungen waren nach Adaptation, Dosisreduktion oder Absetzen reversibel. Komplikationen im Rahmen der Katheter- bzw. Pumpenimplantation traten bei 41 % unserer Patienten auf. Mit zunehmender Erfahrung hat der Prozentsatz der notwendigen Pumpenexplantationen von 28 % auf 2 % abgenommen.

Diskussion: In einem hohen Prozentsatz unserer Patienten konnte durch die ITB Spastik und/oder Dystonie reduziert werden, die Patienten hatten weniger Schmerzen und benötigten weniger Seda-

tiva und Analgetika, wodurch Vigilanz, Pfliegarkeit und Rehabilitation verbessert werden konnten. Diesen Vorteilen stehen als Nachteile gegenüber: die ITB ist relativ komplikationsreich, v.a. bei kleinen und schwerkranken Patienten, sie ist aufwendig, der Muskeltonus wird generalisiert gesenkt, eine Epilepsie kann verschlechtert werden. Die Langzeitwirkung bedarf weiterer Evaluation.

Fazit: Wir halten die ITB bei strenger Indikationsstellung bei Kindern mit schwerer und generalisierter Spastik oder/und Dystonie für indiziert. Für die Indikationsstellung und Wirksamkeitsbeurteilung der ITB ist ein interdisziplinäres Team mit Pflege und Therapeuten erforderlich, wobei frühzeitig mit den Eltern individuelle und realistische Ziele formuliert werden sollen. Dabei sind nicht nur funktionelle Aspekte zu berücksichtigen, sondern v. a. Ziele im sozialen Kontext des Patienten.

Schlüsselwörter

Baclofen, intrathekale Baclofen-Therapie, Spastik, Dystonie

Intrathecal baclofen therapy in children with severe spasticity and/or dystonia: 15 years experience in 68 patients

Summary

Only few data have been published on intrathecal baclofen therapy (ITB) in children, especially regarding long-term follow-up; there is a lack of controlled studies.

Method: Report on our experience and evaluation of our patients from 1986 – 4/2002.

Patients: 68 children and adolescents (age: 1–21 years, average age 6.5): Etiolo-

gy: 52 hypoxic brain damage, 9 brain injury, 2 cerebral palsy, 1 familial spastic paraplegia, 1 spinal cord injury, 3 brain damage of other etiology. Indications for ITB was severe spasticity, rigor and /or dystonia, accompanied by immobility and pain.

Results: We observed good or moderate efficacy of ITB in 91 % of our patients. On average the most effective dose was 701 µg/die (125–2300 µg/die). We observed baclofen related side-effects in approximately half of our patients, including provocation of epileptic seizures, somnolence, bradycardia, retention of urine, breathing irregularities, decrease in blood pressure and intestine atonia. All of the side effects disappeared after withdrawal of medication, dose was reduction or the patients adaption to the treatment. Complications with catheter or pump implantation appeared in 41%. With increasing experience the percentage of pump explantations because of complications decreased from 28 % to 2 %.

Discussion: ITB reduced spasticity and /or dystonia in a high percentage of our patients. The patients had less pain and sedatives and analgetics could be reduced, vigilance, nursing and rehabilitation could be improved. Besides these advantages there are disadvantages of ITB: ITB can have a high number of complications, especially in small and very ill children, it is relatively complex, expensive and labour intensive, muscle tone is generally decreased, epilepsy can be worsened, long-term follow-up needs further evaluation. It is important for us to discuss the indication and the evaluation of ITB in a multidisciplinary team including nurses and therapists. Individual and realistic therapy-goals have to be defined early with the parents considering not only functional aspects but also psycho-social issues both of the patients and the family.

* In Gedenken an Dr. Michael C. Laub † 31. Mai 1997

Key words

Baclofen, intrathecal baclofen-therapy, spasticity, dystonia

Einleitung

Baclofen (Summenformel C₁₀H₁₂ClNO₂) wurde ursprünglich als ein Antiepileptikum entwickelt. Es ist ein Agonist des inhibitorischen Neurotransmitters GABA, wobei der Wirkungsmechanismus nicht in allen Einzelheiten bekannt ist (14, 16). Die antispastische Wirkung von Baclofen beruht vermutlich auf einer Stimulation von GABA-B-Rezeptoren im Rückenmark, ein antidystoner Effekt auf einer vom GABA-A-Rezeptor vermittelten Wirkung im zentralen Nervensystem (14). Außerdem wurde klinisch und tierexperimentell ein antinozizeptiver Effekt von Baclofen beobachtet, der nicht über Opiatrezeptoren vermittelt wird (8, 12, 13, 25) (vgl. Tab. 1).

Baclofen überwindet die Blut-Liquor-Schranke schlecht (15). Daher sind bei schweren Formen von Spastizität hohe orale Dosierungen erforderlich, wobei allerdings aufgrund unserer Erfahrungen bei Kindern häufig bereits bei Dosen ab 3-5 mg/kg Körpergewicht nicht akzeptable Nebenwirkungen auftreten (vor allem Müdigkeit und Verwirrheitszustände). Die unmittelbar intrathekale Verabreichung ermöglicht es, Baclofen unter Umgehung der Blut-Liquor-Schranke in 100- bis 1000-fach geringeren Dosierungen zu applizieren und dennoch in weit höherer Konzentration an den wirksamkeitsrelevanten Rezeptoren verfügbar zu machen (16).

Penn und Kroin berichteten 1984 zum ersten Mal von einer erfolgreichen Behandlung der spinalen Spastik mit intrathekalem Baclofen über ein implantierbares Pumpensystem (19). Die intrathekale Verabreichung von Baclofen ist seit 1994 ein in Deutschland mit Einschränkungen bei Erwachsenen zugelassenes Behandlungsverfahren.

In der Literatur mangelt es an kontrollierten Studien für das Kindesalter, insbesondere auch zum Langzeitverlauf. In einer ausführlichen Metaanalyse aus dem Jahre 2000 kommt die American Academy for Cerebral Palsy (CP) and Developmental Medicine zu folgenden Feststellungen:

- „the body of evidence about ITB for spasticity in individuals with CP is still limited and, while promising, treatment effect has yet to be firmly established“,
- „Dystonia. The evidence about ITB effects is only preliminary, but generally positive findings warrant more definitive investigations“ (3).

Speziell zur Frage einer antidystonen Wirkung von ITB bei Kindern ist die Literatur spärlich (1, 2, 7, 9, 18, 20). In der größten Serie von Albright et al. (86 Patienten im Alter von 3-42 Jahren mit generalisierter Dystonie) wird ein positiver Effekt der ITB für 91 % der Patienten angegeben (1). Allerdings war die Nebenwirkungsrate mit 26 % und die Rate chirurgischer Komplikationen mit 38 % hoch.

Zur Indikation einer ITB bei Schmerzen sind uns nur Einzelfallbeobachtungen und unkontrollierte Studien bei Erwachsenen bekannt (8, 12, 13, 16, 17).

Methodik

Bei der ITB unterscheiden wir folgende Behandlungsphasen:

- ▶ Planungsphase
- ▶ Testphase
- ▶ Implantationsphase
- ▶ Dosis-Anpassung
- ▶ Langzeitbehandlung.

Planungsphase

Es handelt sich bei der ITB im Kindesalter um einen „individuellen“ Heilversuch. Laut aktueller Fachinformation der Industrie ist „Voraussetzung für eine Pumpenimplantation eine entsprechende Körpergröße. Die klinischen Daten bei Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt. Die Sicherheit der intrathekalen Gabe von Lioresal bei Kindern unter 4 Jahren ist nicht ausreichend belegt“. Patient und Eltern müssen ausführlich über die Vor- und Nachteile der ITB aufgeklärt werden und die Langzeittherapie muss sichergestellt sein.

Vor einer ITB sollten sich orale Medikamente, insbesondere Baclofen, als ineffektiv oder zu nebenwirkungsreich wirksam erwiesen haben. Bei Kindern nach hypoxischer Hirnschädigung (z.B. Beinahe-Ertrinkungsunfällen) mit rasch progredienter Spastik sollte man allerdings frühzeitig eine ITB in Erwägung ziehen, bevor bleibende Kontrakturen entstanden sind.

Wir halten es außerdem für unbedingt notwendig – möglichst in einem Behandlungsteam mit Ärzten, Pflege und Therapeuten – das individuelle Behandlungsziel der ITB beim einzelnen Patienten vorab zu

definieren und mit den Eltern abzustimmen. Dabei hat es sich bewährt, kurz- und längerfristige Ziele schriftlich festzulegen sowie funktionelle Aspekte von pflegerischen zu unterscheiden. Wichtig ist es, gemeinsam realistische Ziele zu formulieren. Gut kann die Definition der Behandlungsziele anhand der ICF (International Classification Of Functioning)-Kriterien der WHO (World Health Organisation) erfolgen, wobei zwischen Zielen auf den Ebenen Struktur, Funktion, Aktivität, Partizipation und sozialer Kontext unterschieden wird (23). Schon vorab sind ergänzende oder alternative Therapien, z. B. die Injektion von Botulinumtoxin, zu diskutieren und festzulegen, woran und durch wen (bei uns meist Arzt mit Pflege, Krankengymnastik und Ergotherapie) die Wirkung der ITB in der Testphase beurteilt werden soll und ab welcher Dosis diese abgebrochen werden.

Testphase

Das Ansprechen auf die ITB ist im Einzelfall schwer voraussagbar und muss individuell geprüft werden. Prinzipiell kann dies durch einzelne Lumbalpunktionen erfolgen oder über implantierte Spinalkatheter, an denen externe Pumpen zur Dosisfindung mehrere Tage lang angeschlossen werden können. Dabei besteht jedoch eine nicht unerhebliche Infektionsgefahr. Um das Risiko von Liquoristeln zu verringern, sollte nach dem Einsatz von Spinalkathetern ein Abstand von 6 Wochen bis zur Pumpenimplantation eingehalten werden.

Wir beginnen zur Behandlung von Spastik mit einer Testdosis von 50 µg Baclofen intrathekal, zur Behandlung von erworbenen generalisierten Dystonien in Einzelfällen mit 75-100 µg. Bei fehlender Wirksamkeit ohne Nebenwirkungen steigern wir je nach Alter des Patienten und Indikation anfangs um 25 oder 50 µg alle 8 bzw. 12 h, teilweise auch nur alle 24 h, bei höheren erfolglosen Dosen ggf. auch schneller. Unserer Erfahrung nach sind zur Behandlung von Dystonien meist deutlich höhere Dosen notwendig als zur Behandlung von Spastik. Bei Patienten mit Dystonien geht es in der Testphase nicht nur

Wirkmechanismus	- GABA-Agonist
Möglicher Wirkort	- Spinal: GABA-B-Rezeptoren (gegen Spastik) - Zerebral: GABA-A-Rezeptoren (gegen Dystonie) - analgetisch nicht über Opiatrezeptoren
Eliminationshalbwertszeit	- nach oraler Gabe: 2-9 h - nach intrathekaler Gabe: 3-5 h
Dosis	- oral: 2-5 mg/kg/KG/die - intrathekal: 35-2000 µg/die

Tab. 1: Baclofen: Wirkmechanismen, Pharmakologie und eigene Dosiserfahrungen



Abb. 1: Gasdruckbetriebene Pumpe im Vordergrund. Zum Vergleich 2 dickere elektronische Pumpen im Hintergrund

darum, ob die dystone Bewegungsstörung durch Baclofen intrathekal günstig zu beeinflussen ist, sondern auch darum, ob eine ausreichende Wirkung unter Erhalt des notwendigen Haltetonus und damit eine wirklich funktionelle Verbesserung erreicht werden kann. Das therapeutische Fenster für dieses Behandlungsziel ist schmal und die Dosisfindung unterliegt Adaptationsphänomenen. Daher ist eine Testung durch Einzelgaben nicht aussagekräftig, sondern es bedarf einer Testung durch kontinuierliche Gabe über mehrere Tage. Dazu verwenden wir externe Medikamentenpumpen und perkutane Spinalkatheter mit subcutanem Portsystem im Abdomen. Hier kann über Wochen eine Dosisfindung stattfinden und der Patient in verschiedenen Therapien untersucht werden.

Implantationsphase

Für die Langzeittherapie verwenden wir z. Z. verschiedene Pumpensysteme, die unter die Bauchhaut implantiert werden: gasdruckbetriebene Pumpen mit konstanten Flussraten sowie batteriebetriebene, elektronisch steuerbare Systeme (vgl. Abb. 1). Neben den unterschiedlichen Kosten (elektronische Pumpen ca. 8.000 Euro, gasdruckbetriebene Pumpen ca. 50 % günstiger) sehen wir z. Z. noch den Vorteil der gasdruckbetriebenen Pumpen in der längeren Lebensdauer ohne Notwendigkeit des Batteriewechsels. Die programmierbaren Pumpen vereinfachen allerdings wesentlich die Dosisfindung und haben eine präzisere Förderrate. Bei den kleinsten z. Z. im Handel befindlichen elektronischen Pumpen ist der Durchmesser kleiner als bei den gasdruckbetriebenen, die Dicke jedoch größer. Dies kann bedeutsam sein bei sehr kleinen und schlanken Kindern.

Erfolgte die Testung über ein subcutanes Portsystem, kann der intraspinale Katheter für eine Pumpenimplantation verbleiben. Unserer Erfahrung nach ist darauf zu achten, dass eine Pumpe kontralateral zum Port platziert wird, um Pumpentaschenergüsse zu vermeiden.

Die Implantation des Pumpensystems erfolgt unter sterilen Kautelen in Intubati-

onsnarkose. Der Patient befindet sich in Seitenlage, der Duraschlauch wird in Höhe der mittleren LWS mittels einer Touhy-Kanüle punktiert (vgl. Abb. 2). Durch diese Kanüle wird ein Silikonkatheter intradural nach kranial vorgeschoben. Die Katheterspitze wird in der Regel in Höhe der mittleren BWS platziert, die Lage mittels Bildwandler kontrolliert und der Katheter anschließend über einen kleinen Schnitt an der Rückenfaszie fixiert (vgl. Abb. 3). Anschließend erfolgt eine Incision der medio-lateralen Bauchhaut. Es wird eine subcutane Tasche präpariert, die später die Pumpe aufnimmt (vgl. Abb. 4). Die Tasche muss daher so geplant werden, dass die Pumpe möglichst frei zwischen unterem Rippenbogen und Beckenkamm eingelegt werden kann. Unter Einsatz von Tunnelierinstrumenten erfolgt anschließend das Verlegen des Katheters vom Rücken zur Bauchtasche und der Anschluss des Katheters an die zuvor mit Baclofen gefüllte Pumpe. Abschließend wird die Pumpe an der Faszie der Bauchmuskulatur fixiert und die Wunde verschlossen (vgl. Abb. 5).

Dosisanpassung

Die individuell wirksamste und verträglichste Dosis kann erst im Verlauf bestimmt werden. Bei elektronischen Pumpen können eine Dosisänderung sowie Bolusgaben zu bestimmten Situationen durch ein externes Programmiergerät erfolgen. Bei den Gasdruckpumpen ist dazu jeweils eine Pumpen-Neufüllung notwendig, die eine Infektionsgefahr beinhaltet. Besonders in der Phase der Dosisfindung ist die Beurteilung in einem multiprofessionellen Team hilfreich. Bei Patienten mit Dystonie haben wir z. B. wiederholt bei guter antidystoner Wirkung der ITB eine Verschlechterung von Rumpf- und Kopfkontrolle beobachtet. Hier waren es besonders die Ergotherapeuten und Lehrer, die längere Konzentrations- und Aufmerksamkeitsphasen durch die ITB in unterschiedlichen Dosen beobachteten und eindeutig für die ITB stimmten.

Langzeitbehandlung

Idealerweise wird die ITB in der Rehabilitation phasenspezifisch eingesetzt, z. B. früh im Anschluss an die Akutphase nach Hypoxieereignissen oder Schädel-Hirn-Verletzungen, wenn Spastik und/oder Dystonie extrem ausgeprägt sind. Durch den muskeltonusregulierenden Effekt der ITB kann dann ein gezieltes Rehabilitationskonzept erst ermöglicht und im Verlauf die Pumpe wieder explantiert werden.

Die ITB kann jahrelang fortgeführt werden, wobei bei den neueren, elektronisch gesteuerten Pumpentypen ein Batteriewechsel erst nach 7-8 Jahren not-

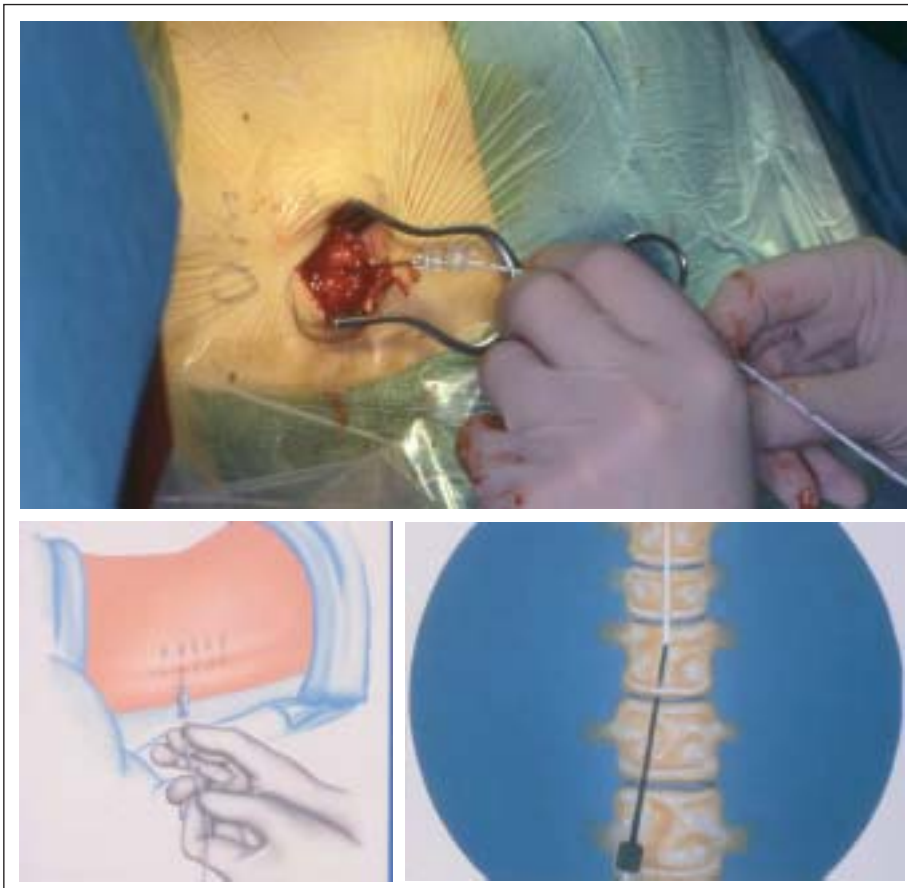


Abb. 2: Patient in Seitlage. Punktion des Duraschlauches in Höhe der mittleren LWS mittels einer Touhy-Kanüle. Durch diese Kanüle wird ein Silikonkatheter nach cranial vorgeschoben. Die Katheterlage wird mittels Bildwandler kontrolliert (vgl. Text)

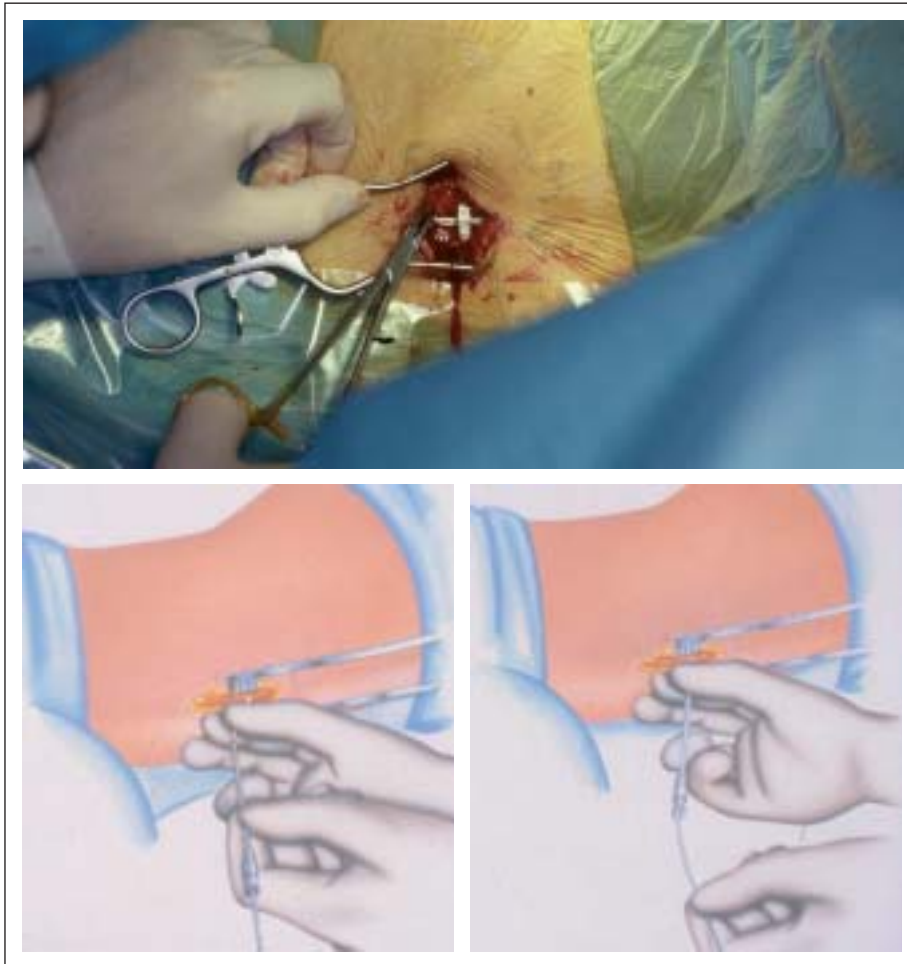


Abb. 3: Patient in Seitenlage. Fixieren des Katheters über eine kleine Inzision an der Rückenfaszie (vgl. Text)

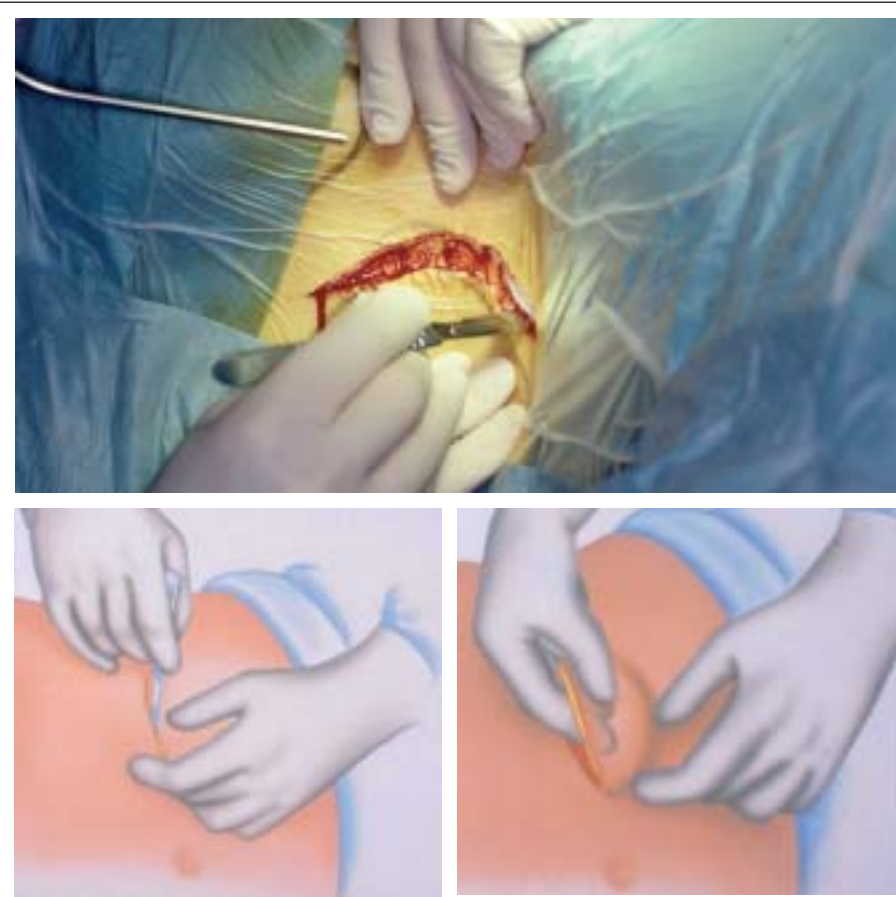


Abb. 4: Patient in Rückenlage. Platzieren einer Pumpe in eine subkutane Tasche (vgl. Text)



Abb. 5: Drei Patienten mit subkutan implantierten Pumpen zur ITB (zusätzlich perkutane Enterogastrostomie)

wendig werden soll. Pumpendefekte in der Langzeitanwendung haben wir bei unseren Patienten je einmal bei einer gasdruckbetriebenen und elektronischen Pumpe beobachtet, wobei wir eigene Langzeiterfahrungen über 10 Jahre nur mit den gasdruckbetriebenen Pumpen haben. Bei vermeintlichen Pumpenfehlfunktionen in der Langzeitanwendung handelte es sich meistens um Katheterkomplikationen. Refüllungen der Pumpe sind je nach Dosis und Pumpentyp alle 4–6 Wochen notwendig, bei programmierbaren Pumpen mit niedriger Dosis erst nach 1–6 Monaten. Ein Vorteil der Gasdruck-Pumpen ist, dass diese durch einen eingewiesenen (Kinder)Arzt auch ambulant oder zu Hause unter Beachtung von Sterilitätskriterien gefüllt werden können, ohne dass ein teures externes Programmiergerät wie bei den elektronischen Pumpen notwendig ist. Ein Wiederbefüllen neuerer programmierbarer Pumpen ist auch ohne ein Programmiergerät durch den Hausarzt möglich. Ähnlich der Situation bei einer Gasdruckpumpe kann dann aber kein Alarm an das Wiederbefüllen bei Leerwerden der Pumpe erinnern und die Förderrate nicht elektronisch verstellt werden.

Neben Fehlern bei der Füllung ist besonders darauf zu achten, dass akute Pumpenfehlfunktionen – z. B. laut Herstellerinformation auch nach kernspintomographischen Untersuchungen – zu lebensbedrohlichen Überdosierungen oder Entzugssymptomen führen können (22, 6).

Eigene Patienten

An unserer Klinik verwenden wir die ITB seit 1985 (10) und haben bis April 2002 insgesamt 68 Kinder und Jugendliche damit behandelt (vgl. Tab 2, 3). Um einige Aspekte durch die zunehmende Erfahrung mit ITB an unserer Klinik aufzuzeigen, haben wir die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt: die bis 1996 behandelten und die von 1997 bis 4/2002 behandelten. Bis 1996 haben wir in der Testphase vor einer Pumpenimplantation immer einen subkutanen Port zur Dosisfindung implantiert. Seit 1997 führen wir in der Testphase zur Spastikbehandlung nur noch Lumbalpunktionen durch oder verwenden Spinalkatheter. Wegen eines hohen Infektionsrisikos, besonders bei kleinen und schwerkranken Kindern, verwenden wir Spinalkatheter jedoch höchstens für die Dauer von 1 Woche. Bei Patienten mit Dystonie, bei denen z.T. eine mehrwöchige Testphase notwendig sein kann, verwenden wir seit 1 Jahr wieder subcutane Portsysteme.

In den ersten Jahren sahen wir die Indikation v.a. in der Behandlung von schwerster Spastizität bei Kindern nach erworbenen Zerebralschäden. Dabei ha-

Gesamt	1986-1996	1997-4/2002
n = 68 (xx 17, xy 51)	25	43
Alter: 1–21 Jahre (Mittel 6,5)	1–21 (8,0)	1–18 (4,9)
unter 7 Jahre (n = 47)	14	33
„Apallisches Syndrom“: 46	15	31

Tab. 2: Eigene Patienten mit ITB der Jahre 1986-4/2002.

	Gesamt	1986-1996	1997-4/2002
Beinahe-Ertrinken	40	12	28
Andere Hypoxien	11	5	6
Schweres Schädel-Hirn-Trauma	9	6	3
Querschnittlähmung	1	1	0
Infantile Cerebralparese	3	1	2
Hereditäre spastische Paraparese	1	0	1
Enzephalopathie nach Leukämie	1	0	1
Schlaganfall	1	0	1
Hämolytisch-urämisches Syndrom	1	0	1
Gesamt	68	25	43

Tab. 3: Krankheitsbilder bzw. Ursachen für Cerebralschaden unserer Patienten mit ITB

ben wir gelernt, zunehmend genauer zwischen Spastik, Rigor und Dystonie als Formen eines erhöhten Muskeltonus zu differenzieren, die sowohl bei erworbenen traumatischen und hypoxischen Cerebralschäden als auch bei angeborenen und perinatal bedingten Zerebralparesen oft kombiniert vorkommen. Mit mehr Erfahrung, insbesondere auch bei der Technik der Pumpenimplantation und postoperativen Nachbetreuung, ziehen wir zunehmend auch Kleinkinder ab einem Gewicht von 10 kg für eine ITB in Erwägung. Derzeit sehen wir die Indikation zur ITB wie in Tab. 4 zusammengefasst.

Die isolierte Betrachtung verschiedener Quantifizierungsskalen für Spastik und Dystonie zur Evaluierung einer ITB erwies sich für uns als wenig hilfreich. Die Wirksamkeit einer ITB wurde durch wöchentliche Protokolle in Teamsitzungen und per

Extreme Spastik bzw. Rigor und/oder Dystonie
Schmerzen durch Muskeltonuserhöhung/Immobilität
Pflegbarkeit / Rehabilitation/ Alltagsaktivitäten eingeschränkt

Tab. 4: Indikationen zur ITB (vgl. Text)

Videoaufnahmen dokumentiert. Dabei wurde zwischen guter, mäßiger und fehlender Wirksamkeit unterschieden unter Einbeziehung der Kriterien in Tab. 5. Bisher haben wir noch keine standardisierten Skalen zur Schmerzquantifizierung eingesetzt. Eine direkte oder indirekte Wirkung der ITB gegen Schmerzen wurde festgestellt an Parametern wie Reduktion von Unruhezuständen, Schreiphasen, erhöhter Aufmerksamkeit, geringeren Einsatz sedierender Medikamente/Analgetika oder ruhigerem Schlaf.

Wie der Tab. 2 zu entnehmen, lag bei 46 Patienten das Bild eines so genannten „apallischen Syndrom“ [persistierender vegetativer Zustand, Schlaf-Wach-Niveau (21)] vor. Die Behandlung dieser Patienten ist ein Schwerpunkt unserer Klinik: von

Reduktion des Muskeltonus
Reduktion einschließender Spasmen/ Dystonie
Reduktion von Schmerzen
Vegetative Stabilisierung
Verbesserung in Pflege und Therapien

Tab. 5: Dokumentation des therapeutischen Effekts einer ITB (vgl. Text)

		1986-1996	1997-4/2002
Gut	50 (73 %)	18 (72 %)	32 (74 %)
Mäßig	12 (18 %)	3 (12 %)	9 (21 %)
Keine	6 (9 %)	4 (16 %)	2 (5 %)
Gesamt	68 (100 %)	25 (100 %)	43 (100 %)

Tab. 6: Wirksamkeit der ITB-Therapie bei den eigenen Patienten der Jahre 1986-4/2002.

Gesamt	1986-1996	1997-4/2002
701 µg/die	795 µg/die	646 µg/die
(125-2300)	(150-2183)	(125-2300)

Tab. 7: Dosis (Mittelwert sowie maximale und minimale Dosis) der ITB-Therapie bei den eigenen Patienten der Jahre 1986-4/2002.

1986 bis 2001 wurden mehr als 400 Kinder und Jugendliche im apallischen Syndrom zur pädiatrischen Neurorehabilitation aufgenommen.

Die Wirksamkeit (Kriterien siehe oben) der ITB bei unseren Patienten ist in Tab. 6 zusammengefasst. Die am besten wirksamste Dosis mit tolerierbaren Nebenwirkungen variierte in beiden Gruppen stark (vgl. Tab. 7). Der Mittelwert war in beiden Gruppen ähnlich mit 795 bzw. 646 µg/die.

Bei der Hälfte unserer Patienten beobachteten wir Baclofen-bedingte Nebenwirkungen (vgl. Tab. 8). Insbesondere achteten wir im Verlauf genauer auf die Möglichkeit einer Verschlechterung einer Epilepsie. Dies war bei einigen Patienten nicht genau festzulegen, da sie im Rahmen ihres schweren Zerebralschadens eine therapieresistente Epilepsie mit hoher Anfallsfrequenz hatten und antiepileptisch wirksame Medikamente im Verlauf abgesetzt worden waren. Unserer Erfahrung nach können besonders schnelle Dosisänderungen (sowohl Dosissteigerungen als auch Erniedrigungen) die Anfallsituation verschlechtern, wobei aber nach einer Adaptation oft kein wesentlicher Unterschied zur Ausgangssituation festzustellen ist. Bei einem Patienten mit deutlicher Wirkung der ITB gegen schmerzhafte Spastik in den Beinen im Rahmen einer hereditären spastischen Paraparese traten nach Jahren mit Anfallsfreiheit unter ITB erstmals wieder Anfälle auf, weswegen die ITB wieder beendet werden musste.

Komplikationen im Rahmen der Katheter- bzw. Pumpenimplantation traten bei 41 % der Patienten auf (vgl. Tab. 9). Mit zunehmender Erfahrung und Einsatz kleinerer Pumpen hat der Prozentsatz der notwendigen Pumpenexplantationen von 28 % auf 2 % abgenommen.

38 (56 %) der 68 von uns seit 1986 bis April 2002 mit einer ITB behandelten Patienten hatten im April 2002 noch die Baclofenpumpe. Bei 10 Patienten war die ITB erfolgreich abgeschlossen worden bzw. im Verlauf nicht mehr notwendig. 11 Patienten waren – unabhängig von der ITB – verstorben. Einen Wirkverlust der ITB beobachteten wir bei 6 Patienten, weshalb die Pumpe explantiert wurde. Ausdruck der Zufriedenheit der überwiegenden Zahl der Eltern mit der Wirkung der ITB bei ihren Kindern war im Besonderen, dass bei 5 Patienten, bei denen die Pumpe wegen Kom-

Gesamt	1986-96	1997-4/2002
Anfallsprovokation	?	?
Somnolenz	8 (12 %)	4 (16 %)
Bradykardie	5 (7 %)	4 (16 %)
Harnverhalt	4 (6 %)	3 (12 %)
Atemregulationsstörung	2 (3 %)	1 (4 %)
Blutdruckabfall in Testphase	2 (3 %)	1 (4 %)
Darmatonie	1 (2 %)	1 (4 %)
Postoperativ 1 Tag beatmet	1 (2 %)	0
		1 (2 %)

Tab. 8: Baclofen-bedingte Nebenwirkungen der ITB-Therapie bei den eigenen Patienten der Jahre 1986-4/2002 (auf Anfallsprovokation wurde bis 1996 ungenügend geachtet, vgl. Text).

Gesamt	1986-1996	1997-4/2002
Wundinfektionen bzw. Pumpentaschenerguß	12 (18 %)	6 (24 %)
Katheterdislokation	9 (13 %)	4 (16 %)
Liquorfistel	2 (3 %)	0
Meningitis bei Testung	2 (3 %)	0
Pumpen-Fehllage	2 (3 %)	2 (8 %)
Katheterdefekt	1 (2 %)	0
Gesamt	28 (41 %)	12 (48 %)
Pumpenexplantationen	8 (12 %)	7 (28 %)
		1 (2 %)

Tab. 9: Pumpen- und Katheter-bedingte Komplikationen der ITB-Therapie bei den eigenen Patienten der Jahre 1986-4/2002.

plikationen explantiert werden musste, die Eltern eine Reimplantation wünschten.

Diskussion

Die Vor- und Nachteile der ITB haben wir in Tab. 10 und 11 gegenübergestellt. Wir halten die ITB bei strenger Indikationsstellung bei Kindern mit schwerer und generalisierter Spastik oder/und Dystonie für indiziert, aufgrund der prinzipiellen Reversibilität der Methode vor Verfahren wie Rhizotomie oder Tiefenhirnstimulation. Die ITB haben wir bei 20 Patienten komplikationslos mit Botulinumtoxin-Injektionen kombinieren können.

Nach unserer Erfahrung sind zur Behandlung einer Dystonie meist deutlich höhere Dosen notwendig als zur Behandlung einer Spastik, wobei Spastik und Dystonie z. B. nach Ertrinkungsunfällen häufig kombiniert auftreten. In der Testphase zur ITB kann eine antispastische Wirkung oft schon bei einmaligen Gaben von Baclofen in Dosen von 50–100 µg über Lumbalpunktionen beobachtet werden. Eine antidystone Wirkung tritt häufig erst bei Dosen ab 250–350 µg ein, wobei wir solch hohe Dosen in der Testphase nur kontinuierlich über Spinalkatheter applizieren. Eine antidystone Wirkung der ITB beobachteten wir bei unseren Patienten insgesamt seltener (bei ca. 60 % unserer Patienten mit erworbenener generalisierter Dystonie mit oder

ohne Spastik) als eine Wirkung gegen Spastik, wobei wir erst in den letzten Jahren konsequent in der Beurteilung der ITB zwischen Spastik und Dystonie differenzieren und deswegen keine genauere retrospektive Auswertung vorlegen können.

1. in einem hohem Prozentsatz Reduktion von Spastik
2. in höherer Dosis auch Reduktion von Dystonie
3. weniger Schmerzen, weniger Sedativa
4. Verbesserung der Pflégbarkeit/Rehabilitation
5. relativ nebenwirkungsarm
6. reversibel, phasenspezifisch einsetzbar

Tab. 10: Vorteile der ITB-Therapie

1. relativ komplikationsreich, v.a. bei kleinen und schwerkranken Patienten
2. aufwendig
3. Muskeltonus wird generalisiert gesenkt
4. Epilepsie kann verschlechtert werden
5. Langzeitwirkung ungenügend evaluiert

Tab. 11: Nachteile der ITB-Therapie

Für die Eltern und unser Behandlungsteam war offensichtlich, dass der positive Effekt einer ITB oft mit einer deutlichen Schmerzreduktion einherging, besonders auch bei Kindern mit dem Bild eines sog. apallischen Syndroms. Die Patienten hatten deutlich weniger Unruhe- und Schreiphasen, wirkten aufmerksamer und vegetativ stabiler mit ruhigerem Nachtschlaf und benötigten weniger Sedativa sowie Analgetika. Unklar ist, ob die schmerzlin- dernde Wirkung der ITB indirekt durch den muskeltonusregulierenden Effekt eintritt, oder ob Baclofen direkt analgetisch wirksam ist.

Bei Erwachsenen wurde die intrathekale Applikation über eine implantierte Pumpe zur Behandlung von Tumorschmerzen und anderen Schmerzformen mit Opiaten beschrieben (13, 24). Wir haben bei einem Kleinkind mit starken Schmerzen im Rahmen einer Leukenzephalopathie nach Leukämie Morphin intrathekal über eine Pumpe ohne Erfolg eingesetzt. Dystonien ließen sich bei diesem Patienten mit einer ITB gut behandeln.

Der Einfluss der ITB auf eine neurogene Blasenentleerungsstörung bei Patienten mit spastischer Bewegungsstörung wurde von uns nicht im einzelnen untersucht. Vereinzelt beobachteten wir nach Dosissteigerung bzw. Bolusgabe transitorisch Harnverhalt und tendenziell eine größere Blasenkapazität. Grundsätzlich wird ein günstiger Effekt von ITB auf die Sphinkter-Detrusor-Dyssynergie, Senkung der Detrusorhypertonie und -hyperaktivität und damit Erhöhung der funktionellen Blasenkapazität berichtet (4, 11).

Viele Patienten mit schwerer Spastik und Dystonie leiden unter Magenentleerungsstörung und gastroösophagealem Reflux. Die Ergebnisse zweier neuer Studien (5, 26) zeigen, dass die orale Gabe von Baclofen einen günstigen Effekt auch auf diese Beschwerdesymptomatik hat.

Durch unsere positiven Erfahrungen mit der ITB besonders bei jungen Kindern mit schweren hypoxischen Hirnschädigungen treffen wir zunehmend bei diesen Patienten die Entscheidung zur Pumpenimplantation frühzeitig, möglichst noch vor der Ausbildung des Vollbildes der Spastik und Dystonie. Wir verzichten vermehrt auf das längere Ausprobieren mehrerer oraler Medikamente und in Einzelfällen auch auf die Testphase der ITB. Bei diesen frühzeitig mit einer ITB behandelten Patienten glauben wir als Trend zu erkennen, dass höhere Baclofen-Dosierungen allenfalls für wenige Monate notwendig sind und die Langzeitdosis deutlich niedriger liegt bzw. sich die Behandlungsdauer verkürzt.

Da es sich bei der ITB, v. a. bei jungen und schwerkranken Patienten, um ein aufwendiges Therapieverfahren handelt, sollte die Indikationstellung, Pumpenimplantation und Nachbetreuung in Zusammenarbeit mit Zentren mit entsprechender pädiatrischer Erfahrung erfolgen. Lebensbedrohliche Zustände können sowohl bei Überdosierungen auftreten als auch bei abruptem Absetzen einer ITB, z. B. durch eine Pumpenfehlfunktion (6, 22).

Wir halten es für wichtig, vor der Implantation einer Baclofenpumpe in einem Behandlungsteam zusammen mit den Eltern die individuellen realistischen Behandlungsziele festzulegen. Dabei sollten nicht nur funktionelle Aspekte berücksichtigt werden, sondern auch Aspekte der Lebenssituation, Selbständigkeit und soziale Integration des Kindes.

Abschließend soll betont werden, dass zur Festlegung des definitiven Stellenwertes der ITB bei Kindern kontrollierte Studien, insbesondere zum Langzeitverlauf, notwendig sind.

Literatur

- Albright AL, Barry MJ, Shafton DH, Ferson SS (2001) Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol* 43: 652-657
- Awaad Y, Munoz S, Nigro M. (1999) Progressive dystonia in a child with chromosome 18p deletion, treated with intrathecal baclofen. *J Child Neurol* 14: 75-77
- Bulter C, Suzann C. Evidence of the effects of intrathecal baclofen for spastic and dystonic cerebral palsy (2000) *DevMedChild Neurol* 42: 634-645
- Bushman W, Steers WD, Meythaler JM. (1993) Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. *Neurourol Urolyn* 12(2): 163-70
- Cange L, Johnsson E, Rydholm H, Lehmann A, Finizia C, Lundell L, Ruth M. (2002) Baclofen-mediated gastro-oesophageal acid reflux control in patients with established reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 16(5): 869-73
- Coffey RJ, Ridgely PM (2001) Abrupt Intrathecal Baclofen Withdrawal: Management of Potentially Life-Threatening Sequelae. *Neuromodulation* 4: 142-146
- Ford B, Greene P, Louis ED et al. (1996). Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Arch Neurol* 53: 1241-1246
- Gianino JM, York MM, Paice JA et al. (1998). Quality of life: effect of reduced spasticity from intrathecal baclofen. *J Neurosci Nurs* 30: 193-194
- Green C, Riley DE (2002) Treatment of dystonia in striatal necrosis caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatric neurology* 26: 318-320
- Laub MC (1995) Möglichkeiten und Grenzen der intrathekalen Baclofentherapie im Kindesalter zur Behandlung extremer Spastizität. In: Laub MC (Hrsg.). *Querschnittläsionen im Kindesalter*. Ciba-Geigy Verlag, Wehr, S 113-127

- Mertens P, Parise M, Garcia-Larrea L, Benneton C, Millet MF, Sindou M. (1995) Long-term clinical, electrophysiological and urodynamic effects of chronic intrathecal baclofen infusion for treatment of spinal spasticity. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 64: 17-25
- Middel B, Kuipers-Upmeijer H, Bouma J et al. (1997) Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 204-209
- Middleton JW, Siddall PJ, Walker S et al. (1996) Intrathecal clonidine and baclofen in the management of spasticity and neuropathic pain following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 77: 824-826
- Milanov IG (1992) Mechanisms of baclofen action on spasticity. *Acta Neurol Scand* 85: 305-310
- Müller H, Zierski J, Dralle D et al. (1998) Pharmacokinetics of intrathecal baclofen. In: Müller H, Zierski J, Penn RD (eds) *Local-Spinal Therapy of Spasticity*. Springer-Verlag, pp 223-226
- Ochs A, Reimann IW (1995) *Baclofen Intrathekal*. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York
- Ordia JI, Fischer E, Adamski E et al. (1996) Chronic intrathecal delivery of baclofen by a programmable pump for the treatment of severe spasticity. *J Neurosurg* 85:452-457
- Paret G, Tirosh R, Ben Zeev B et al. (1996) Intrathecal baclofen for severe torsion dystonia in a child. *Acta paediatrica* 85: 635-637
- Penn RD, Kroin JS (1984) Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet* 1: 1078
- Penn RD, Gianino JM, York MM (1995) Intrathecal baclofen for motor disorders. *Mov Disord* 10: 675-677
- Romein E, Kluger G, Lütjen S, Holthausen H (2002) Ein phasenspezifisches Fähigkeitsprofil (PPF) in der Ergotherapie von Kindern nach schweren erworbenen Hirnschädigungen. In: Aksu F (Hrsg) *Aktuelle Neuropädiatrie 2001*. Novartis-Pharma-Verlag, Nürnberg, pp 52-57
- Samsong-Fang L, Cooch C (2000) Intrathecal baclofen withdrawal simulating neuroleptic malignant syndrome in a child with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 42: 561-565
- WHO, Geneva. www.who.int/icidad
- Winkelmüller W, Burchiel K, Van Buyten JP (1999) Intrathecal Opioid Therapy for Pain: Efficacy and Outcome. *Neuromodulation* 2: 67-76
- Yaksh TL, Reddy SVR (1981) Studies in the primate on the analgetic effect associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. *Anaesthesiol* 54: 451-467
- Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. (2002) Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 50(1): 19-24

Neuropaediatrie 2: 18-24 (2003)

Dr. med. Gerhard Kluger
 Behandlungszentrum Vogtareuth
 Klinik für Neurologie und Neurologische Rehabilitation
 Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche
 Krankenhausstr. 20
 D-83569 Vogtareuth
 G.Kluger@bhz-vogtareuth.de

Schmerzreduzierende funktionsverbessernde Operationen bei Kindern mit Mehrfachbehinderung

U. HAFKEMEYER

Klinik und Poliklinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation des Universitätsklinikums Münster

Zusammenfassung

Die Indikation zu operativen Eingriffen bei mehrfachbehinderten Kindern mit Schmerzen sollte stets am Ende aller konservativen und minimal-invasiven Behandlungsverfahren stehen. Nutzen und Risiken müssen sorgsam gegeneinander abgewogen sowie mit den Eltern besprochen werden. Operationsziele sind direkte Schmerzreduktion durch die Operation und Schmerzprävention durch operationsbedingte funktionelle Verbesserung. Orthopädische Operationen werden hauptsächlich an Sehnen und selten an Knochen durchgeführt. Spezielle Indikationen sind Hüftgelenkontraktur, Luxationen des Hüftgelenks, Kniebeugekontraktur, Spitzfuß und neuromuskuläre Skoliosen. Eingebettet in ein ganzheitliches Therapiekonzept haben auch orthopädische Operationen ihren festen Platz in der Schmerztherapie mehrfachbehinderter Kinder.

Schlüsselwörter

Schmerz, Mehrfachbehinderung, Kinder, Operationen

Pain-reducing surgery for functional improvement in children with multiple disabilities

Summary

The indication for surgical treatment in children with multiple, painful disabilities should always be the last choice following all possible medical and minimally-invasive procedures. Risks and benefits should be carefully assessed and discussed with the parents.

The goals of surgery are two-fold: a direct reduction of pain due to surgical corrections, and prevention of pain due to an improvement of the functional state. Corrective orthopaedic surgery is performed mainly on tendons and to a much lesser extent on bones. Special indications are hip contractions, dislocations of the hip, contractions of the knee, pes equinus and neuromuscular scolioses. Orthopaedic corrective surgery is an integral part of comprehensive pain management strategies for children with multiple disabilities.

Key words

Pain, multiple disability, children, operation

Einleitung

Die Indikation zu operativen Eingriffen bei mehrfachbehinderten Kindern mit Schmerzen sollte stets am Ende aller konservativen und minimal-invasiven Behandlungsverfahren stehen. Es liegt in der Verantwortung des Operateurs, die bisher durchgeführte konservative Therapie kritisch zu analysieren und ggf. zu optimieren.

Operationsrisiken

Insbesondere bei Schwerstmehrfachbehinderten muss der Risikoabwägung ausreichend Raum gegeben werden: Nutzen und Risiko auch eines kleineren Eingriffs müssen in vertretbarer Relation zueinander stehen. Einen wirklich *kleinen* Eingriff gibt es nicht, zumindest nicht dann, wenn zur Durchführung einer operativen Behandlung eine Narkose notwendig wird (allgemeines Narkoserisiko).

Jedes Aufklärungsgespräch sollte bei Kindern mit Mehrfachbehinderung mindestens folgende Risiken ansprechen:

Allgemein

- ▶ Wundinfektion
- ▶ Wundheilungsstörung
- ▶ Tiefe lokale Infektion mit Beteiligung knöcherner Strukturen (Osteomyelitis)
- ▶ Nerven- und Gefäßverletzungen
- ▶ Blutverlust, Notwendigkeit einer Blutübertragung mit der Gefahr von Unverträglichkeitsreaktionen und Infektionen

Im Besonderen bei Kindern mit Mehrfachbehinderung

- ▶ Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche, Muskellähmung zusätzlich zu schon bestehender körperlicher Behinderung
- ▶ Erhöhtes Thrombose- und Embolierisiko wegen problematischer Mobilisierung
- ▶ Wiederauftreten von Fehlstellungen/Muskelverkürzungen u.U. mit der Notwendigkeit einer erneuten Operation
- ▶ Pneumonien durch schlechte Lungenbelüftung (z.B. bei Skoliose) und operationsbedingte Immobilisation

Indikationen und Operationstechniken

Die Einholung einer „zweiten Meinung“ ist nützlich und sollte ggf. vom Erstuntersucher vorgeschlagen werden. Ausschließlich zur Schmerzreduktion durchgeführte orthopädische Operationen sind die Ausnahme (Hüftkopfresektion bei jahrelang bestehender Hüftkopfluxation mit schmerzhafter Bewegungseinschränkung, Unmöglichkeit aktiver Bewegungen und massiv erschwerte Pflege). Meist verfol-

Schmerzreduktion
● Streckdefizite, Schmerzen bei Mobilisation
Schmerzprävention und Funktionsverbesserung
● Optimierung der Steh- und Gehfähigkeit
● Verbesserung des Handlings und der physiotherapeutischen Beübbarkeit (sekundäre Schmerzprävention)

Tab. 1: Schmerz und Schmerzprävention als Indikation orthopädischer Eingriffe bei Kindern mit Mehrfachbehinderung

gen orthopädische Operationen bei mehrfachbehinderten Kindern mehrere Ziele gleichzeitig (vgl. Tab. 1):

- ▶ Alltagsrelevante funktionelle Verbesserung
- ▶ Schaffung verbesserter Bedingungen für die weitere konservative Therapie
- ▶ Schmerzreduktion

Niemals darf ein „Röntgenbefund“ operiert werden. Man operiert keine Röntgenbilder! Häufig durchgeführte Eingriffe sind Sehnenverlängerungen, Sehnen-transfers, Sehnedurchtrennungen (Tenotomie) und Umstellungsosteotomien.

Therapiebausteine

Präoperatives konservatives Vorgehen

Bei funktionellen oder flexiblen Kontrakturen (Streck- oder Beugedefizite) kommt es durch das Überwiegen einer Muskelgruppe – bei spastischen Krankheitsbildern zumeist der Beuger – zur Fehlstellung der Gelenke in Beugung. Manuell können diese Kontrakturen durch Überwinden des spastischen Widerstandes der funktionell verkürzten Muskulatur korrigiert werden. Die krankengymnastische Beübbarkeit der behinderten Kinder kann sich durch eine (Muskel-)Tonussenkung mittels Botulinumtoxin deutlich verbessern, so dass die Funktion länger erhalten bleibt, Schmerz später auftritt und ein mögliches operatives Vorgehen zeitlich weit nach hinten geschoben werden kann. Durch die Detonisierung werden die dehnungsbedingten Schmerzen verkürzter Muskeln gemindert oder sogar völlig ausgeschaltet.

Eingriffe an Sehnen

Sind konservative Maßnahmen nicht mehr erfolgreich, so können durch Sehnenverlängerungen, -versetzungen und -durchtrennungen die spastischen Hebel an den Gelenken verändert und in ihrer

Intensität abgeschwächt werden. Vor einer „großzügigen“ Verlängerung muss gewarnt werden. Diese führt zwar zu deutlicher Entspannung, aber nicht selten auch zu erheblichem Funktionsverlust wie

- ▶ Instabilität in den Hüftgelenken bei zu intensiver Adduktorenentomie
- ▶ Rekurvatur der Kniegelenke infolge ausgedehnter Verlängerung der ischiocruralen Muskulatur und / oder Tenotomie auch der lateralen Beuger
- ▶ zeitlebens orthetisch versorgungspflichtiger Hackenfuß durch überdosierte Achillessehnenverlängerung.

Knöcherne Eingriffe

Knöcherne Eingriffe zur Behandlung von Schmerzen sind selten und werden eigentlich nur bei Kinder jenseits der Pubertät vorgenommen, wenn das Längenwachstum abgeschlossen ist. Die dann anzutreffenden Fehlstellungen unterliegen nicht mehr der kaum abschätzbaren Dynamik während des Wachstums, sondern manifestieren sich als dauerhafte Fehlförmigkeit, die sich durch Fehlbelastung graduell zwar weiter verschlechtern kann, aufgrund der eingeschränkten Mobilität bei cerebraler bewegungsgestörter Kindern jedoch nicht selten über Jahre erstaunlich stabil bleibt.

Umstellungsosteotomien beabsichtigen in erster Linie eine Statikverbesserung und sind gedacht als Prophylaxe hinsichtlich einer dauerhaften Schädigung z.B. des Hüftgelenkes bei Dysplasie. Aber auch drohende Luxationen werden durch Osteotomien und pfannenverbessernde Eingriffe knöchern angegangen. Bei diesen Eingriffen steht das Symptom Schmerz aber nur selten im Vordergrund. Ist der Schmerz das führende Symptom, so sind häufig einzelne spastische Muskelgruppen hierfür verantwortlich, die durch selektive Tenotomien oder Verlängerungen angegangen werden. Dabei steht die Harmonisierung der angreifenden Muskulatur im Vordergrund. Das deutliche muskuläre Ungleichgewicht gilt es im Rahmen solcher Weichteiloperationen zu reduzieren.

Als Palliativtherapie bei hochluxierten schmerzhaften Hüftgelenken ist nach Ausschöpfung aller notwendigen konservativen Maßnahmen die intertrochantäre Hüftkopfresektion die Ultima Ratio. Sie führt in der Regel zur Beseitigung des mechanischen Hindernisses, Freigabe der Beweglichkeit, Verbesserung des Handlings mit deutlich erleichterter Pflegefähigkeit der Patienten. Man muss die Eltern jedoch darauf hinweisen, dass bei zerebral geschädigten Kindern postoperativ nicht selten heterotope Ossifikationen auftreten, die im Einzelfall eine Revisionsoperation notwendig machen.

Neurotomien

Gelegentlich sind, insbesondere bei schwerstspastischen Kindern, Neurotomien angezeigt, die zur Detonisierung mit dem Ziel eines verbesserten Handlings durchgeführt werden. Beim schmerzverursachenden muskulären Hypertonus führen Neurotomien in aller Regel zur Schmerzlinderung.

Eingriffe im Einzelnen

Hüftgelenkskontraktur

Bei steh- und gehfähigen Kindern oder bei Kindern, die wegen ihrer statomotorischen Kompetenz- und Entwicklungsreserven das freie Stehen bzw. Gehen voraussichtlich erlernen werden, werden neben Sehnenumsetzungen auch knöcherne Eingriffe (s.o.) vorgenommen, da diese für die Kinder langfristig von Nutzen sind. Bei nicht steh- und gehfähigen Kindern muss das Prinzip der Verhältnismäßigkeit gewahrt bleiben. Weichteileingriffe werden bevorzugt eingesetzt, um das Handling, die physiotherapeutische Beübbarkeit und die Pflegefähigkeit zu verbessern.

Spitzfuß

Ein funktioneller (flexibler) Spitzfuß gehört nicht auf den OP-Tisch. Hier sind vielmehr alle zur Verfügung stehenden konservativen, physiotherapeutischen und orthopädie-technischen Möglichkeiten zu nutzen. Erst wenn aus einem funktionellen Spitzfuß ein struktureller (kontrakter) Spitzfuß geworden ist, kann die Indikation zur Operation gestellt werden.

Bei einem strukturellen Spitzfuß von bis zu ca. 25° empfiehlt sich die intramuskuläre Achillessehnenverlängerung nach Vulpius, bei der allein die Sehne des Zwillingsmuskels (M. gastrocnemius) intramuskulär verlängert wird. Auf diese Weise werden nur zwei der drei Muskelbäuche des dreiköpfigen Wadenmuskels (M. triceps surae) geschwächt und damit die Gefahr einer Überkorrektur gemindert. Bei über 25° Spitzfußstellung reicht dieses Vorgehen in der Regel nicht mehr aus, um eine Spitzfußkorrektur zu erzielen. Hier wird eine z-förmigen Achillessehnenverlängerung durchgeführt: die Achillessehne wird im Sinne eines liegenden „Z“ gespalten und gegeneinander verschoben, bis eine Neutralstellung im oberen Sprunggelenk (rechtwinkelige Stellung des Fußes in Bezug auf den Unterschenkel) erreicht ist. Die Sehnenstümpfe werden vernäht, und postoperativ erfolgt eine 6-wöchige Ruhigstellung im Gips.

Tonusabhängig wird entschieden, ob für zunächst drei Wochen ein Oberschenkelgips oder für die gesamte Zeit ein Un-

terschenkelgips angelegt werden muss. Bei der intramuskulären Sehnenverlängerung kommt man im Allgemeinen mit einer Unterschenkelgipsanlage für drei Wochen aus und kann anschließend unmittelbar funktionell behandeln. Bei der Sehennaht ist eine 6-wöchige Ruhigstellung obligat. Bei fehlender knieübergreifender Gipsruhigstellung (Unterschenkelgips) muss auf frühzeitige und regelmäßige Extension des Kniegelenkes geachtet werden, die im Rahmen der Krankengymnastik und nach Unterweisung der Eltern zuhause erfolgen soll. Kann die regelmäßige Extension nicht sichergestellt werden, so empfiehlt sich der Oberschenkelgips, der für die Kinder jedoch ungleich belastender ist.

Kniebeugekontraktur

Bei schmerzhafter Kontraktur – zumeist Beugefehlstellung – hilft die mediale und/oder laterale Beugeschnenverlängerung. Oftmals ist die mediale allein ausreichend, um eine zufrieden stellende Streckung des Kniegelenkes zu erzielen. Die ausschließlich laterale Sehnenverlängerung macht in der Regel keinen Sinn, da die innen liegende (mediale) ischiocrurale Muskulatur kräftiger ist als die laterale und durch die laterale Beugeschnenverlängerung das muskuläre Übergewicht mit Beugung im Kniegelenk sowie Innenrotationskomponente im Hüftbereich noch gefördert würde.

Bei Sehennähten ist eine 6-wöchige knieübergreifende Ruhigstellung im Gips notwendig. Bei reinen Tenotomien reichen 3 Wochen Ruhigstellung aus. Anschließend ist zur Rezidivprophylaxe eine frühfunktionelle Physiotherapie obligat.

Luxation des Hüftgelenkes

In Abhängigkeit vom therapeutischem Ziel (Schmerzreduktion, Verbesserung des Handlings, Erleichterung der Pflegefähigkeit, Erhalt oder Wiedererlangung der Sitzfähigkeit, der Stehbrettfähigkeit, des Transfers und der Steh- und/oder Gehfähigkeit) reicht entweder die Resektion des schmerzverursachenden mechanischen Hindernisses (wie z. B. des luxierten Hüftkopf) aus oder der Hüftkopf wird offen eingestellt, d.h. der Hüftkopf wird unter Sicht offen chirurgisch in die Hüftgelenkspfanne reponiert und durch Kapselraffung erneut im Gelenklager fixiert. Bei zusätzlicher Steilstellung des Schenkelhalses (Coxa valga) werden gegebenenfalls varisierende Umstellungsosteotomien

und eine überdachungsverbessernde knöchernen Maßnahme an der Hüftgelenkspfanne (bei Steilstellung des Pfannendachwinkels) vorgenommen. Dabei wird einerseits der Schenkelhalswinkel abgeflacht und andererseits der Pfannendachwinkel reduziert. Beides führt zu einer verbesserten Hüftkopfzentrierung und -überdachung. Im einzelnen können aber auch, je nach Schweregrad der Mehrfachbehinderung, eine einfache Tenotomie der Adduktoren, eine Ablösung des kräftigen Hüftbeugers (M. iliopsoas) und/oder ein Kapselrelease ausreichend sein. Die operativen Interventionsmöglichkeiten sollten sich am motorischen Ziel, an der statomotorischen Entwicklungspotenz der Kinder und an der langfristigen Prognose orientieren. Der Röntgenbefund allein ist kein Grund zur Indikation einer Operation.

Neuromuskuläre Skoliosen

Indikationen für eine Korrektur der Skoliose sind der drohende Verlust der Sitzfähigkeit und/oder cardio-pulmonale Beeinträchtigungen. Sie sollten dennoch nicht zu großzügig gestellt werden, da einerseits das Operationsrisiko, wenn auch deutlich geringer als noch vor wenigen Jahren, nicht zu unterschätzen ist und andererseits der funktionelle Gewinn nicht immer in einem nachvollziehbaren Verhältnis zum Operationsergebnis steht. Durch die verbesserten chirurgischen Möglichkeiten und eine standardisierte OP- und Implantationstechnik wird die OP-Indikation „progrediente Skoliose“ auch bei Mehrfachbehinderungen inzwischen früher gestellt als noch vor 15 Jahren. Immer häufiger werden jedoch auch postoperative Komplikationen beobachtet, die vor allem die Lebensqualität spastisch gelähmter Kinder beeinträchtigen: bei „entlordosierenden“ Korrekturen der Lendenwirbelsäule kommt es zu einer extendierenden dehnenden Kraft auf den M. iliopsoas. Diese kann durch Beugung der Hüftgelenke teilweise kompensiert werden. Die Zunahme von Beugekontrakturen in den Hüftgelenken ist aber therapeutisch nicht gewünscht, weshalb während der Physiotherapie in die Extension gearbeitet wird. Da jedoch durch die operative Instrumentationsspondylodese in der LWS keine hyperlordosierenden Kompensationsbewegungen ausgeführt werden können, treten nach dieser Operation trotz adäquater Physiotherapie nicht selten persistierende spastische Schmerzzustände auf. Sie sind nach unserer Erfahrung

nur unbefriedigend zu therapieren. Auch bietet das Botulinumtoxin nur begrenzte Möglichkeiten zur Detonisierung. Es sollte eine ausgedehnte Lockerung des Psoas durchgeführt werden, um die Kräfte der Spastik zu reduzieren.

Schlussfolgerungen

Ziele einer orthopädischen Operationen bei Kindern mit Mehrfachbehinderung und Schmerzen sind sowohl eine primäre Schmerzreduktion als auch eine sekundäre Schmerzprävention durch Funktionsverbesserung. Risiken müssen sorgfältig eruiert und mit den Eltern besprochen werden. Die orthopädische Operation kann in der Schmerztherapie bei Mehrfachbehinderten umfangreiche konservativen Therapien nie ersetzen und muss durch diese ergänzt werden.

Literatur

1. Ferrari A (1998) Infantile Zerebralparese. Springer-Verlag, Heidelberg
2. Heinen F, Berweck S (2002) Anwendung von Botulinumtoxin zur Behandlung spastischer Bewegungsstörungen. In: Aksu F (Hrsg.) Neuropädiatrie. Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. UNI-MED Verlag, Bremen – London – Boston, pp. 90-102
3. Kalbe U (2002) Hilfsmittel und Alltagshilfen für Kinder mit Mehrfachbehinderungen. In: Aksu F (Hrsg.) Neuropädiatrie. Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. UNI-MED Verlag, Bremen – London – Boston, pp. 103-106
4. Korinthenberg R (2002) Neuromuskuläre Erkrankungen – Therapiekonzepte. In: Aksu F (Hrsg.) Neuropädiatrie. Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. UNI-MED Verlag, Bremen – London – Boston, pp. 125-136
5. Lindemann K (1963) Die infantilen Zerebralparesen. Thieme-Verlag, Stuttgart
6. Vulpius O, Stoffel A (1924) Orthopädische Operationslehre. 3. Auflage, Enke-Verlag, Stuttgart

Neuropaediatrie 2: 25-27 (2003)

Dr. med. Ulrich Hafkemeyer
Ltd. Oberarzt der Klinik und Poliklinik
für Technische Orthopädie und
Rehabilitation
Universitätsklinikum Münster
Robert-Koch-Straße 30
D-48149 Münster

Stellenwert der neuen Antiepileptika in der Pädiatrie

F. AKSU

Zentrum für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten / Herdecke

Zusammenfassung

In den letzten zehn Jahren wurden in Deutschland für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie zahlreiche neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten eingeführt. Sie stellen eine wesentliche Bereicherung unseres bisherigen therapeutischen Spektrums dar. Die Vorteile der neuen Antiepileptika liegen häufig in einer besseren Verträglichkeit, bieten für einige Kinder aber auch eine neue Chance auf Anfallsfreiheit. Für den Einsatz der neuen Antiepileptika in der täglichen Praxis sollten sowohl evidenz-basierte als auch Aspekte der täglichen Praxis berücksichtigt werden. In diesem Übersichtsartikel werden die aktuell für das Kindesalter zugelassenen neuen Antiepileptika Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramat und Vigabatrin bewertet.

Schlüsselwörter

Epileptische Anfälle, Epilepsie, Epilepsiesyndrome, Kindesalter, Jugendliche, Medikamentöse Therapie, Monotherapie, Antiepileptika, Nebenwirkungen, Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramat, Vigabatrin

Relevance of the new antiepileptic drugs in pediatrics

Summary

Within the last ten years numerous antiepileptic drugs for children with epilepsy have been introduced in Germany. The new antiepileptics discussed have turned out to be useful additional therapeutics. Advantages of these drugs are based on a better tolerability profile, and for some children they offer a new chance for seizure freedom. For the daily use of these drugs both evidence-based and practical aspects have to be considered. In this review article the new antiepileptic drugs felbamate, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, and topiramate, which at present are approved in Germany for the use in children, are compared.

Key words

Epileptic seizures, epilepsy, epilepsy syndromes, children, adolescents, drug treatment, monotherapy, antiepileptic drugs, adverse events, felbamate, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, topiramate, vigabatrin

In den letzten zehn Jahren wurde in Deutschland das therapeutische Spektrum der medikamentösen Behandlung der Kinder und Jugendlichen mit Epilepsien erheblich erweitert. Die Einbindung dieser Therapien in die tägliche Praxis ist komplex, da sowohl evidenz-basierte als auch praktische Aspekte berücksichtigt werden müssen. In der medikamentösen Epilepsiebehandlung bieten die neuen Antiepileptika für viele Kinder und Jugendliche neue Chancen auf Anfallsfreiheit und eine bessere Verträglichkeit. Mit diesem Review sollen die in Deutschland für das Kindesalter zugelassenen neueren Antiepileptika Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramat und Vigabatrin verglichen und bewertet werden.

Die Grundvoraussetzung für eine antikonvulsive Langzeittherapie ist die Sicherung der Diagnose und die möglichst exakte Klassifikation der Epilepsieform. Für die Wahl des Antiepileptikums (AED) ist vor allem die Abgrenzung zwischen den idiopathischen Epilepsien mit generalisierten Anfällen, den symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsien und den idiopathischen fokalen Epilepsien besonders wichtig. Sie richtet sich aber

auch nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten. Vorrangige Ziele einer medikamentösen Epilepsitherapie sollten eine möglichst rasche und andauernde Anfallsfreiheit, verbunden mit einer optimalen Verträglichkeit und einer hohen Sicherheit sein.

Wirksamkeit in der Zusatztherapie

Doppelblinde, placebokontrollierte Studien, in denen ein neues Antiepileptikum zu einer vorbestehenden antiepileptischen Medikation zugegeben wird, stellen aktuell den Goldstandard für den Wirksamkeitsnachweis eines neuen AEDs dar. Dieses Studiendesign wird in der Regel bei spezifischen Anfallsarten oder speziellen pädiatrischen Epilepsiesyndromen angewandt (Tab. 1).

Die am häufigsten untersuchte Anfallsart sind fokale Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung. In verschiedenen Studien bei Kindern mit therapierefraktären fokalen Anfällen haben vier Antiepileptika ihre Wirksamkeit gegenüber Placebo bewiesen: Gabapentin (GBP), Lamotrigin (LTG), Oxcarbazepin (OXC) und Topiramat (TPM) (2,7,9,12). Für primär generalisiert tonisch-klonische Anfälle liegt bislang nur eine Studie vor: Hier zeigte TPM eine signifikant höhere Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo (4). Beim Lennox-Gastaut-Syndrom waren Felbamat (FBM), LTG und TPM, jeweils für spezifische Anfallsarten, signifikant besser wirksam als Placebo (8,10,18,24). So nahm z.B. unter

	FBM	GBP	LTG	OXC	TPM	VGB
Fokale Anfälle	(x)	x	x	x	x	(x)
Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle					x	
Lennox-Gastaut-Syndrom	(x)		x		x	
Absence-Epilepsie			x			
Rolando-Epilepsie		x				
West-Syndrom						(x)

Tab. 1: Doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien bei Kindern und Jugendlichen (FBM=Felbamat, GBP=Gabapentin, LTG=Lamotrigin, OXC=Oxcarbazepin, TPM=Topiramat, VGB=Vigabatrin; (x): Zulassungsbeschränkung wegen schwer wiegender Nebenwirkungen)

TPM bei Kindern mit Lennox-Gastaut-Syndrom die Häufigkeit schwerer Anfälle, d.h. generalisiert tonisch-klonischer und Sturzanfälle, signifikant ab (24).

Wenige Studiendaten liegen über offene Langzeitverläufe vor. Diese liefern jedoch wertvolle Ergebnisse zu Dosierungen, die bei individueller und flexibler Anpassung in der täglichen Praxis verwendet werden. Dosierungen aus offenen Langzeitstudien liegen vor für OXC bei fokalen Anfällen (34 mg/kg KG/Tag) (14), TPM bei fokalen Anfällen (9 mg/kg KG/Tag) (23), TPM bei primär generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (7 mg/kg KG/Tag, Range 1–16 mg/kg KG/Tag) (19) und TPM beim Lennox-Gastaut-Syndrom (10 mg/kg KG/Tag) (13).

Wirksamkeit in der Monotherapie

Doppelblinde, placebokontrollierte Monotherapie-Studien haben eine Wirksamkeit von GBP in der Rolando-Epilepsie (5), von LTG in der Absence-Epilepsie (11) und von Vigabatrin (VGB) beim West-Syndrom (3) belegt. Diese Studien erlauben jedoch keinen Vergleich mit den älteren Standardantiepileptika. Diese Frage lässt sich nur durch direkte, kontrollierte und randomisierte Vergleichsstudien zwischen Standard- und neuem Antiepileptikum beantworten. Bis heute gibt es nur zwei derartige Studien (Tab. 2) bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (16,25).

Oxcarbazepin wurde in einer doppelblinden, randomisierten Monotherapie-Studie bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 und 17 Jahren mit kürzlich diagnostizierten fokalen oder generalisiert tonisch-klonischen Anfällen gegen Phenytoin (PHT) verglichen. Der Anteil anfalls-

freier Patienten in der 48 wöchigen Erhaltungsphase war in beiden Gruppen gleich (OXC 61 %, PHT 60 %) (16).

Die Monotherapie-Vergleichsstudie mit *Topiramate* hatte ein innovatives Design (21,25). Kinder ab 6 Jahren und Erwachsene mit neu diagnostizierter Epilepsie konnten erstmals unabhängig vom Anfallstyp oder Epilepsiesyndrom eingeschlossen werden. Nachdem der Arzt sich für die Standardbehandlung entschieden hatte, von der er annahm, dass der jeweilige Patient optimal profitiert [Carbamazepin (CBZ) 600 mg/Tag oder Valproinsäure (VPA) 1250 mg/Tag], wurden die Patienten doppelblind zu der gewählten Standardtherapie (CBZ oder VPA) oder TPM 100 mg/Tag oder 200 mg/Tag randomisiert. Damit wurde TPM in dieser Studie gegen das Mittel der Wahl des behandelnden Arztes verglichen. Die Studie endete sechs Monate nach Einschluss des letzten Patienten. Von den insgesamt 613 eingeschlossenen Patienten waren 119 (19 %) Kinder und Jugendliche. Die Anfallsfreiheitsraten für einen Zeitraum ≥ 6 Monate betragen in diesem pädiatrischen Kollektiv für TPM 100 mg/Tag 63 %, TPM 200 mg/Tag 59 %, für CBZ 39 % und für VPA 53 % (Abb. 1). Die Autoren schlossen, dass TPM in der Monotherapie neu diagnostizierter Epilepsien mindestens so wirksam war wie das jeweilige Standard-AED der Wahl und dass eine Tagesdosis von 100 mg eine adäquate initiale Zieldosis für Kinder ab 6 Jahren darstellt (25).

Verträglichkeit neuer Antiepileptika

Bei der Einschätzung der Verträglichkeit von Antiepileptika in der Kombinationstherapie besteht nicht selten die

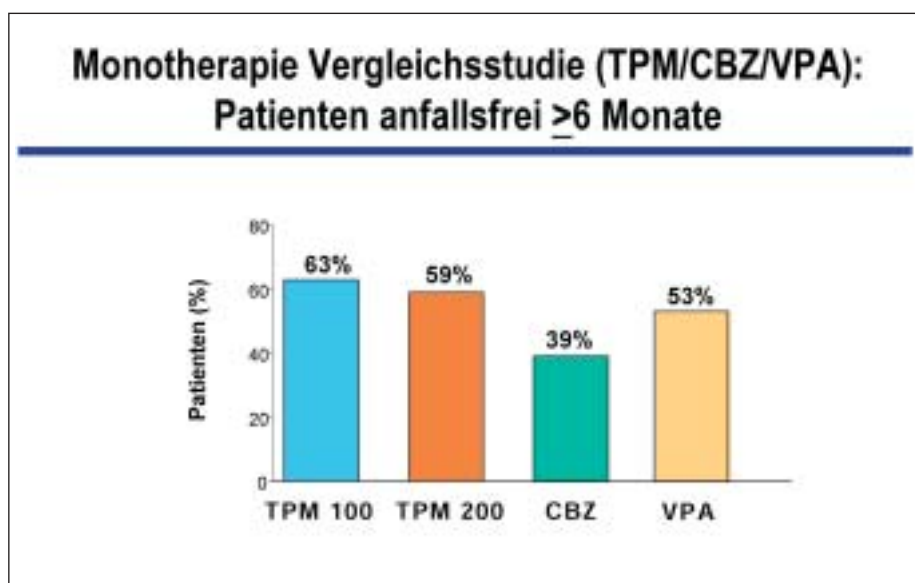


Abb. 1: Die Anfallsfreiheitsraten für einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten bei der Monotherapie-Vergleichsstudie (21,25) mit Topiramate (TPM), Carbamazepin (CBZ) und Valproat (VPA)

Antiepileptikum	Anfallsart/Epilepsiesyndrom
Oxcarbazepin (OXC)	Fokale und generalisiert tonisch-klonische Anfälle
Topiramat (TPM)	Jeder Anfallstyp und jedes Epilepsiesyndrom

Tab. 2: Doppelblinde Monotherapie-Vergleichsstudien mit neuen Antiepileptika bei Kindern und Jugendlichen

Schwierigkeit, die Nebenwirkungen eines hinzugefügten Medikamentes von denen der Begleitmedikation oder den jeweiligen Wechselwirkungen zu unterscheiden (6). Auch erlauben die klinischen Studien häufig keine Flexibilität hinsichtlich der Eindosierungsgeschwindigkeit oder der Dosisanpassung.

So ist es nicht überraschend, dass in Studien mit einer Polytherapie häufiger Nebenwirkungen auftraten als in Monotherapiestudien. Antiepileptika mit breitem Wirkspektrum können hier insofern relevante Vorteile bieten, da durch sie in vielen Fällen eine Kombinationstherapie vermieden werden kann. Oftmals können Nebenwirkungen im Verlauf einer Behandlung auch durch eine langsamere Titration und eine individuelle Einstellung der Erhaltungsdosis minimiert werden (15,22). Die wichtigsten Nebenwirkungen der neueren Antiepileptika sind in Tab. 3 zusammengefasst (1).

Fazit und Ausblick

Gerade bei kindlichen Epilepsien muss in der medikamentösen Therapie ein sorgfältiges Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit angestrebt werden. Die Einführung neuer Antiepileptika bedeutet für viele Kinder und Jugendliche mit Epilepsie die Chance auf eine bessere

Anfallskontrolle und weniger Nebenwirkungen. Die hier vorgestellten neuen Antiepileptika unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirkmechanismen, ihres Wirkspektrums, ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften, ihrer Neben- und Wechselwirkungen und ihrer Sicherheit. Hierbei haben sich Medikamente mit multiplen Wirkmechanismen und breitem Wirkspektrum wie TPM oder VPA gegenüber z.B. reinen Na⁺-Kanalblockern als überlegen erwiesen (17). Darüber hinaus ist neben einer genauen Syndromdiagnose und einer individuell auf den Patienten abgestimmten Behandlung jedoch auch eine regelmäßige Evaluation des medizinischen, neurologischen und Entwicklungsstatus unerlässlich (20).

In Zukunft gewinnt vor dem Hintergrund der evidenz-basierten Medizin und eines steigenden Kostenbewusstseins der Vergleich der neuen Antiepileptika mit den klassischen Substanzen zunehmende Bedeutung. Denn nur wenn die neuen Substanzen erkennbare Vorteile gegenüber den etablierten Substanzen belegen können, wird ihr breiter Einsatz in der Zukunft zu rechtfertigen sein. Umgekehrt sollte durch die Zunahme medikamentöser Therapieoptionen im Sinne einer individuellen Epilepsitherapie auch der frühere Einsatz neuer Antiepileptika erwogen werden. Für die nahe Zukunft lautet zum

Beispiel eine der wichtigen offenen Fragen, ob eines der neuen Antiepileptika in der Monotherapie kindlicher Epilepsien nicht nur besser verträglich, sondern auch wirksamer ist als die derzeitigen Mittel der ersten Wahl.

Literatur

1. Aksu F(2002) Epilepsien. In: Aksu, F (ed.) Neuropädiatrie. Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Uni-Med Verlag, Bremen-London-Boston, S. 181-200
2. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, Alexander J, Halsall G, Murray G, Garofalo E (1999) Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Gabapentin Paediatric Study Group. Epilepsia 40:1147-1154
3. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE (1999) Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. Epilepsia 40:1627-1633
4. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Rivello JJ, Reife R, Lim P, Pledger G (1999) A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. Neurology 52:1330-1337
5. Bourgeois B, Brown L, Pellock J, and et al. (1998) Gabapentin (Neurontin) monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): a 36-week, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 39 (Abstr.):163
6. Cereghino JJ (1992) Clinical trial design for antiepileptic drugs. Ann Neurol 32:393-394
7. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, Billard C, Gilman J, Casale E, Womble G, Risner M, Manasco P (1999) A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. Neurology 53 :1724-1731
8. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome (1993) N Engl J Med 328:29-33
9. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G (1999) A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. Neurology 52:1338-1344
10. Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K (1998) The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. Epilepsia 39: 495-501
11. Frank LM, Enlow T, Holmes GL, Manasco P, Concannon S, Chen C, Womble G, Casale EJ (1999) Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. Epilepsia 40:973-979
12. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, Frank LM, Grinspan A, Guarino T, Bettis D, Kerrigan J, Geoffroy G, Mandelbaum D, Jacobs T, Mesenbrink P, Kramer L, D'Souza J (2000) Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. Neurology 54:2237-2244

Antiepileptikum	relativ häufig	selten, aber klinisch relevant
Felbamate	Erbrechen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme	Aplastische Anämie (z.T. letal), Hepatotoxizität (z.T. letal), Schock
Gabapentin	Schwindel, Müdigkeit, Schwächegefühl, Kopfschmerzen	Ataxie, Tremor, Nystagmus, Somnolenz, Provokation von Absencen
Lamotrigin	Sehstörungen, Diplopie, Ataxie, Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen	toxisch-allergische Hautreaktion bis zu Lyell- und Stevens-Johnson-Syndrom
Oxcarbazepin	Hyponatriämie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit	Allergien, Ataxie, Dysarthrie, extrapyramidale Bewegungsstörungen
Topiramat	Müdigkeit, Schwindel, Appetitminderung, Parästhesien	Wortfindungsstörungen, psychomotorische Verlangsamung, Nephrolithiasis
Vigabatrin	Müdigkeit, Gewichtszunahme, Verhaltensstörungen, Schwindel	irreversible Gesichtsfelddefekte, Depressionen, Psychosen

Tab. 3: Wichtige Nebenwirkungen der neueren Antiepileptika (mod. n. Aksu 2002)

13. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC (2000) Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia* 41 Suppl 1:S86-S90
14. Glauser T, Nigro M, Sachdeo R, Beydoun A, D'Souza, J (2001) Long term efficacy and safety of adjunctive oxcarbazepine therapy in children with partial onset seizures. *Epilepsia* 42 Suppl 7: S 54-55
15. Goa KL, Ross SR, Chrisp P (1993) Lamotrigine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 46:152-176
16. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, de Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, Moore A (1997) A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 27:205-213
17. Kwan P, Brodie MJ (2000) Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 9:464-468
18. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P (1997) Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med* 337:1807 -1812
19. Montouris GD, Biton V, Rosenfeld WE (2000) Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. Topiramate YTC/YTCE Study Group. *Epilepsia* 41 Suppl 1:S77-S81
20. Pellock JM (1998) Treatment of seizures and epilepsy in children and adolescents. *Neurology* 51:S8-14
21. Privitera, MD, Brodie MJ, Neto W, Wang S and the Topiramate EPMN-105 study group (2000) Monotherapy in newly diagnosed epilepsy: Topiramate vs. investigator choice of carbamazepine and valproate. *Epilepsia* 41 (Suppl.):138
22. Reife RA, Pledger GW (1995) Clinical efficacy of topiramate: U.S. and European experience. *Adv AED Ther* 1:17-23
23. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E (2000) Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. Topiramate YP Study Group. *Epilepsia* 41 Suppl 1: S82-S85
24. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G (1999) A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 52:1882-1887
25. Wheless JW, Wang S (2001) Monotherapy in newly diagnosed epilepsy: findings in the pediatric subset of a comparative study of topiramate, carbamazepine and valproate. *Epilepsia* 42 Suppl 7: S 57

Neuropaediatric 2: 28-33 (2003)

Prof. Dr. Fuat Aksu
 Zentrum für Neuropädiatrie
 und Sozialpädiatrie
 Vestische Kinder- und Jugendklinik
 Universität Witten / Herdecke
 Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5
 D-45771 Datteln
 F.Aksu@kinderklinik-datteln.de

Neue Daten zur Pathogenese und neue Therapiekonzepte bei der Rasmussen-Enzephalitis

C.G. BIEN, C.E. ELGER

Einleitung

Die Rasmussen-Enzephalitis (RE) ist eine chronisch-progrediente Epilepsie-Erkrankung, die überwiegend bei Kindern auftritt (Erkrankungsgipfel: sechstes bis siebtes Lebensjahr). Sie ist durch eine progrediente Atrophie einer Hirnhälfte gekennzeichnet. Die typische Anfallsform des RE-Patienten ist die Epilepsia partialis continua, außerdem kann es zu anderen partiellen und sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen kommen. Parallel zur Ausbildung der Hemiatrophia cerebri kommt es zu einer progredienten spastischen Hemiparese und weiteren neurologischen Ausfällen wie Sprachstörungen (bei Befall der dominanten Hirnhälfte) oder einer homonymen Hemianopsie (1,2).

Ätiologie und Pathogenese

In ihrer Erstbeschreibung der Erkrankung vermuteten Rasmussen und Mitarbeiter eine *chronische virale Infektion* als Ursache des Krankheitsprozesses (3). Diese Hypothese konnte jedoch bis heute weder bestätigt noch ausgeschlossen werden [für einen Überblick über die Diskussion zur viralen Genese der RE siehe (4)].

Spätere Studien führten zu der Annahme, dass ein *Antikörper-vermittelter autoimmuner Prozess* die RE verursacht. 1994 wurden Autoantikörper gegen eine Untereinheit des ionotropen Glutamatrezeptors (5) bei RE-Patienten als pathogenetisch beschrieben, in neuerer Zeit auch Autoantikörper gegen munc-18, ein intrazelluläres, präsynap-

tisch gelegenes Protein (6). Es existieren konkurrierende Hypothesen darüber, auf welchem Wege diese Antikörper pathogen wirken: durch eine direkte agonistische Wirkung auf den AMPA-Rezeptor mit konsekutiver exzitotoxischer Zellschädigung (7,8) oder durch Initiierung einer Komplementreaktion (9,10).

Neue Daten belegen eine entscheidende Rolle *zytotoxischer T-Lymphozyten* in der Pathogenese der RE. Schon länger war bekannt, dass die Mehrzahl der Entzündungszellen im Hirngewebe von RE-Patienten T-Zellen sind (11). Später wurde gezeigt, dass diese T-Zellen offenbar oligoklonalen Ursprungs sind (12). Eine aktuelle histopathologisch-immunohistochemische Studie an Hirngewebsproben von RE-Patienten (gewonnen bei diagnostischen Hirnbiopsien oder

epilepsiechirurgischen Eingriffen) belegt, dass diese T-Zellen eine zytotoxische, gegen Neurone gerichtete Reaktion ausführen: 75% der CD3⁺ Zellen (d.i. die Gesamtheit der T-Zellen) sind CD8⁺. 7% dieser CD8⁺ Zellen liegen in enger Apposition zu Nervenzellen. In den T-Zellen ließ sich das Protein Granzym B nachweisen, von dem man weiß, dass es in der zytotoxischen Reaktionskaskade die Apoptose in den attackierten Zellen auslöst. Neurone waren positiv für β 2-Mikroglobulin, einen Bestandteil von MHC-I. Hierbei handelt es sich um dasjenige Protein, das solche Zellen exprimieren, die sich als Ziel für eine zytotoxische T-Zell-Attacke „anbieten“. Schließlich wurden apoptotische Neurone nachgewiesen. Damit konnten die wesentlichen Elemente einer zytotoxischen T-Zell-Reaktion über

den Granzym-B-Pathway belegt werden (13), siehe Abb. 1 und 2. Offen bleibt bislang, wodurch diese Reaktion initial getriggert wird, und welches Antigen oder welche Antigene hierbei erkannt werden.

Therapeutische Optionen

Die einzige bislang etablierte Therapie der RE besteht in der operativen Ausschaltung der betroffenen Hemisphäre mit dem Ziel der Anfallsfreiheit. Eine solche Hemisphärectomie bzw. eine ihrer Modifikationen wird jedoch in fast allen Epilepsiezentren der Welt nur bei solchen Patienten vorgenommen, bei denen bereits eine fixierte Armplegie mit Verlust der Fingerfeinmotorik besteht und bei denen die betroffene Hemisphäre nicht sprachdominant ist. Dieser Ein-

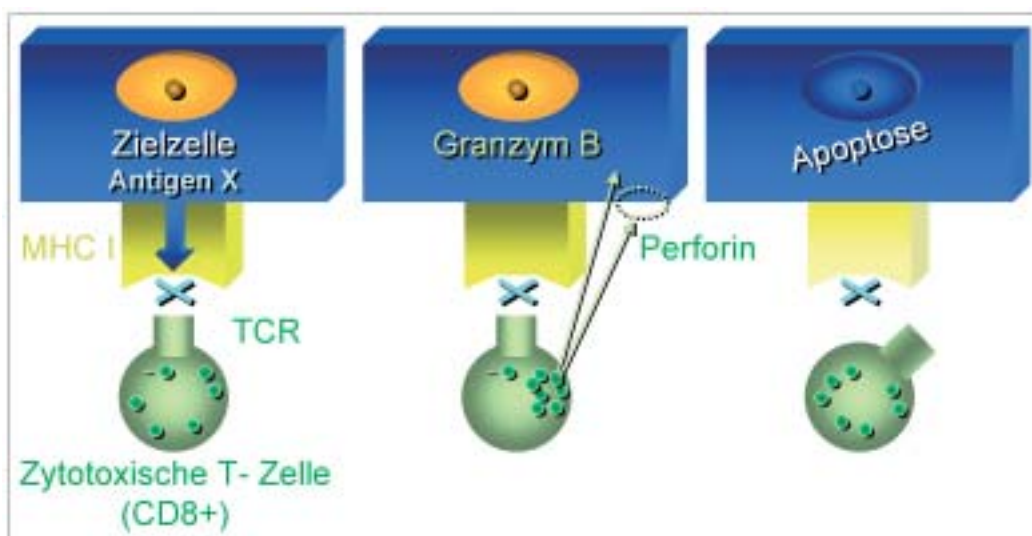


Abb. 1: Zytotoxische T-Zell-Reaktion über den Perforin-Granzym-B-Pathway. Links: Die Zielzelle präsentiert Antigen (hier: „X“) im Kontext von MHC-I, was den spezifischen Reiz für die T-Zell-Rezeptor-(TCR)-vermittelte Interaktion mit einer CD8⁺ zytotoxischen T-Zelle darstellt. Mitte: Die T-Zelle „dockt“ an die Zielzelle an und orientiert Protein-haltige Granula polar in deren Richtung. Aus den Granula gibt sie zunächst Perforin ab, welches Poren in die Membran der Zielzelle stanz. Durch diese Poren wird in einem zweiten Schritt Granzym B in die Zielzelle abgegeben. Rechts: Die Apoptose-Kaskade wird in der Zielzelle ausgelöst. Die zytotoxische T-Zelle verlässt die Zielzelle und kann – ohne nennenswerten „bystander-damage“ – weitere Zielzellen attackieren.

griff stellt also nach allgemeinem Konsens nur eine Therapieoption für das residuale („ausgebrannte“) Stadium der RE dar (14).

Über offene konservative immunsuppressive und immunmodulatorische Therapieversuche bei einzelnen Patienten existieren zwar verschiedene (positive) Berichte, jedoch gibt es keine durch eine prospektive Studie erhobenen Daten zur konservativen Therapie der RE. Eine Übersicht über die Literatur zur konservativen RE-Therapie gibt Ref. (4).

Gegenwärtig gilt die Therapie mit i.v.-Immunglobulinen (IVIG) für die meisten Zentren als erste Wahl, wenn ein konservativer Therapieversuch unternommen werden soll, etwa weil die Voraussetzungen für eine Hemisphärektomie (noch) nicht vorliegen (15,16,17,18, 19). Die Behandlung mit IVIG hat sich in der Neurologie bei überwiegend Antikörper-vermittelten Therapien bewährt. Damit kann sich die IVIG-Therapie in pathogenetischer Hinsicht auf die oben skizzierten Befunde zur humoralen Autoimmunität bei der RE stützen.

Auf der Grundlage der Daten zur zytotoxischen T-Zell-vermittelten Pathogenese der RE erscheint eine primär gegen T-Zellen gerichtete Immunsuppression aussichtsreich. Hier kommt insbesondere die Substanz Tacrolimus in Betracht. Diese Substanz ist zur Zeit zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen zugelassen. Darüber hinaus gibt es zahlreiche positive Berichte zur Behandlung von T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen. Auf dem neurologischen Fachgebiet hat die Behandlung von Patienten mit paraneoplastischer Kleinhirndegeneration zu einer Reduktion antigenspezifischer, mutmaßlich pathogener zytotoxischer T-Zellen in Liquor und Serum geführt (20). Erste Erfahrungen an unserem Zentrum bei der Behandlung von Patienten mit RE sind ermutigend: Der Erkrankungsfortschritt konnte gestoppt wer-

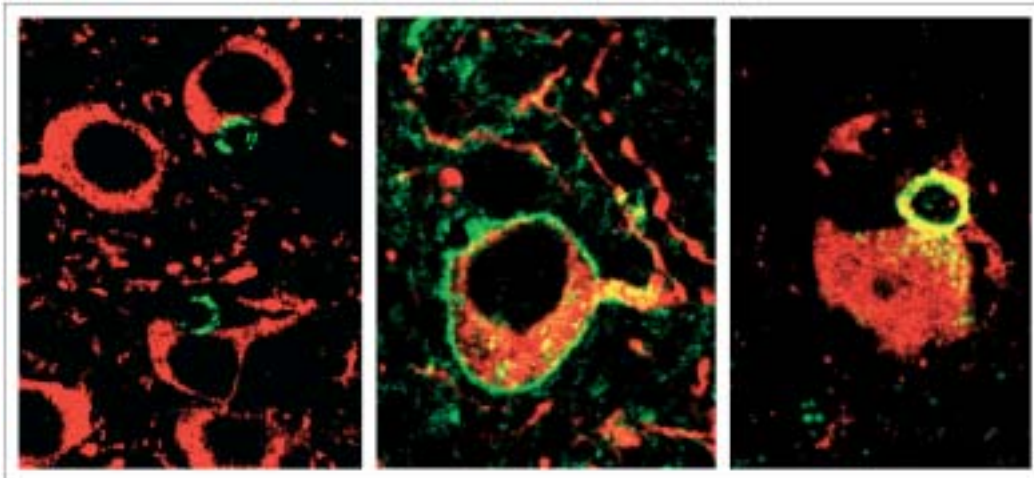


Abb. 2: Konfokale Immunfluoreszenz-Mikroskopie an biopsisch bzw. epilepsiechirurgisch gewonnenen RE-Präparaten. Links: Doppelmarkierung für den Neuronenmarker MAP-2 (rot) und für Granzym B (grün). Zwei GrB⁺ Zellen liegen in enger Apposition zu Nervenzellen. Mitte: Die Doppelmarkierung für β 2-Mikroglobulin (grün) und MAP-2 (rot) zeigt ein starkes β 2-Mikroglobulin-Signal auf der Neuronenoberfläche. Rechts: Doppelmarkierung für β 2-Mikroglobulin (rot) und CD8 (grün) zeigt einen CD8⁺ Lymphozyten in Apposition zu einem β 2-Mikroglobulin⁺ Neuron (nach Bien CG et al., Ann Neurol. 51; 311-318; Wiedergabe der Abbildung mit Genehmigung des Verlags John Wiley & Sons Inc).

den, ohne dass Nebenwirkungen zu verzeichnen gewesen wären (unpublizierte Daten).

Therapiestudie

Wünschenswert wäre eine Therapie der RE, die frühzeitig den Untergang der betroffenen Hemisphäre und damit den Verlust der entsprechenden neurologischen Funktionen stoppte. Angesichts der unzureichenden Datenlage zur konservativen Therapie haben wir daher in Zusammenarbeit mit anderen epileptologischen und neuropädiatrischen Zentren eine RE-Therapiestudie initiiert. In dieser Studie soll in einem prospektiven, randomisierten, offenen Design die Wirksamkeit von IVIG mit derjenigen von Tacrolimus bei Patienten mit RE in der akuten Phase der Erkrankung verglichen werden. Mit „akuter Phase“ ist die Zeit zwischen der Exazerbation der Anfallsfrequenz bis zum Übergang ins Residualstadium gemeint; sie dauert im Mittel 8(–12) Monate (2). Folgende Dosierungen werden eingesetzt:

► **IVIG:** initial an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 0,4 g/kg Körpergewicht (KG), in den folgenden 12 Monaten monatlich einmal 0,4 g/kg KG, danach zweimonatlich 0,4 g/kg KG.

► **Tacrolimus:** Dosierung nach Blutspiegel, Zieldosis in den ersten sechs Monaten 12–15 ng/ml, in den folgenden sechs Monaten 5–10 ng/ml, danach 5–8 ng/ml.

Primärer Endpunkt der Studie ist der Eintritt einer definierten Verschlechterung der anfalls- oder paresebedingten Motorik des betroffenen Armes oder Beines oder einer definierten Volumenabnahme der erkrankten Hemisphäre nach quantitativen MRT-Kriterien. Zur Prüfung, ob eine Substanz der anderen überlegen ist, werden die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten in beiden Gruppen mit Hilfe des Log-Rang-Tests verglichen. Angestrebt wird eine Mindestzahl von 16 teilnehmenden Patienten. Die Einschussphase ist vorläufig auf zweieinhalb Jahre angesetzt (Beginn war der 1.10.2002). Jeder Patient wird – sofern er nicht vorzeitig den primären Endpunkt der Studie erreicht – für mindestens 12 Monate im Rahmen der Studie behandelt und nachverfolgt.

Die teilnehmenden Patienten werden nach Untersuchungen in Bonn nach Sicherung der Diagnose RE in die Studie eingeschlossen. Von da an sind im ersten Studienjahr zweimonatliche Untersuchungen in Bonn (mit im Allgemei-

nen je einer stationären Übernachtung) vorgesehen, vom zweiten Jahr an viermonatliche Visiten.

Wir rufen alle Kolleginnen und Kollegen, die Patienten mit möglicher RE behandeln, dazu auf, sich an dieser Studie zu beteiligen. Weitere Informationen beim Verfasser.

Literatur

- Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB (1992) The syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. A study based on the MNI series of 48 cases. Adv Neurol 57: 419–433
- Bien CG, Widman G, Urbach H, Sassen R, Kuczaty S, Wiestler OD, Schramm J, Elger CE (2002) The natural history of Rasmussen's encephalitis. Brain 125: 1751–1759
- Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D (1958) Focal seizures due to chronic localized encephalitis. Neurology 8: 435–445
- Bien CG, Elger CE, Wiendl H (2002) Advances in pathogenic concepts and therapeutic agents in Rasmussen's encephalitis. Expert Opin Investig Drugs 11: 981–989
- Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, Hughes TE, Heinemann SF, McNamara JO (1994) Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science 265: 648–651
- Yang R, Puranam RS, Butler LS, Qian WH, He XP, Moyer MB, Blackburn K, Andrews PI, McNamara JO (2002) Autoimmunity to munc-18 in Rasmussen's encephalitis. Neuron 28: 375–383

7. Twyman RE, Gahring LC, Spiess J, Rogers SW (1995) Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 14: 755-762
8. Levite M, Fleidervish IA, Schwarz A, Pelled D, Futerman AH (1999) Autoantibodies to the Glutamate Receptor Kill Neurons via Activation of the Receptor Ion Channel. *J Autoimmun* 13: 61-72
9. He XP, Patel M, Whitney KD, Janumpalli S, Tenner A, McNamara JO (1998) Glutamate receptor GluR3 antibodies and death of cortical cells. *Neuron* 20: 153-163
10. Whitney KD, Andrews JM, McNamara JO (1999) Immunoglobulin G and complement immunoreactivity in the cerebral cortex of patients with Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 53: 699-708
11. Farrell MA, Droogan O, Secor DL, Poukens V, Quinn B, Vinters HV (1995) Chronic encephalitis associated with epilepsy: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Neuropathol Berl* 89: 313-321
12. Li Y, Uccelli A, Laxer KD, Jeong MC, Vinters HV, Tourtellotte WW, Hauser SL, Oksenberg JR (1997) Local-clonal expansion of infiltrating T lymphocytes in chronic encephalitis of Rasmussen. *J Immunol* 158: 1428-1437
13. Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, Schramm J, Elger CE, Lassmann H (2002) Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 51: 311-318
14. Hart Y, Andermann F (2000) Rasmussen syndrome. In Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (Hrsg.), *Intractable focal epilepsy*. London: W.B. Saunders. 233-248
15. Walsh PJ (1991) Treatment of Rasmussen's syndrome with intravenous gammaglobulin. In: Andermann, F (Hrsg.), *Chronic encephalitis and epilepsy. Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann. 201-204
16. Wise MS, Rutledge SL, Kuzniecky RI (1996) Rasmussen syndrome and long-term response to gamma globulin. *Pediatr Neurol* 14: 149-152
17. Hart YM, Cortez M, Andermann F, Hwang P, Fish DR, Dulac O, Silver K, Fejerman N, Cross H, Sherwin A, Caraballo R (1994) Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology* 44: 1030-1036
18. Leach JP, Chadwick DW, Miles JB, Hart IK (1999) Improvement in adult-onset Rasmussen's encephalitis with long-term immunomodulatory therapy. *Neurology* 52: 738-742
19. Villani F, Spreafico R, Farina L, Giovagnoli AR, Bernasconi P, Granata T, Avanzini G (2001) Positive response to immunomodulatory therapy in an adult patient with Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 56: 248-250
20. Albert ML, Austin LM, Darnell RB (2000) Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 47: 9-17

Koordinatoren des
Forschungsschwerpunktes
Dr. C.G. Bien,
Prof. Dr. C.E. Elger
Klinik für Epileptologie
Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Telefon : 0228/287-5712
Telefax : 0228/287-9351
Email: christian.bien@
ukb.uni-bonn.de

Personalia

Prof. Dr. Jutta Gärtner, bisher Zentrum für Kinderheilkunde, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, hat den Ruf auf die C4-Professur für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie an der Georg-August-Universität Göttingen angenommen und mit Wirkung vom 1. Dezember 2002 ihren Dienst in Göttingen angetreten.



Prof. Dr. Ertan Mayatepek, bisher Leiter der Sektion Metabolische und Endokrinologische Erkrankungen, Univ.-Kinderklinik Heidelberg, hat den Ruf auf die C4-Professur

für Allgemeine Pädiatrie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf angenommen und mit Wirkung vom 1. Oktober 2002 seinen Dienst in Düsseldorf angetreten.



Priv. Doz. Dr. Bernd Wilken, Oberarzt der Abteilung für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie an der Georg-August-Universität Göttingen, hat den Ruf auf den Direktor der Abteilung für Neuropädiatrie und des Sozialpädiatrischen Zentrums im Klinikum Kassel angenommen und mit Wirkung vom 1. Januar 2003 seinen Dienst in Kassel angetreten.

Industrie

Neu: Das NeurologiePortal:

Kompakte Online-Informationsquelle für Neurologie und Psychiatrie stößt auf großes Interesse in der Ärzteschaft

Seit Anfang des Jahres 2002 steht allen Neurologen, Psychiatern und interessierten Ärzten aus anderen Fachgebieten das Neurologieportal www.neuronews.de sowie der abonierbare wöchentliche Online-Nachrichten zur Verfügung. Das professionelle medizinische Internet-Informationsangebot bietet ausgewählte neutrale Nachrichten aus Forschung, Diagnose und Therapie rund um neurologische und psychiatrische Themen.

Die Online-Informationen sind thematisch geordnet, so dass jeder abonnierende Arzt dabei nach seinen persönlichen Interessen aus Rubriken wie *Neurologie/Psychiatrie*, *Allgemeinmedizin*, *Gesundheitspolitik*, *Praxis-management*, *Veranstaltungen* und *Produkte/Präparate* wählen kann.

Ärzte abonnieren den wöchentlichen Newsletter mittels persönlicher Anmeldung nach

individuellen Interessenswünschen. Dies erfolgt direkt im Internet unter der Adresse www.neuronews.de / Button "Anmelden", per Faxformular www.neuronews.de/Anmelden.pdf an Fax: 089-45835-306 oder über die Außendienstmitarbeiter der Firma Desitin Arzneimittel. Somit ist sichergestellt, dass der Arzt nur nach seinen Informationsbedürfnissen bedient wird. Jeder Neuabonnent hat nach Erhalt seiner persönlichen Zugangskennung die Möglichkeit, sein Interessensprofil bei Bedarf neu zu gestalten bzw. Adress- oder eMail-Änderungen selbst vorzunehmen. Der Newsletter ist jederzeit ohne Verpflichtung wieder abbestellbar.

Herausgegeben wird der für Abonnenten kostenfreie Onlinedienst vom Medizin-Medienverlag in München in Kooperation mit der Desitin Arzneimittel GmbH in Hamburg.

Topiramat bei Epilepsie:

Wirksam auch bei primär generalisierten Anfällen

Das Antikonvulsivum Topiramat (Topamax®) verfügt über eine hohe Wirksamkeit unabhängig vom Anfallstyp. Dies wurde durch eine große kürzlich vorgestellte Studie* bestätigt. Über 500 Kinder und Jugendliche mit verschiedenen Epilepsiesyndromen des Kindes- und Jugendalters, die bislang unzureichend eingestellt waren, wurden mit Topiramat in der Zusatztherapie behandelt. Dabei sprachen sowohl Patienten mit fokalen als auch primär generalisierten tonisch-klonischen, tonischen Anfällen, Myoklonien oder Absencen sehr gut auf Topiramat an. So betrug z.B. die Response-Rate ($\geq 50\%$ Anfallsreduktion) für Absencen 67%.

In dieser praxisnahen Studie wurde Topiramat individuell

nach dem klinischem Bild aufdosiert. Die durchschnittliche Topiramat-Dosis lag bei 4,5 mg/kg KG/Tag (Median). Diese in der Zusatztherapie mit Topiramat eher niedrige Tagesdosis belegt, dass Topiramat bereits in niedrigen Dosen sehr wirksam sein kann.

Topiramat ist zur Monotherapie bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie oder zur Umstellung auf eine Monotherapie zugelassen. Damit ist Topiramat das Einzige der neueren Antikonvulsiva, das unabhängig vom Anfallstyp für die Behandlung bei Kindern ab 2 Jahren einsetzbar ist.

*Quelle: Lagae et al., Epilepsia 43 (Suppl. 8), S. 187, 2002

Janssen-Cilag GmbH Neuss, www.janssen-cilag.de

Neue Internet-Services für Ärzte: LiteraturService-Portal für Ärzte gestartet

Medizinische Online-Recherche und topaktuelle, täglich verfügbare Literaturübersichten

Effizientes medizinisches Wissensmanagement wird für Mediziner zu einem immer wichtigeren Wettbewerbsfaktor. Neben den internen Wissensquellen ist der Zugang zu externen Wissensquellen von hoher Bedeutung. Die wichtigste Quelle externen Wissens ist Fachliteratur. Ein neues medizinisches LiteraturService Portal schafft jetzt den direkten Zugriff auf die umfangreichste medizinische Datenbank, die PubMed, der US Library of Medicine.

Das übersichtlich gestaltete und leicht zu bedienende Recherche-Tool in deutscher Sprache erlaubt es Ärzten aus Klinik und Praxis durch die vorhandenen vielfältigen Selektionsmöglichkeiten problemlos und schnell zu der medizini-

schon Fachliteratur des Interesses aus dem PubMed-Archiv zu gelangen, unabhängig von der Facharztausrichtung. Es erspart dem Nutzer eigene, langwierige und lästige Rechercheversuche im Dschungel der Bibliotheken und Datenbanken. Der Service ist multimedial aufbereitet, komfortabel bedienbar, effizient und sofort nutzbar.

Das LiteraturService-Portal stellt das Pharmaunternehmen Desitin Arzneimittel GmbH aus Hamburg allen medizinischen Fachkreisen in Klinik, Praxis und Apotheke kostenfrei zur Verfügung. Es ist im Internet über den passwortgeschützten "Arzt/Apotheker"-Bereich unter www.desitin.de zu erreichen. Hierzu wird ein Doc-Check-, NeuroNews- oder Desitin-Zugang benötigt.

Kongresse

07.- 08.02.2003

Berlin

6. Stauskonferenz zu Forschungsprojekten der Kinderneurologie

Auskunft:
Prof. Dr. Ch. Hübner, email:
christoph.huebner@charite.de
Web site: www.neuropaediatrie.com

13. - 15. 02. 2003

Wien, Österreich

29. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Auskunft:
Wiener Medizinische Akademie
für ärztliche Fortbildung und
Forschung, Alser Straße 4
1090 Wien, Österreich
Tel. 0043/1/ 405138313
Fax 0043/1/ 405138323
email:
neuropaediatrie2003@akh.wien.ac.at
Web site: www.neuropaediatrie.com

20. - 22.02.2003

München

12. Symposium Frühförderung 2003 Frühförderung in Bewegung – Bewegung in der Frühförderung

Ort: Ludwig-Maximilians-Universität
VIFF Geschäftsstelle, Seidlstraße 4II,
80335 München
email: arbeitsstelle.paed@t-online.de

08. 03.2003

Datteln

11. Dattelner Neuropädiatrisches Kolloquium: Aktuelle pädiatrische Epileptologie

Vestisches Kultur- & Congress
Zentrum, Festspielhaus Recklinghausen
Auskunft:
Prof. Dr. F. Aksu
email: F.Aksu@kinderklinik-datteln.de
Web site : www.neuropaediatrie.com

22.-25.3.2003

Prag, Tschechische Republik

8th Prague International Symposium of Child Neurology

Auskunft:
Partners, Sokolská 26
12000 Prague 2, Czech Republic
Tel. 00420/2/ 24262110
Fax 00420/2/24261703
email: info@conference.cz
Web site: www.conference.cz/childneurology

02.- 04.05.2003

Basel, Schweiz

73. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Sprach- und Stimmheilkunde e.V. Thema: Sprache, Stimme und Emotion

Auskunft:
Web site: www.dgss-ev.org/D_tag.htm

03.- 06.04.2003

Berlin

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Auskunft:
CTW-Congress Organisation
Thomas Wiese GmbH
GoBlarstr. 30, D-12161 Berlin
Tel.: ++4930859962-0
Web site: www.ctw-congress.de/liga

13.- 15.06.2003

Berlin-Spandau

14. Symposium der AG Klinische Genetik in der Pädiatrie

Fortbildung am 13.06.2003:

Prof. Dr. J. Kunze, Berlin
Terminologie angeborener Anomalien

PD Dr. R. König, Frankfurt a.M.
Anamneseerhebung und klinisch-genetische Untersuchung

Prof. Dr. G. Gillissen-Kaesbach, Essen
Faziale Phänotypanalyse

PD Dr. P. Meinecke, Hamburg
Bedeutung der Handröntgenaufnahmen

Dr. S. Spranger, Bremen
Indikationen zur genetischen Labordiagnostik

Dr. A. Diers, Berlin
Das "floppy infant"-Syndrom

PD Dr. P. Meinecke, Hamburg
Mentale Retardierung

Wissenschaftliches Programm:

Klinik und Genetik der neuromuskulären Erkrankungen

Dr. V. Straub, Essen
Muskeldystrophien

Prof. Dr. K. Zerres, Aachen
Spinale Muskelatrophien

Prof. Dr. Ch. Hübner, Berlin
Spinale Muskelatrophie mit „respiratory distress“ (SMARD)

Freie Vorträge

Klinik und Genetik der neurometabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen

Prof. Dr. J. Gärtner, Göttingen
Klinik und rationale Diagnostik

Prof. Dr. E. Boltshauser, Zürich
MRT-Interpretation

Prof. Dr. G. F. Hoffmann, Heidelberg
Neurotransmitterstoffwechselfstörungen

Freie Vorträge

Ort: Evangelisches Johannesstift
 Schönwalder Allee 26, 13587 Berlin (Spandau)
 Wissenschaftl. Leitung: Prof. Dr. F. Aksu
 email: F.Aksu@kinderklinik-datteln.de
 Anmeldung/Info:
 Sekretariat Prof. Dr. Aksu
 Frau U. Schulz
 Tel. (02363) 975 230
 Fax: (02363) 975 393
 (begrenzte Teilnehmerzahl !)

27.- 29.06.2003

München

2. University of Munich Epilepsy Course
H.O.Lüders, S. Noachter

Auskunft: Petra Wagenbüchler
 Sekretariat PD Dr. S. Noachter
 Tel. 089/7095-2685
 Fax: 089/7095-6691
 Web site: www.munich-epi.de

03.- 07.09.2003

Hamburg

76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Auskunft:
 Web site: www.dgn2003.de

23.- 26.10.2003

Taormina/Sizilien

5th Congress of the European Paediatric Neurology Society EPNS

Auskunft:
 Prof. Dr. Francesco Guzzeta, email:
 fguzzetta@rm.unicatt.it (President)
 taormina2003@hotmail.com
 (Scientific Secretariat) oder
 info@thesauron.com (Organizing Secretariat)

Hinweise für die Autoren

I. Allgemeines

Die Zeitschrift „Neuropädiatrie in Klinik und Praxis“ veröffentlicht sowohl von dem Herausgeber angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Neurologie des Kindes- und Jugendalters und ihrer Grenzgebiete. Die Publikationssprache ist deutsch. Die Manuskripte dürfen andernorts nicht publiziert oder zur Drucklegung angeboten sein.

Die Zeitschrift und alle in ihr erhaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Bearbeitung in elektronischen Systemen.

Den Autoren stehen 25 Sonderdrucke ihrer Arbeiten kostenfrei zur Verfügung.

II. Redaktionsanschrift

Alle Manuskripte (u.a. in Form einer Diskette im System Microsoft Word), einschl. Tabellen, Fotos und andere Bildvorlagen sind in dreifacher Ausfertigung zu richten an

Herrn Prof. Dr. Fuat Aksu
 Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln
 Zentrum für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie
 Postfach 1351, D- 45704 Datteln
 Email: neuropaediatric@schmidt-roemhild.de

III. Gestaltung der Manuskripte

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie der folgenden Gliederung entsprechen:

Titelblatt: Titel des Manuskriptes, Namen der Autoren (mit Initialen der Vornamen), Klinik/Institutsangaben und ggf. Danksagungen.

Zusammenfassung: In deutscher und englischer Sprache mit Schlüsselwörtern und Key words. Titel des Manuskriptes in englischer Sprache.

Text bei Originalarbeiten und Kasuistiken: Einleitung, Patienten/Methodik, Ergebnisse, Diskussion, Literatur, Adressen der Autoren, Email, Telefon- und Fax-Verbindung des federführenden Autors, Tabellen und Legenden zu den Abbildungen.

Abbildungen und Tabellen: Die Abbildungen sind arabisch zu nummerieren und vom Text getrennt zu halten. Die Legenden

sind auf gesonderten Blättern aufzuführen. Alle Abbildungsvorlagen sind auf der Rückseite mit dem Namen des Erst-Autors sowie „oben“ und „unten“ zu bezeichnen. Der Autor ist verantwortlich, dass die Reproduktion von Abbildungen, auf denen ein Patient erkennbar ist, vom Dargestellten bzw. dessen gesetzlichem Vertreter genehmigt worden ist. Auch die Tabellen sind arabisch zu nummerieren. Jede Tabelle muss eine kurze erklärende Unterschrift enthalten.

IV. Texterstellung

Der gesamte Text, einschl. Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist auf DIN-A4-Papier, einseitig geschrieben, 1- oder 2-zeilig mit maximal 30 Zeilen je Seite, einzureichen. Der linke Rand soll 3 cm betragen. Die im Text zitierten Arbeiten sind nach dem jeweils ersten Autorennamen alphabetisch anzuordnen und arabisch durchzunummerieren. Im Text sind nur die Zitatnummern in Klammern zu verwenden.

Beispiele für das Zitieren:

Zeitschriften:

Sassen R, Kuczaty S, Lendt M et al. (2001) Epilepsiechirurgie im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 149: 1180-1189

Bücher:

Gross-Selbeck G, Boenigk HE (2000) Diagnostische und therapeutische Prinzipien bei Epilepsien im Kindesalter. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Urban & Fischer, München, Jena

Buchbeiträge:

Elger CE, Kurthen M (1999) Predicting surgical outcome in epilepsy: how good are we? In: Schmidt D, Schachter SC (eds) Epilepsy problems solving in clinical practice. Martin Dunitz, London, pp 399-410

V. Manuskripte auf Diskette und/oder CD

Verwenden Sie möglichst weit verbreitete Textverarbeitungsprogramme (z.B. Microsoft Word). Speichern Sie Tabellen, Abbildungen und Grafiken als separate Dateien und binden Sie diese nicht in den Text ein. Folgende Dateiformate können dabei verwendet werden: *.ppt, *.xls, *.eps, *.tif, *.jpg, *.wmf, *.cdr und *.ai.

Pixelorientierte Abbildungen sind mit folgenden Auflösungen zu speichern:

Graustufenbilder: 150 dpi, Farbbilder: 300 dpi, Strich: 1000 dpi.

Vorschau für das Heft 2 / 2003

● Originalien / Übersichten

F.G. Wörmann, M. Mertens, B. Kruse, S. Vieker, H. Freitag, I. Tuxhorn, Bielefeld:

Funktionelle Magnetresonanztomographie: Grundlagen und Anwendungen bei Kindern mit Epilepsie

M. Staudt et al., Tübingen :

Nicht-invasives Mapping motorischer Kortexareale mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und transkranieller Magnetstimulation (TMS) bei neuropädiatrischen Fragestellungen

F. Aksu, Datteln:

Levetiracetam in der Behandlung der Epilepsien im Kindesalter – Aktueller Status

U. Brandl, Jena:

Gabapentin – Aktueller Status der Indikationen im Kindesalter

● Kasuistik

C. von Schnakenburg, C. Fink, M. Peuster, Göttingen:

Makrozephalie und Hydrozephalus communicans bei venöser Einflusstauung nach cavo-pulmonaler Anastomose

● Anzeigeschluss: 3. März 2003 Änderungen vorbehalten