

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

02
2003

Herausgeber: F. Aksu, Datteln



Originalien / Übersichten

Funktionelle Magnetresonanztomographie

- Grundlagen und Anwendung bei Epilepsie
- fMRT und TMS bei neuropädiatrischen Fragestellungen

Epilepsieschulung für Kinder und Jugendliche

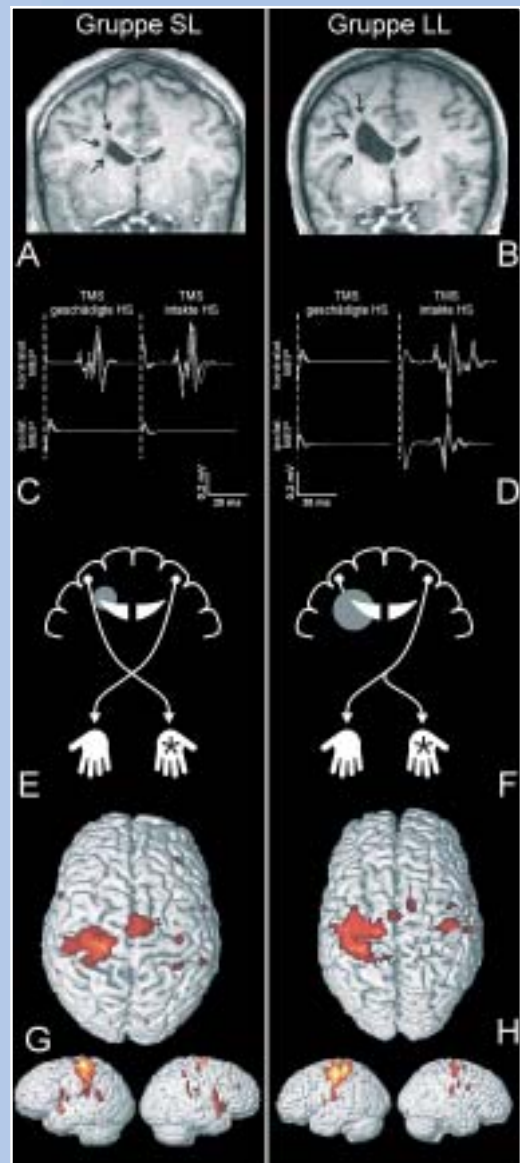
Neue Antiepileptika

- Gabapentin
- Levetiracetam



Mitteilungen

- Forschung
Wissenschaftspreis /
Desitin-Jungforscherpreis 2004
- Personalia
- Kongresse



Wissenschaftlicher Beirat: H. Bode, Ulm · E. Boltshauser, Zürich · C. G. Bönnemann, Philadelphia · U. Brandl, Jena · H.-J. Christen, Hannover · Jutta Gärtner, Göttingen · F. Heinen, München · G. F. Hoffmann, Heidelberg · C. Hübner, Berlin · D. Karch, Maulbronn · A. Kohlschütter, Hamburg · R. Korinthenberg, Freiburg · E. Mayatepek, Düsseldorf · P. Meinecke, Hamburg · B. Neubauer, Gießen · C. Panteliadis, Thessaloniki · Barbara Plecko, Graz · B. Schmitt, Zürich · N. Sörensen, Würzburg · M. Spranger, Bremen · Maja Steinlin, Bern · Sylvia Stöckler-Ipsiroglu, Wien · V. Straub, Newcastle upon Tyne · 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 · Assistent des Herausgebers: M. Blankenburg, Datteln

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

Heft 2/2003

Impressum

Herausgeber: F. Aksu, Datteln

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

Wissenschaftlicher Beirat:

H. Bode, Ulm · E. Boltshauser, Zürich
· C. G. Bönnemann, Philadelphia · U.
Brandl, Jena · H.-J. Christen, Han-
nover · F. Heinen, München ·
G. F. Hoffmann, Heidelberg ·
C. Hübner, Berlin · D. Karch, Maul-
bronn · A. Kohlschütter, Hamburg ·
R. Korinthenberg, Freiburg · E.
Mayatepek, Heidelberg · P. Mein-
ecke, Hamburg · B. Neubauer,
Gießen · Barbara Plecko, Graz · B.
Schmitt, Zürich · N. Sørensen,
Würzburg · M. Spranger, Bremen ·
Maja Steinlin, Bern · Sylvia Stöck-
ler-Ipsiroglu, Wien · Ingrid Tuxhorn,
Bielefeld · D. Uhlenbrock, Dortmund
· S. Unkelbach, Volkach/Main · T.
Voit, Essen · B. Wilken, Göttingen ·
B. Zernikow, Datteln · Petra Zwirner,
Datteln

Layout: Atelier Schmidt-Römhild

Anschriff der Redaktion:

Redaktion Neuropädiatrie, Vestische
Kinderklinik Datteln, Postfach 1351,
D-45704 Datteln, Telefon 02363/
975 230, Fax 02363/975 393,
E-mail: neuropaedie@schmidt-
roemhild.de

Anschriff 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

Inhalt · Contents

Originalien/Übersichten · Original/Review articles

**Funktionelle Magnetresonanztomographie:
Grundlagen und Anwendungen bei Kindern mit Epilepsie**
Functional magnetic resonance imaging in children with
epilepsy
F. G. Woermann, M. Mertens, B. Kruse, S. Vieker,
H. Freitag, I. Tuxhorn 44

**Nicht-invasives Mapping motorischer Kortexte
mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und
transkranieller Magnetstimulation bei neuropädiatrischen
Fragestellungen**
Non-invasive mapping of cortical motor areas in children:
Functional magnetic resonance imaging (fMRI) and
transcranial magnetic stimulation (TMS)
M. Staudt 51

**Entwicklung und Evaluation eines Schulungsprogramms
für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie und ihre Eltern**
Development and evaluation of a training-program for
children and young adolescents with epilepsy and their
parents
S. Jantzen, T. Krisl, J. Sperner, F. Aksu, B. Püst,
E. Hampel, U. Thyen 57

**Gabapentin bei Epilepsien im Kindesalter -
Ein Statusbericht**
Gabapentin in childhood epilepsies - A status report
U. Brandl 64

**Levetiracetam in der Behandlung der Epilepsien im
Kindesalter - Ein Statusbericht**
Levetiracetam therapy in children with epilepsy - A
status report
F. Aksu 68

Kasuistiken · Case reports

**Makrozephalie und Hydrozephalus communicans bei
venöser Einflusstauung nach cavo-pulmonaler Anastomose**
Communicating hydrocephalus secondary to obstruction of
the superior caval vein after cavo-pulmonary anastomosis
C. von Schnakenburg, C. Fink, M. Peuster 72

Mitteilungen · Communications

● Forschung · Research 76
● Kongresse · Congress announcements 77
● Personalien · Personal data 78



Der Wissenschaftspreis /
Desitin-Jungforscher-
preis 2003 wurde am
13.02.2003 in Wien an
Herrn Dr. Martin Staudt
verliehen.



Flip&Flap Epilepsie-
schulung für Kinder und
Jugendliche sowie ihre
Eltern.

Titelbild: TMS und fMRT
bei Patienten mit
kongenitaler Hemiparese
aufgrund unilateraler
periventriculärer
Läsionen: M. Staudt,
2003

Funktionelle Magnetresonanztomographie: Grundlagen und Anwendungen bei Kindern mit Epilepsie

F. G. WOERMANN, M. MERTENS, B. KRUSE, S. VIEKER, H. FREITAG, I. TUXHORN

Bereiche MRT und Kinderepileptologie, Krankenhäuser Mara und Kidron, Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld

Zusammenfassung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist von wachsender Bedeutung bei der Diagnostik und Erforschung kindlicher Epilepsien. Bei der Untersuchung dieser oftmals lernbehindernden oder sehr jungen Kinder kommen die technischen, experimental-psychologischen und pragmatischen Grenzen der Methode deutlich zum Vorschein. Trotz des Potentials, ohne Risiko normale Kinder zu untersuchen, fehlen im Rahmen klinischer Anwendungen insbesondere altersentsprechende Normalgruppen, die zudem Einblicke in die normale funktionelle Entwicklung des kindlichen Gehirns versprechen. Trotzdem ist es mittels klinischer fMRT zur Zeit bereits möglich, die Zentralregion bei Kindern älter als 2 Jahre zu verorten sowie Sprach- und Gedächtnisfunktionen bei Kindern zu lateralisisieren, die älter als 6 Jahre sind. Die klinische Bedeutung dieses nicht-invasiven Vorgehens bedarf der weiteren Evaluation.

Schlüsselwörter

Funktionelle Magnetresonanztomographie, MRT, fMRT, Epilepsie, Kinder

Functional magnetic resonance imaging in children with epilepsy

Summary

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) plays a growing role in the clinical assessment and research of chronic epilepsy in children. A variety of technological, experimental and practical difficulties are amplified when imaging young children with epilepsy and learning disability. Although many scientists have begun to identify and trace the evolution, deve-

lopment and consolidation of motor, sensory, and cognitive networks during normal childhood, it is not always possible to include a normal control group matched in age into clinical series. At this point in time, it is, however, feasible to conduct fMRI investigations for the localization of the motor strip in children as young as 2 years. It is also possible to lateralize language and memory in children older than 6 years. The clinical impact of this non-invasive procedure remains under investigation.

Key words

MRI, functional imaging, fMRI, epilepsy, children

Einleitung

Die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) liefert anatomische Bilder mit hoher Auflösung und gutem Weichteilgewebekонтраст. Sie ist daher als Methode zum Nachweis zerebraler Läsionen bei Kindern und Erwachsenen klinisch etabliert und z. B. die strukturelle Bildgebungsmodalität der ersten Wahl bei chronischer Epilepsie (27). Die funktionelle MRT (fMRT), eine technische Fortentwicklung, verspricht die Verortung motorischer, sensorischer und kognitiver Funktionen, um diese präoperativ von Läsionen abzugrenzen und das Risiko postoperativen Funktionsverlusts zu minimieren. Dabei besitzt die fMRT die allgemeinen Vorteile anderer MR-Untersuchungen. fMRT ist nicht-invasiv, ohne bekannte biologische Nebenwirkung und verwendet keine ionisierenden energiereichen Strahlen (28). Dieser letzte Punkt erlaubt es, neben erkrankten auch gesunde Kinder u. U. wiederholt zu untersuchen und so Einblicke in die Entwicklung der neuronalen Netzwerke zu gewinnen, die an sensorischer und kognitiver Funktion und Dysfunktion beteiligt sind (8, 19, 37, 45).

Grundlagen und Methode der BOLD-fMRT

fMRT bildet funktionsassoziierte, in der Nähe aktiver Neurone lokalisierte Bildkontrastveränderungen ab, die die Folge von veränderter Blutoxygenierung sind [so genannter BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)-Kontrast]. Neuronale Aktivierung führt zu lokalen hämodynamischen Veränderungen (zu erhöhtem lokalen Blutfluss, erhöhtem lokalen Blutvolumen). Dies gilt nicht nur für physiologische Funktionen, sondern wurde auch bei epileptischen Anfällen beobachtet (39). Im Verhältnis zu diesen hämodynamischen Veränderungen ist der aktivitätsbedingte lokale Sauerstoffverbrauch gering. Dieses Missverhältnis führt zu einer lokalen Abnahme der Konzentration von deoxygeniertem Hämoglobin (über eine verhältnismäßige Zunahme des oxigenierten Hämoglobins, die wegen des gesteigerten Gewebeverbrauchs kontraintuitiv anmutet). Auf so genannten T2*-gewichteten Bildern führt die Abnahme des deoxygenierten Hämoglobins zu einer Signalerhöhung.

Mit den breit eingesetzten, klinischen MRT-Geräten der aktuellen Generation ist es möglich, diesen umschriebenen Kontrastunterschied zwischen neuronaler Aktivierung und Ruhe zu erfassen. Zum Nachweis dieses so genannten BOLD-Effektes werden Gradientenecho- oder EPI-Sequenzen eingesetzt. EPI-Sequenzen können einzelne Schichtbilder in weniger als 100ms erstellen. Diese „ultraschnelle“ Bildgebung ermöglicht, das gesamte Gehirn in 1-2 sec darzustellen. Eine Darstellung des gesamten Hirns ist immer dann notwendig, wenn keine lokalisierende Hypothese hinsichtlich der zu untersuchenden Funktion vorliegt bzw. wenn Netzwerke untersucht werden sollen. Die Auflösung dieser Darstellung (d. h. die Größe eines einzelnen Volumenelements= „voxel“)

ergibt sich aus folgenden Methodenparametern: Dicke der einzelnen Schicht, Field-of-View und Matrix. fMRT-typische „voxel“-Dimensionen sind im Vergleich zur strukturellen Bildgebung zwar groß, gewährleisten aber ausreichend Signal zur weiteren Auswertung (da „voxel“-Volumen und Signal-Rausch-Abstand korreliert sind).

Der BOLD-Kontrastunterschied zwischen Aktivierungs- und Ruhebedingung beträgt nur 1-5 %, was durch andere Artefakte (Bewegung etc.) leicht überdeckt werden kann. Üblicherweise werden deshalb zahlreiche Einzelmessungen von Ruhe- und zahlreiche Einzelmessungen der Aktivierungsbedingung durchgeführt. Am einfachsten realisiert man dies durch ein so genanntes „geblocktes“ Design. Simultan zur periodischen Darbietung eines Stimulus oder zur periodischen Durchführung einer Aufgabe wird immer wieder eine Serie von T2*-gewichteten MR-Bildern aufgenommen. Diese Aktivitätsbedingungen wechseln mit Ruhebedingungen, während derer dieselbe Anzahl von MRTs aufgenommen wird.

Die zahlreichen Bild-Serien, die während wiederholter Aktivitätsbedingungen aufgenommen worden sind, werden dann „voxel“-für-„voxel“ (Bildelement für Bildelement) mit den Ruhe-Bildern verglichen. Dabei werden bestimmte Computerprogramme benutzt (z.B. SPM 99), und es entstehen statistische Karten (Parameterbilder, „maps“). Alternativ kann beim Vorliegen einer funktionell-anatomischen Hypothese die Bildintensität in bestimmten kleineren Regionen („regions of interest“) gemessen werden, d.h. nicht in allen „voxel“. Auch dann folgt eine statistische Auswertung des Vergleichs von Bildintensitäten unter Aktivierungs- mit denen unter Ruhebedingungen (21). Neuere MR-Geräte verfügen bereits über Echtzeit-Auswertungen, die das fMRT-Ergebnis errechnen, während die Messung läuft, und so erlauben, die Qualität der Untersuchung (z.B. das Vorliegen von Bewegungsartefakten) sofort zu beurteilen („online processing“; 18).

Die Möglichkeiten, sich während eines fMRT-Experiments im MRT-Gerät zu verhalten (zu sprechen, den Blick zu wenden, mit dem Finger zu zeigen etc.), sind beschränkt, da die assoziierte Bewegung eben auch des Kopfes zum Verlust der zugrundeliegenden Kontrastunterschieden zwischen neuronaler Ruhe und Aktivität führen kann. In der pädiatrischen fMRT macht dies die Entwicklung passiver Paradigmen notwendig, z.B. das passive Durchbewegen der Hand oder die interaktionsfreie Rezeption von Flackerlicht, das Hören der mütterlichen Stimme (44) oder

einer lebhaft erzählten Geschichte (10). Zusätzlich wird die pädiatrische Anwendung der fMRT durch die Dauer der Untersuchung (mindestens 15 Min., als Folge der oben beschriebenen Bild-Sammelstrategie) erschwert (6), die zuweilen abhängig von Alter und Kooperationsfähigkeit eine Sedierung notwendig macht (44).

Anwendungen bei Kindern mit Epilepsie

Erfolgreiche prächirurgische Epilepsiediagnostik besteht u.a. aus der Identifikation des Anfallsursprungs sowie der Beschreibung der Komorbidität (neurologische, neuropsychologische, psychiatrische Defizite). Dies hat Konsequenzen für Therapie und Prognose. So hängt erfolgreiche Epilepsiechirurgie z.B. auch von der Eingrenzung des Risikos eines postoperativen Defizits ab. Der meist elektive, epilepsiechirurgische Eingriff entfernt oder durchtrennt Hirngewebe, das als Ursprung oder für die Weiterleitung von epileptischer Anfallsaktivität verantwortlich gemacht wird. Dabei sollen so genannte eloquente Kortexareale geschont werden. Das Ziel eines solchen Vorgehens ist Anfallsfreiheit und postoperativ verbesserte Lebensqualität von Epilepsiepatienten, bei pädiatrischen Patienten auch eine verbesserte kindliche und schulische Entwicklung, die nicht von Anfällen gestört ist. Zur besseren Einschätzung eines postoperativen Risikos werden zahlreiche präoperative Untersuchungen durchgeführt. Diese sollen zeigen, dass das anfallsauslösende Hirngewebe keine normale und wichtige Funktion trägt. Einige dieser Untersuchungen sind invasiv und tragen ihrerseits ein - wenn auch kleines - Risiko von Nebenwirkungen und Morbidität (Wada-Test [Karotis-Angiographie + unihemisphärale Anästhesie + neuropsychologische Testung der wachen Hemisphäre], Elektrostimulation mittels operativ einzubringender Platten- und intrazerebraler Elektroden, intraoperative SEP).

Bevor die fMRT bei Epilepsiepatienten andere Tests ersetzen kann, muss gezeigt werden, dass die unterschiedlichen Anwendungen zur Verortung von Sprache, Gedächtnis, Motorik und epilepsietypischer EEG-Aktivität

- ▶ breit eingesetzt werden können,
- ▶ einfach, schnell und reproduzierbar durchgeführt und ausgewertet werden können,
- ▶ und in Validierungsstudien bei typischen und atypischen Ergebnissen mit einem Außenkriterium (am besten mit dem postoperativen Status) übereinstimmen (22).

BOLD-fMRT zur präoperativen Sprachlateralisation

Präoperative fMRT-Untersuchungen von Wortflüssigkeit und semantischen Entscheidungen bei Patienten mit Epilepsie führten überwiegend zu typischen Aktivierungen in der linken Hemisphäre und in einigen wenigen publizierten Fällen auch zu atypischen Aktivierungen, die mit der Lateralisation des Wada-Tests übereinstimmten. Dies gilt sowohl für Kinder und Jugendliche (23) als auch für Erwachsene (1, 3, 4, 11, 18, 20, 36, 42, 50). Diese relativ kleinen Studien (n ≤ 20 Patienten) belegen eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Tests - mit wenigen Ausnahmen von Studien mit geringerer Übereinstimmung (9, 49). Es existieren zwar zahlenmäßig große Untersuchungen, allerdings ohne Korrelation mit einem Außenkriterium (26, 43). Eine realistische Einschätzung, dass Sprach-fMRT in 10 % auch der pädiatrischen Fälle zu einer falschen Lateralisation führen kann, ergibt sich aber aus unseren Erfahrungen (48). Sprach-fMRT scheint dennoch als Filter zur Indikationstellung für den Wada-Test geeignet, da linkslateralisierte fMRT-Muster sehr unzweideutig aussehen können. Longitudinale Untersuchungen von Sprache vor und nach neurochirurgischer Intervention (zum Nachweis von Plastizität; Abb. 1) (24) sowie Untersuchungen in Sedierung mit passiven akustischen Paradigmen sind in Einzelfällen beschrieben (44).

Ein prinzipielles Problem des Sprach-fMRTs stellen Interferenzen mit anderen

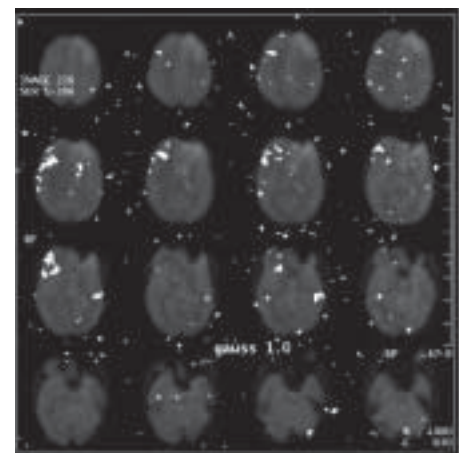


Abb. 1: 14-jährige Patientin bei Zustand nach Meningitis im 2. Lebensjahr (eine gliotische Läsion scheint auf den fMRT-T2*-gewichteten Bildern linksfrontal durch, auf MRTs zeigt die linke Seite des Bildes verabredungsgemäß die rechte Seite des Patienten). Das Aktivierungsmuster besteht nicht nur aus einer atypischen, rechtsfrontalen Aktivierung sondern auch eine typische linkstemporoparietale Aktivierung zur Darstellung - insgesamt also bilaterale, gekreuzte Sprachrepräsentation.

Funktionen (Aufmerksamkeit, intendierte Mundbewegungen u. ähnl.) dar, die in einem fMRT-„Blockdesign“ mittels der Aufgabe während der so genannten Ruhebedingung kontrolliert werden sollten. Dadurch entstehen kompliziertere Untersuchungen, die für Kinder und Lernbehinderte mit Epilepsie ungeeigneter sein können als einfache Aufgabenstellungen (36).

Gedächtnislateralisation mit fMRT?

Kognitive Defizite sind ein häufig assoziiertes Symptom unterschiedlicher, insbesondere auch kindlicher Epilepsieformen. Folgen epilepsiebedingter Störungen der verschiedenen Prozessebenen von Gedächtnis (Einspeicherung, Konsolidierung, Abruf) sind mittels fMRT wenig erforscht. In ersten fMRT-Studien an Patienten mit Epilepsie konnte nachgewiesen werden, dass während des Enkodierens von visuellen Szenen oder von sprachlichem Material mesiotemporale Hirnregionen nahe des Anfallsursprungs weniger aktiv sind als entsprechende Regionen der anderen, gesunden Hirnhälfte (2, 14, 15). Dasselbe gilt für den Abruf episodischer Erinnerung aus

dem Altgedächtnis mittels einer einfachen Aufgabe, der Imagination eines Spaziergangs durch die Heimatstadt – ein Paradigma, das bei entsprechender Kooperation auch von Kindern ab 7 Jahren geleistet werden konnte (31). Diese anfallslateralisierende Information aus fMRT-Untersuchungen scheint der anfallslateralisierenden Information des Wada-Tests ähnlich. Inwieweit Gedächtnis-fMRT aber die wesentlichere Aufgabe des invasiven und - in Grenzen – riskanten Wada-Test leisten kann, nämlich die Vorhersage eines neuropsychologischen Defizits nach epilepsiechirurgischem Eingriff, muss an großen Serien noch untersucht werden. Hinsichtlich der Anfallsprognose eines epilepsiechirurgischen Eingriffs scheinen die beiden Methoden komplementär (35), allerdings im Vergleich mit dem postoperativen EEG von wahrscheinlich untergeordneter Bedeutung.

Den Einfluss von Epilepsie auf die Konsolidierung von Gelerntem zu prüfen, ist im fMRT in Durchführung und Bewertung schwieriger. Mögliche fMRT-Paradigmen zunächst in Gruppenvergleichen sind z. B. der verzögerte Abruf kürzlich gelernter Wortlisten (16), das Wiedererkennen be-

rühmter Gesichter oder der Vergleich von fMRT-Aktivierungen bei erfolgreich Gelerntem mit fMRT-Aktivierung von nicht erfolgreich Gelerntem (17). Anwendbar erscheint zudem die Methodenkombination fMRT-EEG, um den Einfluss epilepsietypischer Potentiale zu prüfen. Der Nachweis von „transitory cognitive impairment“ bei Patienten mit Epilepsie und häufigen interiktalen epilepsietypischen Potentialen ist allerdings schon außerhalb des MR-Gerätes schwierig. Nicht zu unterschätzen ist auch der Einfluss von Antiepileptika auf die Aktivierung in Gedächtnis-fMRTs (32). Ein prinzipielles Problem des Gedächtnis-fMRTs stellt die Lage der Temporallappen dar, die schädelbasis- und knochenah nah artefaktgestört zur Abbildung kommen.

BOLD-fMRT zur Lokalisation der Zentralregion

Dies ist eine klassische neurochirurgische Anforderung (siehe auch die Arbeit von M. Staudt in diesem Heft) bei der mittels aktiver oder passiver Bewegung oder mittels passiver sensorischer Stimulierung überwiegend kontralaterale peri-zentrale

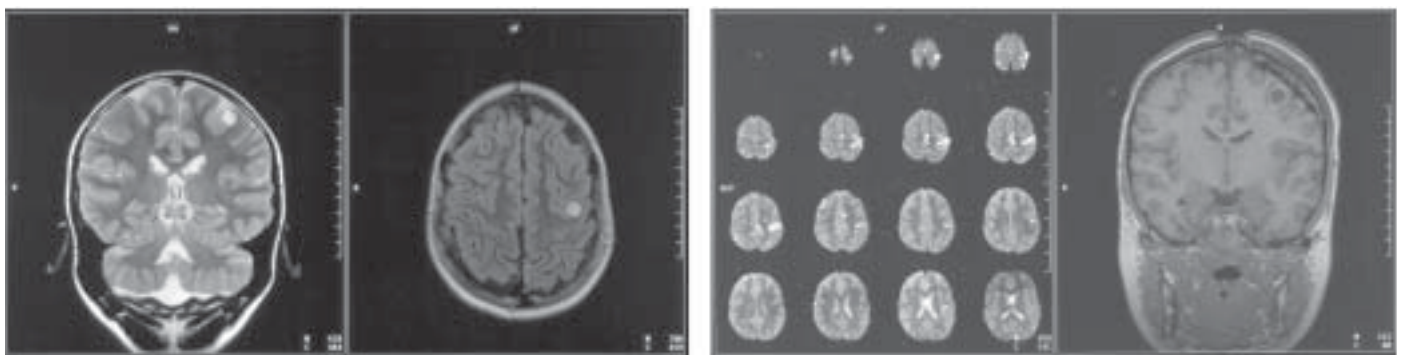


Abb. 2: 9-jähriger Patient mit linksseitiger Frontallappenepilepsie infolge eines dysembryoplastischen neuroepithelialen Tumors im Gyrus präcentralis. fMRT-Aktivität bei motorischer Entäußerung zentriert sich erwartungsgemäß über dem Sulcus centralis, repräsentiert hier also Aktivität unmittelbar über dem Tumor. Dieses Ergebnis wurde durch die kortikale Stimulation mittels subduraler Plattenelektroden bestätigt (siehe Auslöschungartefakte vonseiten der Platten im Bild rechts)

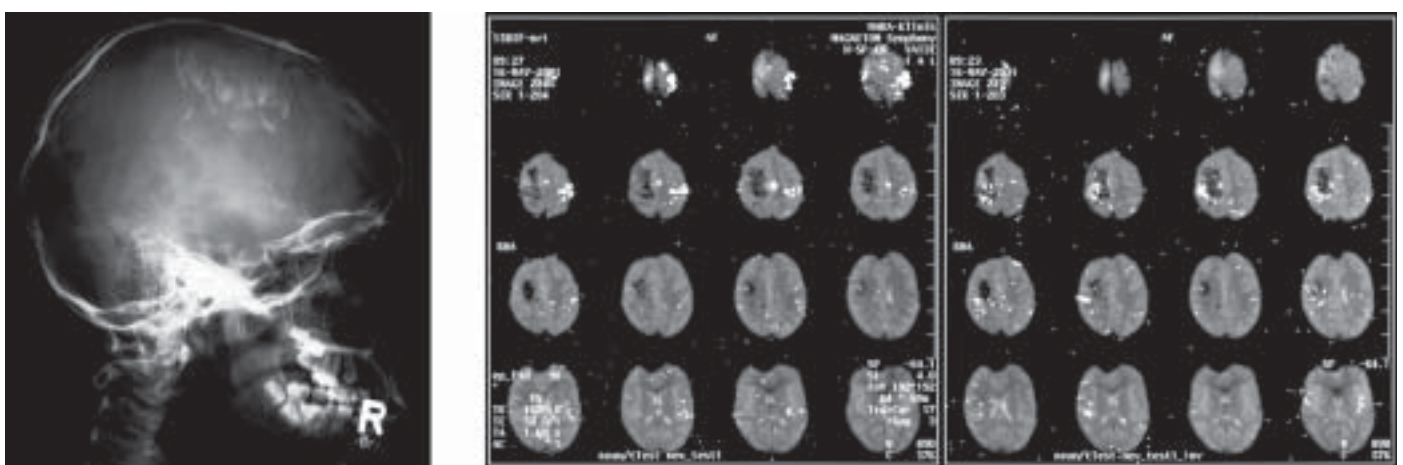


Abb. 3: 12-jährige Patientin mit Sturge-Weber-Syndrom. Rechtsfrontale kortikale Verkalkungen sichtbar in der Röntgenaufnahme des Schädels und als Auslöschungartefakt auf den T2*-gewichteten Bildern, die der fMRT zugrunde liegen. Motorische Aktivierung im Bereich der kortikalen Auffälligkeit

Aktivität gezeigt werden kann (Abb. 2 und 3) (29). Ein prinzipielles Problem ist die anatomische Spezifität, insofern die fMRT-Aktivierung über 2 benachbarten, auf axialen MR-Aufnahmen parallelen, perirolandischen Sulci lokalisiert sein kann (drainierende Venen als Ursache?).

BOLD-fMRT von Anfällen und epileptischer EEG-Aktivität

fMRT von Anfällen (12, 30, 46) und epilepsieassoziierten EEG-Veränderungen (33, 41, 47) versprechen die Lokalisation und Visualisierung des Anfallsursprungs. Ein Ziel dieser Anwendungen ist die Beantwortung wichtiger neurowissenschaftlicher Fragen, wie z.B. im Zusammenhang mit dem elektrophysiologischen „inverse problem“, zu den Reflexepilepsien (5) oder zu thalamokortikalen Dysfunktionen (13). Um darüber hinaus klinisch von Bedeutung zu sein, wird die schwierige Methodenkombination „EEG-fMRT“ (25) nachweisen müssen, dass sie bei Patienten ohne Auffälligkeiten im strukturellen MRT („MRT-negativ“) den Anfallsursprung in Übereinstimmung mit dem postoperativen Ergebnis identifizieren kann. Erste neuropädiatrische Schritte genau in diese Richtung hat insbesondere die Arbeitsgruppe von R. Boor, Mainz unternommen, indem Patienten mit einer benignen fokalen Epilepsie und zentrot temporalen Spikes, deren strukturelles MRT normal war, mittels der Methodenkombination untersucht wurden (7). Studien an zahlreichen Patienten mit unterschiedlichen Epilepsien (inkl. „MRT-negativer“ Patienten) fehlen zur Zeit, d.h. es existiert aktuell keine breite prä-epilepsiechirurgische Anwendung.

Grenzen der BOLD-fMRT in der Kinderepileptologie

Die oben beispielhaft aufgezählten prinzipiellen Probleme der BOLD-fMRT (Größe und Lage der untersuchten Struktur?, drainierende Venen?, unvorhersehbare, d. h. nicht-periodische Aktivitätsbedingungen?, welche Ruhebedingung?) können u. U. im Rahmen der klinischen Anwendung nicht immer befriedigend gelöst werden. Grenzen der fMRT-Anwendung werden durch die Größe der untersuchten Hirnstruktur im Verhältnis zur Auflösung gesetzt. In bestimmten Hirnregionen ist es zudem einfacher, BOLD-Aktivierungen sichtbar zu machen, als in anderen (besonders problematisch erscheinen die Temporallappen, die luftgefüllten Knochen und großen pulsierenden Gefäßen als Quellen unerwünschter Artefakte sehr nahe sind). Weitere Faktoren, die

nicht direkt mit der neuronalen Aktivierung korrelieren und dennoch Signalveränderungen verursachen, die von BOLD-Effekten nur schwer unterschieden werden können, sind drainierende Venen und stimulus-korrelierte Bewegung. Trotz Aufnahmezeiten von < 100 ms pro Bild ist die zeitliche Auflösung der fMRT deutlich geringer als die der elektrophysiologischen Methoden (Stichwort: neurovaskuläre, hämodynamische Antwortkurve).

fMRT zur Sprachlateralisation ist aber auf dem besten Weg, auch bei Kindern ein Filter vor Indikationsstellung zum Wada-Test zu werden. Hinsichtlich der fMRT-Verortung von Gedächtnisfunktionen sind Studien abzuwarten, die bei einer großen Anzahl von Patienten individuelle Ergebnisse (d. h. keine Gruppenvergleiche) in Übereinstimmung mit den Wada-Test-Ergebnissen zeigen. fMRT-Untersuchungen des Gedächtnisses müssen nachweisen, dass auch Patienten mit atypischer Funktionsverteilung erfasst werden können und dass der prädikative Wert des Wada-Tests erreicht werden kann. Wie bei den anderen MRT-Methoden, die in der prä-chirurgischen Epilepsiediagnostik eingesetzt werden, wird die postoperative Freiheit von Anfällen und neurologischen Defiziten der Maßstab für all diese Bemühungen sein.

Literatur

1. Bahn MM, Lin W, Silbergeld DL, Miller JW, Kuppusamy K, Cook RJ, Hammer G, Wetzel R, Cross D III (1997) Localization of language cortices by functional MR imaging compared with intracarotid amobarbital hemispheric sedation. *Am J Radiol* 169: 575-579
2. Bellgowan PS, Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Springer JA, Frost JA, Mueller WM, Morris GL (1998) Side of seizure focus predicts left medial temporal lobe activation during verbal encoding. *Neurology* 51: 479-84
3. Benson RR, FitzGerald DB, LeSueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, Davis TL, Weisskoff RM, Talavage TM, Logan WJ, Cosgrove GR, Belliveau JW, Rosen BR (1999) Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology* 52: 798-809
4. Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Houghton VM (1996) Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 46: 978-984
5. Bookheimer SY (1996) Functional MRI applications in clinical epilepsy. *Neuroimage* 4: 139-146
6. Bookheimer SY (2000) Methodological issues in pediatric neuroimaging. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 6: 161-165
7. Boor R, Vucurevic G, Kutschke G, Boor S (2001) Dipole modelling of interictal spikes and EEG-assisted functional MRI in benign epilepsy of child-

hood with rolandic spikes. *Eur J Pediatr Neurol* 5: A120

8. Born P, Rostrup E, Leth H, Peitersen B, Lou HC (1996) Change of visually induced cortical activation patterns during development. *Lancet* 347: 543
9. Carpentier A, Pugh KR, Westerveld M, Studholme C, Skrinjar O, Thompson JL, Spencer DD, Constable RT (2001) Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 42: 1241-1254
10. Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L (2002) Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science* 298: 2013-2015
11. Desmond JE, Sum JM, Wagner AD, Demb JB, Shear PK, Glover GH, Gabrieli JDE, Morell MJ (1995) Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain* 118: 1411-1419
12. Detre JA, Sirven JI, Alsop DC, O' Connor MJ, French JA (1995) Localization of subclinical ictal activity by functional magnetic resonance imaging: correlation with invasive monitoring. *Ann Neurol* 1995: 618-624
13. Detre JA, Alsop DC, Aguirre GK, Sperling MA (1996) Coupling of cortical and thalamic ictal activity in human partial epilepsy: demonstration by functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 37: 657-661
14. Detre JA, Maccotta L, King D, Alsop DC, Glosser G, D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GK, French JA (1998) Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 50: 926-932
15. Dupont S, Van de Moortele PF, Samson S, Hasboun D, Poline JB, Adam C, Lehericy S, Le Bihan D, Fanson Y, Baulac M (2000) Episodic memory in left temporal lobe epilepsy: a functional MRI study. *Brain* 123: 1722-1732
16. Dupont S, Samson Y, Van de Moortele PF, Poline JB, Adam C, Lehericy S, LeBihan D, Baulac M (2001) Delayed verbal memory retrieval: a functional MRI study in epileptic patients with structural lesions of the left medial temporal lobe. *Neuroimage* 14: 995-1003
17. Fernandez G, Brewer JB, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JD (1999) Level of sustained entorhinal activity at study correlates with subsequent cue-recall performance. *Hippocampus* 9: 35-44
18. Fernandez G, de Greiff A, von Oertzen J, Reuber M, Lun S, Kluver P, Ruhlmann J, Reul J, Elger CE (2001) Language mapping in less than 15 minutes: real time functional MRI during routine clinical investigation. *Neuroimage* 14: 585-594
19. Gaillard WD, Grandin CB, Xu B (2001) Developmental aspects of pediatric fMRI: considerations for image acquisition, analysis and interpretation. *Neuroimage* 13: 239-249
20. Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, Grandin CB, Branietcki SH, Papero PH, Weinstein S, Conry J, Pearl PL, Sachs B, Sato S, Jabbari B, Vezina LG, Frattali C, Theodore W (2002) Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology* 59: 256-265
21. Hagemann G, Krakow K, Woermann FG (2000) Funktionelle MR-Verfahren in der Epilepsiediagnostik. *Klin Neurophysiol* 31(S1): 49-S56
22. Hammeke TA, Bellgowan PSF, Binder JR (2000) fMRI: methodology –cognitive function mapping. *Adv Neurol* 83: 221-233
23. Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH, Cuenod CA, Bookheimer SY, Weinstein S, Conry J, Papero PH, Schiff SJ, Le Bihan D, Theodore WH (1997)

- Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology* 48: 1003-1012
24. Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaque I, Renaux-Kieffer V, Van de Moortele PF, Delalande O, Fohlen M, Brunelle F, LeBihan D (2002) Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain* 125: 361-372
25. Hill RA, Chiappa KH, Huan-Hellinger F, Jenkins BG (1995) EEG during MR imaging: differentiation of movement artefact from paroxysmal cortical activity. *Neurology* 45: 1942-1943
26. Hirsch J, Ruge MI, Kim KHS, Correa DD, Victor JD, Relkin NR, Labar DR, Krol G, Bilsky MH, Souweidane MM, DeAngelis LM, Gutin PH (2000) An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery* 47: 711-722
27. ILAE neuroimaging commission recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy (1997) *Epilepsia* 38 (s10): 1-2
28. ILAE Commission on diagnostic strategies – recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy (2000) *Epilepsia* 41: 1350-1356
29. Jack CR, Lee CC, Ward HA, Riederer SJ. The role of functional MRI in planning periorbital surgery. In: Moonen CTW, Bandettini PA (1999) *Functional MRI*. Springer, Berlin, Heidelberg.
30. Jackson GD, Connelly A, Cross JH, Gordon I, Gadian DG (1994) Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology* 44: 850-856
31. Jokeit H, Okujava M, Woermann FG (2001) Memory fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology* 57: 1786-1792
32. Jokeit H, Okujava M, Woermann FG (2001) Carbamazepine reduces memory induced activation of mesial temporal lobe structures – a pharmacological fMRI-study. *BMC Neurology* 1:6, at <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/1/6>
33. Krakow K, Woermann FG, Symms MR, Allen PJ, Lemieux L, Barker GJ, Duncan JS, Fish DR (1999) EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 122: 1679-1688
34. Krakow K, Messina D, Lemieux L, Duncan JS, Fish DR (2001) Functional MRI activation of individual interictal epileptiform spikes. *Neuroimage* 13: 502-505
35. Killgore WDS, Glosser G, Casasanto DJ, French JA, Alsop DC, Detre JA (1999) Functional MRI and the Wada-Test provide complementary information for predicting post-operative seizure control. *Seizure* 8: 450-455
36. Lehericy S, Cohen L, Bazin B, Samson S, Giacomini E, Rougetet R, Hertz-Pannier L, Le Bihan D, Marsault C, Baulac M (2000) Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 54: 1625-1633
37. Martin E, Marcar VL (2001) Functional MR imaging in pediatrics. *MRI clinics of North America* 9: 231-245
38. Morris GL 3rd, Mueller WM, Yetkin FZ, Haughton VM, Hammeke TA, Swanson S, Rao SM, Jesmanowicz A, Estkowski LD, Bandettini PA et al. (1994) Functional magnetic resonance imaging in partial epilepsy. *Epilepsia* 35: 1194-1198
39. Penfield W (1933) The evidence for a cerebral vascular mechanism in epilepsy. *Ann Intern Med* 7: 303-310
40. Schlösser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, Dewey SL, Brodie JD (1998) Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 492-498
41. Seeck M, Lazeyras F, Michel CM, Blanke O, Gericke CA, Ives J, Delavelle J, Golay X, Haenggeli CA, de Tribolet N, Landis T (1998) Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106: 508-512
42. Spreer J, Arnold S, Quiske A, Wohlfath R, Ziyeh S, Altenmüller D, Herpers M, Kassubek J, Klisch J, Steinhoff BJ, Honegger J, Schulze-Bonhage A, Schumacher M (2002) Determination of hemisphere dominance for language: comparison of frontal and temporal fMRI activation with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology* 44: 467-474
43. Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PSF, Brewer CC, Perry HM, Mueller WM (1999) Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects – a functional MRI study. *Brain* 122: 2033-2045
44. Souweidane MM, Kim KHS, McDowell R, Ruge MI, Lis E, Krol G, Hirsch J (1999) Brain mapping in sedated infants and young children with passive-functional magnetic resonance imaging. *Pediatric Neurosurgery* 30: 86-92
45. Thomas KM, Casey BJ. Functional MRI in pediatrics. In: Moonen CTW, Bandettini PA (1999) *Functional MRI*. Springer, Berlin, Heidelberg.
46. Warach S, Levin JM, Schomer DL, Holman BL, Edelman RR (1994) Hyperperfusion of ictal seizure focus demonstrated by MR perfusion imaging. *Am J Neuroradiol* 15: 965-968
47. Warach S, Ives JR, Schlaug G, Patel MR, Darby DG, Thangerej V, Edelman RR, Schomer DL (1996) EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 47: 89-93
48. Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, Freitag H, Schulz R, Schmitt JJ, Okujava M, Dietrich U (2002) fMRI language lateralization in 100 patients with epilepsy – a comparison with the Wada test. *J Neuroradiol* 29: 65
49. Worthington C, Vincent DJ, Bryant AE, Roberts DR, Vera CL, Ross DA, George MS (1997) Comparison of functional magnetic resonance imaging for language localization and intracarotid speech amytal testing in presurgical evaluation for intractable epilepsy – preliminary results. *Stereotact Funct Neurosurg* 69: 197-201
50. Yetkin FZ, Swanson S, Fischer M, Akansel G, Morris G, Mueller W, Haughton V (1998) Functional MR of frontal lobe activation: comparison with Wada language results. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 1095-1098
- Neuropaediatric 2: 44-50 (2003)

Dr. med. F. G. Woermann
Epilepsiezentrum Bethel
Bereich MRT, Krankenhaus Mara
Maraweg 21
D- 33617 Bielefeld
fgw@mara.de

Nicht-invasives Mapping motorischer Kortexareale mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und transkranieller Magnetstimulation bei neuropädiatrischen Fragestellungen*

M. STAUDT

Abteilung Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und Sektion Experimentelle Kernspinresonanz des ZNS, Abteilung Neuroradiologie, Radiologische Klinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Zusammenfassung

Das motorische System des menschlichen Gehirns kann mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) nicht-invasiv untersucht werden. Diese Techniken sind – mit entsprechend angepasster Methodik – auch bei Kindern schon ab dem Vorschulalter einsetzbar. Dabei identifiziert TMS, mit geringer räumlicher Auflösung, spezifisch den primär-motorischen Kortex; fMRT stellt hingegen, mit höherer Auflösung, ein Netzwerk aus motorischen Arealen dar, ohne jedoch primär-motorischen Kortex von nicht-primär motorischen Kortices unterscheiden zu können. Daher sollten diese Methoden idealerweise gemeinsam eingesetzt werden, sowohl für wissenschaftliche Fragestellungen wie auch für prächirurgisch-klinische Anwendungen.

Schlüsselwörter

Transkranielle Magnetstimulation, TMS, funktionelle Magnetresonanztomographie, fMRT, motorisches System, Pyramidenbahn, Reorganisation, Kinder

Non-invasive mapping of cortical motor areas in children: Functional magnetic resonance imaging (fMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS)

Summary

Transcranial magnetic stimulation (TMS) and functional magnetic resonance

imaging (fMRI) allow a non-invasive assessment of cortical motor organization. When adapted to the requirements of young children, both methods can be applied already at pre-school age. The findings of these techniques are complementary: TMS specifically identifies primary motor cortex, however with a low spatial resolution; fMRI visualizes, with a much better resolution, a network of primary and non-primary motor cortices, however without being able to discriminate between these areas. Therefore, these methods should ideally be combined not only for scientific purposes, but also for pre-surgical clinical applications.

Key words

Transcranial magnetic stimulation, TMS, functional magnetic resonance imaging, fMRI, motor system, pyramidal tract, reorganization, children

Einleitung

Das motorische System des menschlichen Gehirns besteht aus einem verzweigten Netzwerk kortikaler und subkortikaler Areale. Dabei greifen übergeordnete Regionen wie prämotorischer oder supplementär-motorischer Kortex auf den primär-motorischen Kortex zu, der über die Pyramidenbahn (= Tractus cortico-spinalis) Bewegungskommandos an die spinalen motorischen Vorderhornzellen und damit letztendlich an die Muskulatur übermittelt. Neben der Pyramidenbahn, der insbesondere für Fingerbewegungen eine wichtige Rolle zukommt, gibt es noch eine Vielzahl weiterer, extra-pyramidaler Bahnen, die ebenfalls ins Rückenmark projizieren.

Durch methodische Neuerungen der letzten Jahre ist man heute in der Lage, dieses motorische Netzwerk in seinen einzelnen Komponenten nicht-invasiv topographisch darzustellen („Mapping“). Dazu werden vor allem die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die transkranielle Magnetstimulation (TMS) eingesetzt, wobei sich diese beiden Verfahren in idealer Weise ergänzen.

Im folgenden Beitrag wird die Methodik dieser beiden Techniken, mit den Besonderheiten ihrer Anwendung im Kindesalter, kurz erläutert; außerdem werden mögliche Anwendungen in der Neuropädiatrie für wissenschaftliche und klinische Fragestellungen aufgezeigt.

Methodik der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

Das Prinzip der TMS ist die Induktion von Aktionspotentialen über eine transkranielle Applikation von extrem kurzen, aber starken Magnetpulsen (bis > 2 Tesla). Bei überschwelliger Stimulation von primär-motorischem Kortex wird so ein Impuls generiert, der über die Pyramidenbahn spinale motorische Vorderhornzellen erreicht, um dann eine Kontraktion der Zielmuskulatur hervorzurufen. Diese muskuläre Antwort wird als motorisch evoziertes Potential (MEP) üblicherweise mittels Oberflächen-EMG-Elektroden registriert. Hat die Untersuchung lediglich eine Bestimmung der kortiko-muskulären Latenz (= Zeitintervall zwischen TMS-Puls und Beginn des MEP) zum Ziel, so setzt man einfache Rundspulen ein, die ausgedehnte Kortexareale stimulieren. Die hier vorgestellten „Mapping“-Verfahren setzen jedoch eine fokale Stimulation voraus, die

* Gefördert durch die DFG (SFB 550 – C4) und die Eberhard-Karls-Universität Tübingen (Fortüne 584-0 und 865-0)

einen anderen Spulentyp erfordert, nämlich sog. „Achter-“ oder „Schmetterlings“-Spulen (Abb. 1). Damit kann zusätzlich der „optimal point“ bestimmt werden, also diejenige Spulenposition am Kopf des Patienten, bei der mit minimaler Stimulationsintensität MEPs ausgelöst werden können.



Abb. 1: Durchführung einer fokalen transkraniellen Magnetstimulation (TMS) bei einem 4-jährigen Kind. Mittels einer aus zwei Einzelspulen bestehenden, fokalen „Schmetterlings-“ oder „Achterspule“ wird transkraniell der motorische Kortex stimuliert; motorisch evozierte Potentiale (MEP) werden über Oberflächenklebelektroden (hier über dem M. *interosseus dorsalis I*) an beiden Händen registriert.

Die Applikation von TMS ist nicht schmerzhaft, wird aber von manchen Patienten als unangenehm empfunden. Absolute Kontraindikationen sind intrakranielle Metallclips und Ohrimplantate; Herzschrittmacher und intrakranielle Katheter könnten in ihrer Funktion beeinträchtigt werden und stellen daher relative Kontraindikationen dar (5). Außerdem ist zu beachten, dass bei Patienten mit erhöhter Anfallsbereitschaft eine gewisse, wenn auch geringe Gefahr der Auslösung eines epileptischen Anfalls besteht (17).

TMS kann prinzipiell in jedem Alter angewandt werden, selbst bei Früh- und Neugeborenen (6, 7). Allerdings haben Kinder im Allgemeinen höhere motorische Schwellen als Erwachsene, so dass höhere Stimulationsintensitäten eingesetzt werden müssen, und oft auch zusätzlich eine Fazilitation von MEP durch willkürliche Präkontraktion der Zielmuskeln erfolgen muss. Für typisch präzise Untersuchungen ist zudem ein Mindestmaß an Kooperationsfähigkeit notwendig, weil es dabei erforderlich ist, wiederholt exakt die gleiche Position zu stimulieren. Aus diesem Grund sind pädiatrische TMS-Untersuchungen oft mit einer höheren Unsicherheit insbesondere in Bezug auf die gewonnenen räumlichen Informationen behaftet.

Für die Untersuchung des kortikalen motorischen Systems liegt der entscheidende Vorteil der TMS in ihrer Spezifität: Eine Auslösbarkeit von MEPs mit kurzer Latenz weist eindeutig das Vorliegen von schnellleitenden, monosynaptischen motorischen Projektionen aus einem stimulierten Kortexareal zum Rückenmark nach (kortiko-spinale Bahnen), womit es sich definitionsgemäß um *primär-motorischen Kortex* handelt. Dagegen führt TMS anderer Komponenten des motorischen Netzwerks (wie prämotorischem oder supplementär-motorischem Kortex) in der beschriebenen Technik nicht zu direkten muskulären Antworten.

Diesem Vorteil steht allerdings eine relativ geringe räumliche Auflösung gegenüber: Die Angabe der Stimulationsposition erfolgt üblicherweise lediglich in Koordinaten der Kopfoberfläche (z. B. im 10-20-System), mit einer räumlichen Präzision von etwa ± 1 cm. Dieser Nachteil kann kompensiert werden durch die Verwendung stereotaktischer Positionierungssysteme und gleichzeitiger Koregistrierung mit anatomischen MRT-Daten, was eine Übertragung von Spulenpositionen auf die kortikale Anatomie erlaubt. Erste entsprechende Berichte liegen vor (z. B. (8)), ein routinemäßiger Einsatz dieser sehr aufwändigen Verfahren erscheint jedoch unwahrscheinlich.

Methodik der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)

Neuronale Aktivierung einer Hirnregion führt zu einer lokalen Steigerung des Sauerstoffverbrauchs sowie zu einem lokalen Anstieg der Hirndurchblutung. Dabei übersteigt dieser Durchblutungsanstieg bei weitem den tatsächlichen Bedarf an O_2 , wodurch paradoxerweise neuronale Aktivierung einer Hirnregion lokal zu einer relativen Zunahme an Oxy-Hämoglobin und einer relativen Abnahme an Desoxy-Hämoglobin führt. Solche Veränderungen der Hämoglobin- O_2 -Sättigung können in geeigneten MR-Sequenzen ($T2^*$ -gewichtet) sichtbar gemacht werden. Dadurch können MR-tomographisch aktivierte von nicht-aktivierten Hirnregionen unterschieden werden. Allerdings ist dieser Signalunterschied relativ gering (für motorische Aufgaben im Bereich bis maximal 5 % der Gesamtintensität) und liegt damit innerhalb der normalen Schwankungsbreite des MRT-Signals. Deshalb sind, ähnlich wie etwa bei der Registrierung evozierter Potentiale in der Elektrophysiologie, multiple Akquisitionen nötig, um Aktivierung vom „Rauschen“ abgrenzen zu

können. Dafür stehen extrem kurze Messsequenzen zur Verfügung, die innerhalb weniger Sekunden eine Aufnahme des gesamten Gehirns erlauben. Meist werden dazu sogenannte Echo-Planar-Imaging - Sequenzen (EPI) eingesetzt.

Während eines typischen fMRT-Experiments werden nun viele (ca. 50-200) solcher EPI-Messungen nacheinander durchgeführt, was in einer Gesamtmesszeit von 5-10 Minuten resultiert. Im einfachsten Fall wechseln sich während dieser Zeit Perioden von Aktivierung (z. B. Handbewegung) mit Perioden von Ruhe ab. Nach Beendigung der Datenakquisition wird mit Hilfe statistischer Verfahren analysiert, in welchen Hirnarealen der Signal-Zeitverlauf diesem Wechsel von Aktivierung und Ruhe folgt, also in welchen Arealen eine Veränderung der Hämoglobin-Oxygenierung in Abhängigkeit von der durchgeführten Aufgabe stattfand. Bezirke mit einem statistisch signifikanten Zusammenhang werden dann meist farbig markiert und auf anatomische MRT-Aufnahmen überlagert (vgl. Abb. 3 G, H). Die dazu notwendigen Verfahren der Koregistrierung von funktionellen und anatomischen Bildern liefern allerdings bei Gehirnen mit pathologischen Befunden, insbesondere wenn diese kortikal liegen, oft fehlerhafte Ergebnisse. In solchen Fällen sollten fMRT-Ergebnisse daher besser unmittelbar auf die funktionellen (EPI-)Aufnahmen überlagert werden (vgl. Abb. 4 G, H).

fMRT-Untersuchungen werden an MR-Geräten durchgeführt, wie sie auch in der Routinediagnostik eingesetzt werden; insofern unterscheiden sich Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen nicht von denen der „normalen“ MRT-Diagnostik.

Auch die fMRT kann prinzipiell in jedem Alter durchgeführt werden, wobei bei Säuglingen und Kleinkindern nur passive Aktivierungsmethoden (z. B. Blitzlichtblinkerung, passive Bewegung) eingesetzt werden können, was auch am schlafenden oder sedierten Kind möglich ist (2, 11, 14). Für Messungen motorischer Funktionen müssen die Kinder jedoch in der Lage sein, einfache Kommandos wie „Jetzt bewegen!“ oder „Jetzt Pause!“ ausreichend zuverlässig auszuführen. Dies ist bei Kleinkindern oder Patienten mit kognitiven Defiziten oft schwierig, zumal sich ja der Einsatz sedierender Medikamente wegen der Notwendigkeit einer aktiven Kooperation verbietet.

Wir haben für Messungen in diesem schwierigeren Kollektiv das normale Messprotokoll für Erwachsene wie folgt modifiziert (16):

- ▶ Anwesenheit des Untersuchers und eines Elternteils im Messraum (unmittelbar neben der Patientenliege)

- ▶ repetitives Drücken der Finger des Untersuchers als Aktivierungsbedingung (vermittelt dem Kind Sicherheit durch Körperkontakt, erlaubt unmittelbare Kontrolle der Mitarbeit durch den Untersucher)
- ▶ Einführung einer kurzen Pause von 2-3 sec ohne Messlärm nach jeder Datenakquisition (also alle 5-6 sec), in der dem Kind kurze Kommandos (wie „Jetzt bewegen!“), Korrekturen („Nicht den Kopf bewegen!“), Lob oder Aufmunterungen zugerufen werden können.

Dadurch können bei optimal motivierten und kooperierenden Kindern auch schon im Vorschulalter qualitativ hochwertige Ergebnisse erzielt werden (Abb. 2).

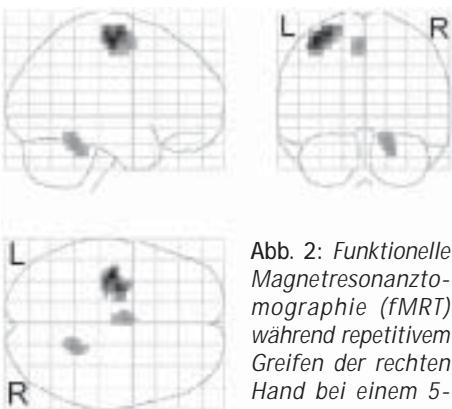


Abb. 2: Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) während repetitivem Greifen der rechten Hand bei einem 5-jährigen Kind. Tri-

planare Darstellung im „gläsernen“ Gehirn (oben links = seitliche Ansicht, oben rechts = Ansicht von vorne, unten = Ansicht von oben). Aktivierte Regionen (= graue Quader; SPM99; $p < 0,05$ korrigiert) finden sich in der kontralateralen Zentralregion, mesial im supplementär-motorischen Areal sowie im ipsilateralen Kleinhirn.

Im Gegensatz zur TMS kann die fMRT auch Aktivierungen in *nicht*-primär motorischen Arealen darstellen, wie etwa im supplementär-motorischen Kortex oder im Zerebellum (vgl. Abb. 2). Dabei erlaubt die fMRT allerdings keine Aussage darüber, ob es sich bei einem aktivierten Areal um primär-motorischen Kortex handelt, was insbesondere bei Patienten mit abnorm organisierten motorischen Systemen die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Dieser Nachteil lässt sich jedoch durch eine ergänzende TMS-Untersuchung ausgleichen (Beispiele s. u.).

Wissenschaftliche Anwendung: Motorische Reorganisation bei kongenitaler Hemiparese

Kongenitale Hemiparesen stellen ein ideales Modell dar, um Prinzipien der Organisation und Reorganisation des motorischen Systems nach frühen Hirnläsionen zu erforschen – ideal zum einen wegen des frühen Läsionszeitpunktes (prä-, peri-

neonatal), zum anderen wegen der Möglichkeit, das kompensatorische Potential der intakten Hemisphäre (ipsilateral zur paretischen Körperhälfte) zu erfassen. Studien zur motorischen (Re-)Organisation bei solchen Patienten wurden sowohl mit TMS (1, 4, 10, 12) als auch mit fMRT (3) durchgeführt; besonders aufschlussreich waren jedoch diejenigen Untersuchungen, die beide Verfahren kombinierten (9, 13, 18, 19).

Aus einer eigenen Studie zur Reorganisation bei hemiparetischen Patienten mit unilateralen periventriculären Läsionen (15) sollen hier zwei Gruppen von Patienten vorgestellt werden, an denen wesentliche Prinzipien der motorischen Reorganisation nach frühen Läsionen und ihre Erfassung mittels TMS und fMRT erläutert werden können (Abb. 3).

Die beiden Gruppen unterscheiden sich durch die Größe der Läsion (Gruppe SL - „small lesion“; Gruppe LL - „large lesion“; Abb. 3 A, B). Entsprechend war auch der Grad der motorischen Behinderung unterschiedlich: Gruppe SL zeigte nur geringe Beeinträchtigungen der paretischen Hand; in Gruppe LL war die Motorik der paretischen Hand deutlich beeinträchtigt, bei allerdings erhaltener Greiffunktion.

TMS wies in Gruppe SL intakte kreuzende kortiko-spinale Projektionen aus der geschädigten Hemisphäre zur paretischen Hand nach; TMS der nicht-geschädigten Hemisphäre führte ebenfalls nur zur normalen Antwort in der kontralateralen, nicht-pletischen Hand (Abb. 3 C, E). In Gruppe LL hingegen konnte auch durch maximale Stimulation der geschädigten Hemisphäre keinerlei motorische Antwort hervorgerufen werden; TMS der intakten Hemisphäre evozierte hingegen Antworten in beiden Händen, wies also zusätzlich zur normalen Projektion zur nicht-pletischen Hand abnorme, reorganisierte Bahnen zur ipsilateralen, paretischen Hand nach (Abb. 3 D, F).

In der fMRT von repetitivem Faustschluss der paretischen Hand (Abb. 3 G, H) zeigten beide Gruppen überraschenderweise sehr ähnliche Muster: Die Zentralregion der geschädigten Hemisphäre war kräftig aktiviert, zusätzlich zeigte sich ein Netzwerk aus multiplen aktivierten Arealen in der intakten Hemisphäre, also ipsilateral zur paretischen Hand. Diese Ähnlichkeit der Aktivierungsmuster überrascht insofern, als in der TMS ja völlig unterschiedliche Muster der kortiko-spinalen Organisation gefunden wurden. Dies unterstreicht die Bedeutung eines komplementären Einsatzes von TMS und fMRT. Tatsächlich wird die unterschiedliche Bedeutung dieser fMRT-Befunde erst klar, wenn man sie in Beziehung setzt zu den

Ergebnissen der TMS:

In Gruppe SL ist die kontralaterale primär-motorische Repräsentation der paretischen Hand in der geschädigten Hemisphäre erhalten (TMS). Dem entspricht die deutliche fMRT-Aktivierung der Zentralregion der geschädigten Hemisphäre. Die zusätzlichen fMRT-Aktivierungen der intakten Hemisphäre sind dagegen offensichtlich nicht-primär motorischer Natur, nachdem TMS dieser Regionen keine Antworten in der paretischen Hand auslösen konnte. Da diese ipsilaterale Aktivierung signifikant die bei Gesunden übersteigt (15), wird sie als *kompensatorische Rekrutierung nicht-primär motorischer Areale* aufgrund der periventriculären Läsion interpretiert. Diese Art der Reorganisation war nur in der fMRT, nicht jedoch in der TMS nachweisbar.

In Gruppe LL führte die ausgedehntere periventriculäre Läsion dagegen zu einer Unterbrechung der kreuzenden Pyramidenbahn in der geschädigten Hemisphäre, nachgewiesen durch das Fehlen motorischer Antworten in der TMS. Die primär-motorische Repräsentation der paretischen Hand war hier in die intakte Hemisphäre reorganisiert worden, nachgewiesen durch ipsilaterale Antworten in der TMS. Auch diese reorganisierte primär-motorische Repräsentation der paretischen Hand findet ihre Entsprechung in einer fMRT-Aktivierung der Zentralregion, diesmal in der intakten Hemisphäre (Abb. 3 H). Erstaunlicherweise war jedoch auch die kontralaterale, geschädigte Hemisphäre massiv aktiviert, obwohl von dort keine kortiko-spinalen Projektionen mehr nachweisbar waren. Die Bedeutung dieser Aktivierung der geschädigten Hemisphäre ist bislang unklar.

Klinische Anwendung: Prächirurgisches Mapping der Handrepräsentation bei Epilepsiepatienten

Diese neuen Möglichkeiten des nicht-invasiven Mappings des motorischen Systems (TMS und fMRT) haben bereits Einzug gehalten in die prä-operative Diagnostik bei Erwachsenen, insbesondere wenn es darum geht, vor geplanten Tumorsektionen motorische Areale zu identifizieren. Auch in der Neuropädiatrie erlangen diese Methoden zunehmende Bedeutung im Rahmen der prä-operativen Diagnostik. Insbesondere vor epilepsiechirurgischen Resektionen von umschriebenen Fehlbildungen oder anderen früh erworbenen Läsionen kann ein Einsatz dieser Methoden aus zwei Gründen sinnvoll sein: Erstens, um die individuelle To-

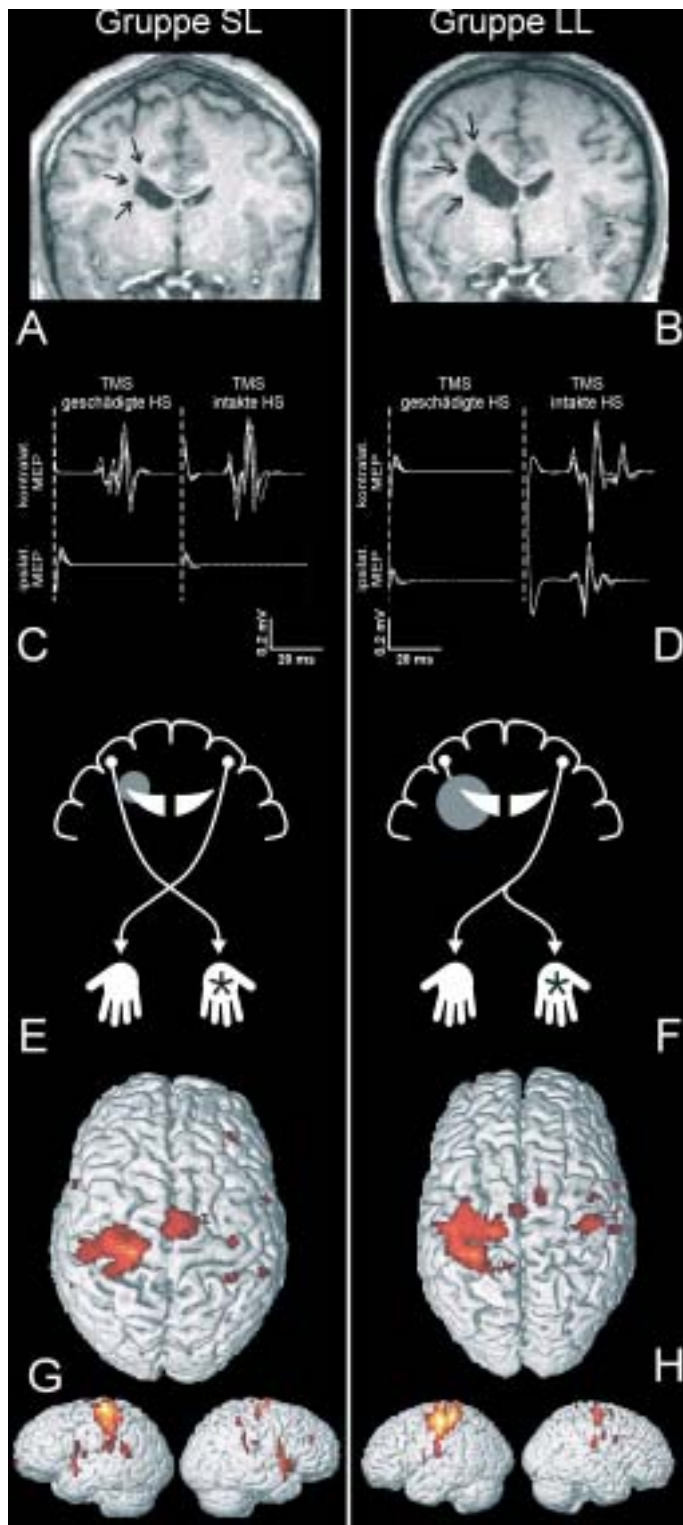


Abb. 3: Wissenschaftliche Anwendung von TMS und fMRT bei Patienten mit kongenitaler Hemiparese aufgrund unilateraler periventrikulärer Läsionen. Linke Spalte: Patient aus Gruppe SL („small lesion“); rechte Spalte: Patient aus Gruppe LL („large lesion“). In allen Abbildungen ist die betroffene Hemisphäre (HS) auf der linken Bildhälfte dargestellt. A, B: Strukturelle MRT (T1-gewichtete Koronarschnitte) zur Darstellung der periventrikulären Läsion (Pfeile). C, D: TMS-Antworten bei Stimulation der geschädigten Hemisphäre (links) sowie der intakten Hemisphäre (rechts) in der jeweils kontralateralen (oben) und ipsilateralen Hand (unten). EMG-Ableitung vom M. extensor digitorum bds. Die gestrichelte Linie markiert den Zeitpunkt der TMS. E, F: Schematische Darstellung der TMS-Ergebnisse. Die periventrikuläre Läsion wird durch einen grauen Kreis symbolisiert, die betroffene Hand durch *. G, H: Ergebnisse der fMRT (SPM99; $p < 0,05$ korrigiert) bei repetitivem Greifen der paretischen Hand (mit * markiert), überlagert auf die individuell rekonstruierte Gehirnoberfläche (Ansichten von oben sowie von beiden Seiten).

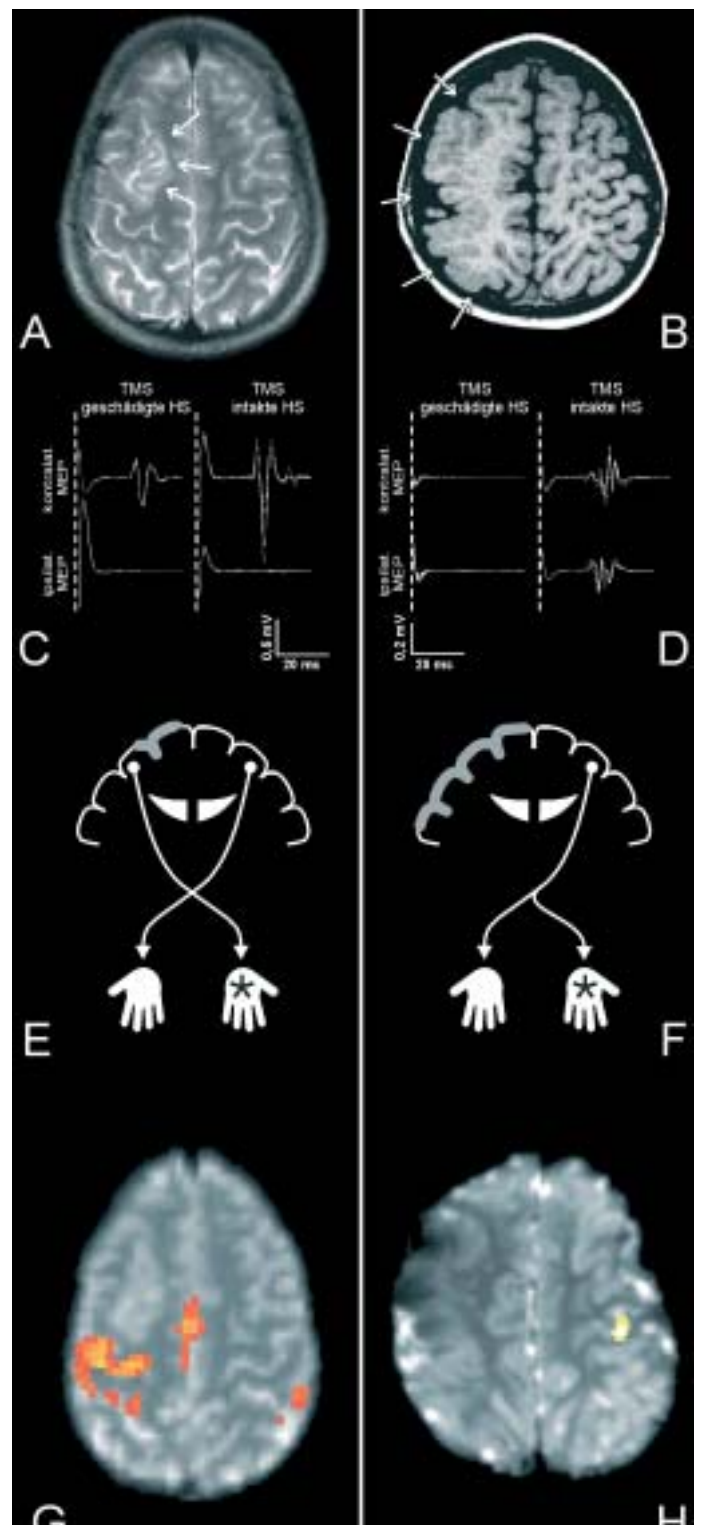


Abb. 4: Prächirurgisch-klinische Anwendung von TMS und fMRT bei einem 16-jährigen Mädchen mit frontaler kortikaler Dysplasie (linke Spalte) sowie bei einem 6-jährigen Buben mit komplexer hemisphärischer Malformation (rechte Spalte). Wieder ist in allen Abbildungen die betroffene Hemisphäre (HS) auf der linken Bildhälfte dargestellt. A, B: Strukturelle MRT (Axialschnitte; A = T2-gewichtet; B = T1-gewichtet) zur Darstellung der Malformationen (Pfeile). C, D: TMS-Antworten bei Stimulation der fehlgebildeten Hemisphäre (links) sowie der intakten Hemisphäre (rechts) in der jeweils kontralateralen (oben) und ipsilateralen Hand (unten). Jeweils beidseitige EMG-Ableitung vom M. interosseus dorsalis I (C) bzw. vom M. extensor digitorum (D). Die gestrichelte Linie markiert den Zeitpunkt der TMS. E, F: Schematische Darstellung der TMS-Ergebnisse. Ein dickeres, graues Kortexband symbolisiert die Malformation, die betroffene Hand ist mit * gekennzeichnet. G, H: Ergebnisse der fMRT (SPM99; $p < 0,05$ korrigiert) während repetitivem Greifen der betroffenen Hand (mit * markiert), unmittelbar überlagert auf die funktionellen EPI-Aufnahmen.

pographie des primär-motorischen Kortex und seine räumlichen Beziehungen zur Läsion darzustellen, und zweitens, weil solche früh erworbenen Pathologien die Entwicklung einer abnormen Organisation (bzw. Reorganisation) induzieren können. Dies soll im Folgenden an zwei Beispielen erläutert werden:

1. Topische Beziehungen zwischen motorischem Kortex und Malformation

Patientin 1 (16 Jahre alt) leidet an einer symptomatischen Partialepilepsie mit einfach und komplex-partialen Anfällen aufgrund einer fokalen kortikalen Dysplasie links frontal (Abb. 4 A). Sie zeigt keine permanenten motorischen Defizite. Das Mädchen wurde zu uns überwiesen, um vor einer geplanten Resektion die primär-motorische Repräsentation der rechten Hand und ihre räumliche Beziehung zur Dysplasie zu klären.

TMS zeigte jeweils kontralaterale Antworten normaler Latenz bei Stimulation der fehlgebildeten wie der intakten Hemisphäre (Abb. 4 C, E). Somit wurde zunächst eine inter-hemisphärielle Reorganisation der primär-motorischen Handrepräsentation ausgeschlossen.

In der fMRT bei Bewegung der rechten Hand (Abb. 4 G) zeigte sich eine kräftige Aktivierung im Bereich des auch anhand anatomischer Landmarken identifizierbaren Sulcus centralis und Gyrus praecentralis. Damit wurden die exakten topischen Beziehungen zwischen motorischem Handareal und der Dysplasie geklärt.

2. Abnorme motorische Organisation

Patient 2 (6 Jahre alt; publiziert in (16)) leidet an einer symptomatischen Partialepilepsie mit einer Vielzahl unterschiedlicher Anfallstypen (fokal tonisch-klonisch, z. T. mit sekundärer Generalisierung, atonisch) sowie an einer kongenitalen spastischen Hemiparese. Zugrunde liegt eine ausgedehnte, komplexe, hemisphärische Malformation (Abb. 4 B). Vor einer möglichen Hemisphärotomie sollte die primär-motorische Repräsentation der paretischen Hand identifiziert werden.

TMS (Abb. 4 D, F) zeigte auch bei maximaler Stimulation der fehlgebildeten Hemisphäre keinerlei motorische Antworten. Stimulation der intakten Hemisphäre evokierte hingegen Antworten in beiden Händen mit ähnlicher Latenz und wies damit eine abnorme primär-motorische Repräsentation der paretischen Hand in der ipsilateralen, intakten Hemisphäre nach.

fMRT (Abb. 4 H) bestätigte diesen Befund: Repetitives Greifen der paretischen Hand aktivierte nur die ipsilaterale, intakte Hemisphäre, nicht jedoch die kontralaterale, fehlgebildete Hemisphäre. Die akti-

vierte Region unterschied sich dabei topographisch nicht von der Aktivierung, die durch Bewegung der nicht-paretischen rechten Hand hervorgerufen wurde (16). Damit liegt bei diesem Kind eine konkordante Repräsentation beider Hände in der Zentralregion der intakten Hemisphäre vor.

Konklusion

Diese Beispiele verdeutlichen den Vorteil eines kombinierten Einsatzes von TMS und fMRT zur Darstellung der kortikalen motorischen Organisation: fMRT stellt — mit hoher räumlicher Präzision — ein Netzwerk von motorischen Kortices dar, ohne dabei primäre von nicht-primär motorischen Arealen differenzieren können (vgl. Abb. G, H); dies gelingt jedoch über den zusätzlichen Einsatz der TMS, die durch den Nachweis kortiko-spinaler Bahnen aus einer Region diese spezifisch als primär-motorischen Kortex identifizieren kann. Daher sollten zur Untersuchung der kortikalen motorischen Organisation eines Patienten beide Methoden idealerweise gemeinsam eingesetzt werden.

Literatur

1. Benecke R, Meyer BU, Freund HJ (1991) Reorganization of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* 83: 419-426
2. Born P, Leth H, Miranda MJ et al (1998): Visual activation in infants and young children studied by functional magnetic resonance imaging. *Pediatr Res* 44: 578-583
3. Cao Y, Vikingstad EM, Huttenlocher PR et al. (1994) Functional magnetic resonance studies of the reorganization of the human hand sensorimotor area after unilateral brain injury in the perinatal period. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9612-9616
4. Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA (1993) Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* 116: 1223-1247
5. Claus D (2000) Motorisch evokierte Potentiale (MEP). In: Lowitzsch K, Hopf HC, Buchner H, et al. *Das EP-Buch*. Thieme, Stuttgart, pp. 196-197
6. Eyre JA, Miller S, Clowry GJ et al. (2000) Functional corticospinal projections are established prenatally in the human foetus permitting involvement in the development of spinal motor centres. *Brain* 123: 51-64
7. Eyre JA, Taylor JP, Villagra F et al. (2001) Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology* 57: 1543-1554
8. Krings T, Naujokat C, von Keyserlingk DG (1998) Representation of cortical motor function as revealed by stereotactic transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109: 85-93

9. Macdonell RA, Jackson GD, Curatolo JM et al. (1999) Motor cortex localization using functional MRI and transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 53: 1462-1467
10. Maegaki Y, Maeoka Y, Ishii S et al. (1997) Mechanisms of central motor reorganization in pediatric hemiplegic patients. *Neuropediatrics* 28: 168-174
11. Martin E, Joeri P, Loenneker T, EkatoDRAMIS D et al. (1999) Visual processing in infants and children studied using functional MRI. *Pediatr Res* 46: 135-140
12. Nezu A, Kimura S, Takeshita S et al. (1999) Functional recovery in hemiplegic cerebral palsy: ipsilateral electromyographic responses to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain Dev* 21: 162-165
13. Nirko AC, Rösler KM, Ozdoba C et al. (1997) Human cortical plasticity: functional recovery with mirror movements. *Neurology* 48: 1090-1093
14. Souweidane MM, Kim KH, McDowall R et al. (1999) Brain mapping in sedated infants and young children with passive-functional magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurosurg* 30: 86-92
15. Staudt M, Grodd W, Gerloff C et al. (2002) Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain* 125: 2222-2237
16. Staudt M, Pieper T, Grodd W et al. (2001) Functional MRI in a 6-year-old boy with unilateral cortical malformation: concordant representation of both hands in the unaffected hemisphere. *Neuropediatrics* 32: 159-161
17. Tassinari C, Michelucci R, Forti A et al (1990): Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology* 40: 1132-1133
18. Thickbroom GW, Byrnes ML, Archer SA et al. (2001) Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Ann Neurol* 49: 320-327
19. Vandermeeren Y, De Volder A, Bastings E et al. (2002) Functional relevance of abnormal fMRI activation pattern after unilateral schizencephaly. *Neuroreport* 13: 1821-1824

Neuropaediatric 2: 51-56 (2003)

Dr. med. Martin Staudt
Abteilung Entwicklungsneurologie
und Neuropädiatrie,
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1
D-72076 Tübingen
martin.staudt@med.uni-tuebingen.de

Entwicklung und Evaluation eines Schulungsprogramms für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie und ihre Eltern*

S. JANTZEN¹, T. KRISL², J. SPERNER¹, F. AKSU³, B. PÜST⁴, E. HAMPEL⁵, U. THYEN¹

¹ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

² Psychologisches Institut der Universität Hamburg

³ Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke, Zentrum für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie

⁴ Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg

⁵ WiDi-Kontor, Hamburg

Zusammenfassung

Für alle chronischen Erkrankungen – wie auch die Epilepsie – ist das selbständige Erkrankungsmanagement von großem Vorteil für die Betroffenen. Zugleich stellt ein zuverlässiges Selbstmanagement in vertrauensvoller Kooperation mit den behandelnden Ärzten mittel- und langfristig eine merkliche Budgetentlastung bei den Gesundheitskosten dar. Auch und gerade Kinder und Jugendliche (und ihre Familien) können erfolgreich an diese Selbständigkeit herangeführt werden. Für den deutschsprachigen Raum fehlt hier bisher ein standardisiertes Schulungsprogramm. In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Medizinischen Universität zu Lübeck wird derzeit ein Schulungsprogramm für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie und ihre Eltern entwickelt, multizentrisch durchgeführt und begleitend evaluiert. Das Programm wendet sich an weitgehend altersangemessen entwickelte, antikonvulsiv behandelte Kinder und Jugendliche im Alter von 7 bis 15 Jahren. Schwerpunkte sind die altersadäquate Vermittlung physiologischer und medizinisch-therapeutischer Sachverhalte und individueller Bewältigungsstrategien. Erste Ergebnisse aus der begleitenden formativen Evaluation (bez. Struktur, Prozess und Ergebnis) werden vorgestellt.

Schlüsselwörter

Schulungsprogramm, Epilepsie, Kinder, Jugendliche, Eltern, Evaluation

Development and evaluation of a training-program for children and young adolescents with epilepsy and their parents

Summary

Self-management provides essential benefits for all chronically diseased such as patients with epilepsy. In addition, self-administered management in trustworthy cooperation with the medical doctors in charge can be cost-effective for the health-care provider. Even, or maybe particularly, children and their families can be successfully trained in self-administered disease management. As yet there is no standardized training-program available for the German-speaking region. At present, a training program for children and young adolescents with epilepsy and their parents is developed and evaluated at the Children's Hospital of the Medical University of Luebeck, Germany. The programme targets normally developed subjects aged 7 to 15 years with anticonvulsive treatment. It focuses on physiological, medical, and therapeutical knowledge and individual coping-strategies. Preliminary results of the concurrent formative evaluation (structure, process, outcome) are presented.

Key words

Training programme, epilepsy, children, adolescents, parents, evaluation

Einleitung

Epilepsien zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Die Inzidenz bei Kindern (0 - < 15 Jahre) in Deutschland wurde von Freitag et al. in einer prospektiven und repräsentativen Studie auf 60/100 000 (CI95% 42-84) geschätzt (5). Die Bestimmung von Inzidenz und Prävalenz der Epilepsie steht nach wie vor aus verschiedenen diagnostisch-definitiven Gründen aber auch aufgrund sozialer Ängste der Eltern erheblichen methodischen Problemen gegenüber (inhomogene Dokumentation, Probleme in Klassifikation und der zeitlichen Zuordnung, eine auch sozial bedingte Dunkelziffer und damit eine unsichere Datenbasis) (14). Die Betroffenen leiden überdurchschnittlich häufig unter psychosozialen Begleitsymptomen wie einem negativen Selbstkonzept, erhöhter Abhängigkeit von den Eltern und depressiven Verstimmungen (1, 7, 8). Die Gruppe der anfallskranken Kinder hat insgesamt ein höheres Risiko für Schul- bzw. Lernschwierigkeiten (9, 14).

Etablierte, standardisierte Schulungsprogramme für Menschen mit Epilepsie im deutschsprachigen Raum richten sich an ältere Jugendliche und Erwachsene (MOSES) (19) sowie an geistig retardierte Jugendliche mit Epilepsie (PEPE) (10). Für al-

* *Flip & Flap*- Schulungsprogramm für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie und ihre Eltern. Manual erscheint im Verlag Schmidt-Römhild, Mai 2003

tersangemessen entwickelte Kinder und Jugendliche mit Epilepsie bis 16 Jahre und deren Eltern wurden die psychosozialen Begleiterscheinungen der Epilepsieerkrankung bislang nicht angemessen berücksichtigt: In den pädiatrischen Abteilungen/Ambulanzen ist es v.a. bei Kindern oft nicht üblich, diese in die Aufklärung mit einzubeziehen. Gespräche finden hauptsächlich zwischen Eltern und Ärzten statt. Die Eltern dieser Kinder sind – im Gegensatz zu Eltern mental deutlich retardierter Kinder – meist nicht in Selbsthilfegruppen organisiert und somit außerhalb der Ambulanzen und Arztpraxen nur schwer erreichbar.

Schulungen für epilepsiekranke Kinder und Jugendliche stehen anderen Herausforderungen gegenüber, als beispielsweise Schulungen für Patienten mit Diabetes und Asthma, wie sie seit den 90er Jahren auch in Deutschland (z.B. 2, 3) etabliert sind (15). Der Schwerpunkt letzterer Schulungen liegt auf Anleitung zur Selbstkontrolle und konkreten Trainings zur Notfallerkennung und –bewältigung. Während die Folgen von „Noncompliance“ bei diesen Erkrankungen für die Kinder und ihre Eltern zumindest teilweise direkt sinnlich erfahrbar sind, trifft dies auf die Epilepsieerkrankung nicht zu. Kinder und Jugendliche, deren Anfälle mit Bewusstseinsverlust einhergehen, sind von einem unmittelbaren Erleben ausgeschlossen. Viele der altersangemessen entwickelten Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie haben zudem oft keine oder nur noch wenige Anfälle, weil sie bereits medikamentös gut eingestellt sind. In der Rekonstruktion des Anfallsgeschehens ist der überwiegende Teil also auf die Aufklärung durch Dritte angewiesen.

Während viele der Kinder das Anfallsgeschehen nicht bewusst erleben, fühlen sich ihre Eltern umso mehr von Anfällen betroffen. Infolge dieser häufig traumatisierend erlebten Erfahrung neigen die Eltern dazu, das Gespräch hierüber mit dem Kind/Jugendlichen – und oft auch mit anderen nahestehenden Personen – zu vermeiden. Diese Kommunikationslücke wird beispielsweise dann problematisch, wenn sich die Kinder gegen erkrankungsbedingte Einschränkungen ihrer Alltagsaktivitäten zur Wehr setzen. Hier liegt die besondere Herausforderung einer Epilepsie-Schulung: Sie soll ein für die Betroffenen wenig konkret erfahrbares Geschehen erfahrbar machen und Abhängigkeit durch Aufklärung vermindern (6).

Die zunächst geplante Adaptation eines bereits bestehenden Schulungsprogramms erwies sich als nicht realisierbar. Die Schulungsprogramme für Kinder mit Epilepsie und deren Eltern aus den USA (12), Norwe-

gen⁶, Schottland (9) und Australien (18) trafen bei genauerer Durchsicht nicht unsere Ansprüche auf eine Verknüpfung medizinischer und psychosozialer Inhalte oder die Trainer-Leitfäden für die konkrete Durchführung waren nicht hinreichend detailliert ausgearbeitet. Aus diesem Grund entschloss sich die Arbeitsgruppe, ein neues, deutschsprachiges Schulungsprogramm zu entwickeln, das entwicklungspsychologische und –pädagogische Aspekte berücksichtigt. In Kooperation mit dem Psychologischen Institut der Universität Hamburg wurden zunächst zwei Diplomarbeiten durchgeführt (20, 22), die mit qualitativen Methoden Patienten und Eltern über das persönliche Erleben im Umgang mit der Erkrankung und ihre Bedürfnisse befragten. Darüber hinaus wurden die ärztlichen Kollegen in der Epilepsie-Ambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Lübeck nach den häufigsten Fragestellungen und Sorgen der Eltern und Kinder befragt. Anhand der in den

halte, Verständnis für ihre Erkrankung und Bewältigungsstrategien für ihren Alltag vermitteln. Darüber hinaus sollen neue Impulse für den Dialog zwischen Ärzten, Kindern, Jugendlichen und Eltern gesetzt werden und nachhaltig auf die fortlaufende ambulante Betreuung wirken. Die Bearbeitung belastender Emotionen – z. B. von Angst, Schuld- und Schamgefühlen – soll der elterlichen Überbehütung entgegenwirken und den Kindern helfen, die häufig als Stigma wahrgenommene Erkrankung annehmen zu können. Eltern wie auch die Kinder werden in einem offenen und selbstbewussten Umgang mit der Erkrankung unterstützt. Ein zentrales Anliegen der Schulung ist die Anleitung der Kinder/Jugendlichen zu einem selbstverantwortlichen Krankheitsmanagement insbesondere in Bezug auf die Medikamenteneinnahme und die krankheitsangemessene Alltagsgestaltung.

Tabelle 1 gibt einen Überblick zu den Schulungszielen.

Gemeinsame Schulungsziele für Eltern, Kinder und Jugendliche	
▶	Vermittlung/ Erweiterung epilepsiespezifischen Wissens
▶	Förderung des Verständnisses für die medizinische Behandlung
▶	Psychosoziale Unterstützung in der Gruppe erfahren (annehmen und geben)
▶	Stärkung sozialer Kompetenzen im Umgang mit der Krankheit
▶	Anregung zur Verantwortungsteilung zwischen Eltern, Kind/Jugendlichem und Arzt/Ärztin
▶	Unterstützung der selbständigen Medikamenteneinnahme bei den Kindern/Jugendlichen
▶	Relativierung der Bedeutung der Erkrankung im bezug auf die anderen Lebensbereiche
spezifisches Ziel für Kinder/Jugendliche:	
▶	Förderung der Integration des Anfallsgeschehens ins Selbstkonzept

Tab. 1: Gemeinsame Schulungsziele für Eltern, Kinder und Jugendliche

Befragungen erhobenen Themenschwerpunkte wurden im August 2000 erste Eltern-Kind-Kurse als Pilotprojekt an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Lübeck durchgeführt (4). Ermutigt durch die große positive Resonanz und in Anbetracht der offenkundigen Bedürfnisse der Patienten und Eltern, die in den Kursen zum Ausdruck kamen, wird seitdem das *Flip & Flap*-Schulungsprogramm systematisch weiterentwickelt, multizentrisch durchgeführt und begleitend evaluiert.

Ziele des Schulungsprogramms

Die Schulung soll den Teilnehmern altersangemessen und bedarfsorientiert Verständnis, Wissen um physiologische und medizinisch-therapeutische Sachver-

Methoden

Zielgruppe des Programms sind weitgehend altersangemessen entwickelte, epilepsiekranke, antikonvulsiv behandelte Kinder und Jugendliche im Alter von 7 bis 15 Jahren und ihre Eltern (siehe Tabelle 2).

Die Entwicklung des Schulungsprogramms wird durch eine evaluative Begleitforschung durch das Psychologische Institut der Universität Hamburg unterstützt. Bisherige Kooperationspartner in der multizentrischen Evaluationsphase waren das Katholische Kinderkrankenhaus Wilhelmstift in Hamburg und die Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke. Die dort durchgeführten Schulungen bilden die Grundlage der hier berichteten Ergebnisse. Den Abschluss der Entwicklungsphase wird eine Schulung im Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover bilden.

⁶ Krom-Nydal (persönliche Mitteilung)

Einschlusskriterien für das Schulungsprogramm

- ▶ epilepsiekrankte Kinder und Jugendliche unter antikonvulsiver Behandlung
- ▶ Alter: 7–15 Jahre
- ▶ Weitgehend altersangemessener Entwicklungsstand, erste Lesekenntnisse
- ▶ Teilnahmebereitschaft mindestens eines Elternteils an der Schulung
- ▶ der letzte Vorstellungstermin in der Ambulanz sollte nicht länger als ein Jahr zurückliegen

Tab. 2: *Einschlusskriterien für das Schulungsprogramm*

Die evaluative Begleitforschung umfasst Datenerhebung zu Befindlichkeiten und Erfahrungen *aller* in die Schulung involvierten, also auch der leitenden Psychologen und der beteiligten Ärzte, zu mehreren Zeitpunkten mit teilstandardisierten Interviews und/oder Fragebögen erhoben. Themen für die Teilnehmer sind ihre spezifischen Bedürfnisse und Erfahrungen, die Schulungszufriedenheit sowie erste Schulungseffekte, v. a. im Bereich epilepsiespezifischen Wissens. Bei den Kindern wird Letzteres mittels eines teilstandardisierten Interviews, bei den Eltern mittels eines Multiple-Choice-Tests erfasst (Befragungszeitpunkte: prä/post). Die Kinder und Jugendlichen formulieren ihre Bedürfnisse, Erfahrungen und ihre Schulungszufriedenheit in Fokusgruppen, die jeweils von nicht in die Schulung involvierten Psychologen oder Pflegenden geleitet werden. Die Eltern werden von der Evaluatorin in problemzentrierten, leitfadengestützten Telefoninterviews befragt. Die Mitschriften aus der teilnehmenden Beobachtung sowie die Daten aus den Interviews und Fokusgruppen werden mit Hilfe des Mayring'schen Verfahrens der qualitativen Inhaltsanalyse (Strukturierungsansatz) aufgearbeitet. Außerdem stehen Videoaufzeichnungen als ergänzende Feedbackhilfe für die Durchführenden zur Verfügung.

Die Ergebnisse aus den Interviews, Fokusgruppen und Fragebögen wurden zeitnah in den Entwicklungsprozess zurückgegeben. Die sich daraus ergebenden Veränderungen werden in der nächsten Schulung angewendet und wiederum im Gesamtkontext überprüft (Feedback-Schleifen). Voraussetzung und Effekt dieses Vorgehens ist eine Transzendierung des Schulungsgeschehens auf psychosozialer und kognitiver Ebene. Hierzu sind angemessene, d. h. der Weiterentwicklung dienliche Prioritäten zu setzen, Kriterien und Bewertungskategorien zur Beschreibung und Überprüfung der Sachverhalte zu entwickeln, anzuwenden und auszuwerten. Die Evaluation der Entwicklung des Schulungsprogramms stützt sich vorwiegend auf qualitative Verfahren der Datenerhebung und Auswertung. Die Evalu-

ation dient in erster Linie der Optimierung, Anpassung, Verfeinerung und letztlich der Standardisierung des Manuals. In zweiter Linie dient sie der Entwicklung und Testung aussagekräftiger und handhabbarer Evaluationsstandards zur Wirksamkeit der Schulungen.

Im Hinblick auf die in Zukunft durchzuführende randomisierte Interventionsstudie zur Überprüfung der Effizienz des Schulungsprogramms wurden entsprechende quantitativ auszuwertende Testinstrumente zu Schulungseffekten entwickelt bzw. aus standardisierten Instrumenten ausgewählt. Bisher haben wir die Praktikabilität und den Einsatzzeitpunkt dieser Instrumente erprobt.

Tabelle 3 gibt einen Überblick zu den eingesetzten Instrumenten.

Erhebungsinstrumente für Kinder und Jugendliche			
	prä	para (pro Modul)	post
Angstfragebogen für Schüler (AFS) (18)	●		
KINDL mit Epilepsieskala (15)	●		
Wissenstest (teilstandardisiertes Interview, eigene Entwicklung)	●		●
Fokusgruppe			●
Erhebungsinstrumente für Eltern			
Fragebogen zur Erhebung von Kontrollüberzeugungen zu Krankheit und Gesundheit(KKG) (11)	●		
Questionnaire Guy's Hospital ⁷	●		
Multiple Choice Wissenstest (eigene Entwicklung)	●		●
Schulanamnese des Kindes (eigene Entwicklung)	●		
teilstandardisiertes Telefoninterview (eigene Entwicklung)			●
Erhebungsinstrumente für Seminarleiter und -leiterinnen			
standardisierter Fragebogen zur Bewertung der Kinder- und Jugendlichenschulung (eigene Entwicklung)		●	●
teilstandardisiertes Interview zur Bewertung der Elternschulung (eigene Entwicklung)		●	●

Tab. 3: *Eingesetzte Erhebungsinstrumente in der begleitenden Evaluation***Durchführung und Teilnehmer**

Die Schulung wurde als dreitägiges Blockseminar (Freitag Nachmittag bis

Sonntag Nachmittag) angeboten. Die Kinder und Jugendlichen wurden durch die Epilepsie-Ambulanzen des Kinderkrankenhauses Wilhelmstift und der Vestischen Kinder- und Jugendklinik rekrutiert und mit ihren Eltern zur Teilnahme an einem angebotenen Schulungstermin in den jeweiligen Kliniken eingeladen. Dabei wurden die Kinder und Jugendlichen, getrennt in zwei Altersgruppen, und ihre Eltern, ebenfalls getrennt nach den Altersgruppen der Kinder, jeweils 16 Stunden geschult. Daraus ergaben sich insgesamt vier Schulungswochenenden an beiden Standorten, wobei jeweils die Eltern vor den Kindern geschult wurden. Die Leitung der Elternschulung teilten sich Psychologe/in und Arzt/Ärztin; die Kinder-/Jugendlichenschulung wird von der Psychologin und einer Kinderkrankenschwester aus dem neuropädiatrischen Bereich geleitet.

Das epilepsiespezifische Grundlagenwissen wird in den Eltern- und Kindergruppen interaktiv, am gleichen, kindgerechten Erklärungsmodell, u.a. anhand von eigens für sie entwickelten Comicgeschichten erarbeitet. Ein Beispiel für die altersentsprechende Darstellung der Thematik zeigt Abbildung 1.

Psychosoziale Aspekte werden in den Gruppen mit Hilfe familien- und verhaltenstherapeutischer Methoden (Rollenspiele, ressourcenorientiertes Fragen, Problemlösetraining) bearbeitet. Tabelle 4 gibt einen Überblick zu den Inhalten der einzelnen Module:

⁷ Developmental Medicine and Child Neurology 2000, 42: 390

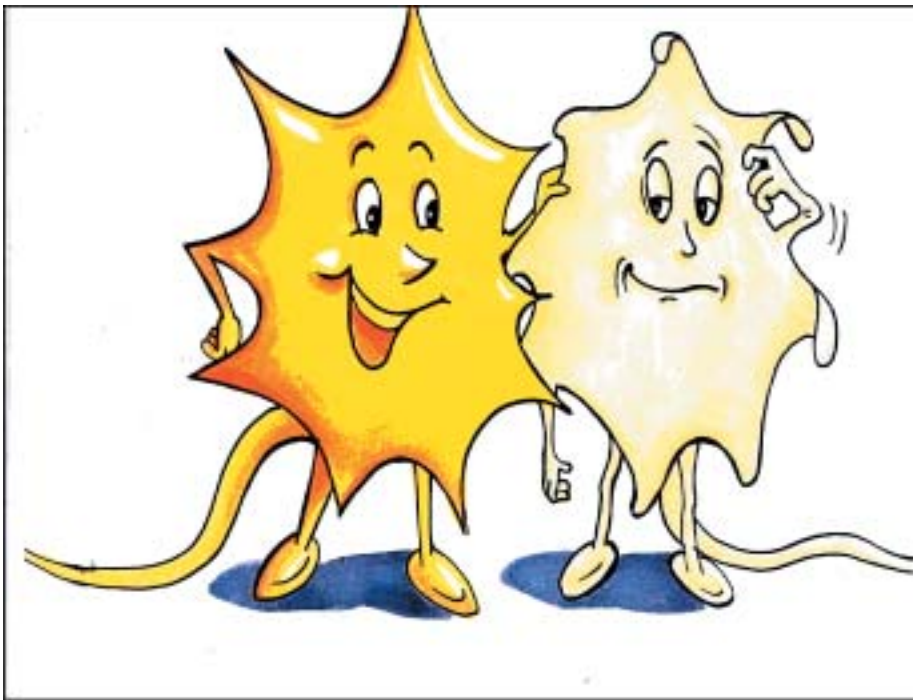


Abb. 1: Darstellung der Nervenzellen Flip und Flap im Schulungsmanual

- ▶ Vorurteile in der Öffentlichkeit abbauen
- ▶ Durch die Teilnahme an der Programm-entwicklung anderen Betroffenen helfen
- ▶ Neugier auf die Inhalte
In diesem Zusammenhang mittelenswert erscheinen uns die Gründe einiger Eltern, nicht an der ihnen angebotenen Schulung teilzunehmen:
- ▶ Der Anfall liege zulange zurück.
- ▶ Die Anfälle seien eher „lapidar“ (Absenzen) und würden keine Probleme im Umgang verursachen.
- ▶ Angst, das Kind könne in der Gruppe einen Anfall anderer Teilnehmer mitbekommen.
- ▶ Mit einem ganzen Wochenende sei die Schulung zu zeitaufwendig.
- ▶ Das Kind weiß nicht was es hat, man wolle nicht darüber reden.
- ▶ Die Krankheit sei nur eine Episode, sie gehe vorbei.
Motivation der Kinder/ Jugendlichen zur Teilnahme an der Schulung
- ▶ Die Motivation der Kinder an der Schulung teilzunehmen ist v.a. extrinsisch („von den Eltern geschickt“), die der Jugendlichen dagegen bei der Hälfte der Teilnehmer intrinsisch
- ▶ Verständnis für die Epilepsie erlangen
- ▶ Die Wirkung der Medikamente verstehen lernen
- ▶ Die selbständige Medikamenteneinnahme erlernen
- ▶ Austausch mit anderen betroffenen Kindern finden.
- ▶ Umgang mit Diskriminierungen erlernen.

Schulungsbedarf und -akzeptanz

- ▶ Die Schulung wurde von allen Teilnehmern gut aufgenommen. Die Eltern geben an, seit Diagnosestellung Informations- und Verständnisdefizite und entsprechenden Bedarf an einer Schulung zu haben (auch bei länger bestehender Anfallsfreiheit des Kindes).
- ▶ Die Homogenität der Gruppe –bedingt durch das Kriterium „altersangemessener Entwicklungsstand der Kinder“– wird immer wieder als Voraussetzung und Begründung für die gute Qualität der Schulung angeführt. Die trotz des Einschlusskriteriums in den Gruppen gelegentlich auftretenden Unterschiede im kognitiven Vermögen der Kinder führte zu zeitweiligen Polarisierungen innerhalb der Gruppe, sodass die Eltern sich gegen eine Erweiterung der Einschlusskriterien aussprachen.

Verantwortung für die Erkrankung

- ▶ Das Miterleben des Anfallsgeschehens bei ihren Kindern wirkt auf viele Eltern

Inhalte der Schulungen für Kinder- und Jugendliche	
Modul 1:	Anleitung zur selbständigen Medikamenteneinnahme
Modul 2:	Was ist Epilepsie?
Modul 3:	Anfallsarten und Auslöser
Modul 4:	Klinische Untersuchungsmethoden
Modul 5:	Wie erkläre ich anderen meine Epilepsie?
Modul 6:	Wie reagiere ich auf Hänseleien? (aggressive Ausgrenzungen)
Modul 7:	Epilepsie und Freizeit
Inhalte der Schulungen für Eltern	
Modul 1:	Grundlagen der Epilepsie
Modul 2:	Grundlagen und Arzt-Patient-Verhältnis in der Epilepsiebehandlung
Modul 3:	Wie erlebe ich die Epilepsie meines Kindes?
Modul 4:	Wie gehe ich außerhalb meiner Familie mit der Krankheit meines Kindes um?
Modul 5:	Wie kann ich mein Kind bei der selbständigen Medikamenteneinnahme unterstützen?

Tab. 4: Inhalte der Schulungen für Kinder/ Jugendliche und Eltern

Stichprobe

Trotz der in Tabelle 2 genannten Einschlusskriterien erwiesen sich die Gruppen als inhomogen (siehe Tabelle 5). Die Patienten unterschieden sich deutlich in der Anfallsart, in dem Grad der Bewusstseins-einschränkung während des Anfalls, in der Anfallshäufigkeit und in der Prognose. Auch lag der Zeitpunkt der Diagnosestellung teilweise weit zurück oder die Diagnose Epilepsie war noch „sehr frisch“. In den Adoleszengruppen ergab sich trotz ähnlichen kalendarischen Alters eine hohe Varianz in der psychosexuellen Entwicklung.

Erste Ergebnisse aus der Evaluation

Im folgenden wollen wir einige ausgewählte Ergebnisse aus der Befragung der Teilnehmer vorstellen.

Motivation der Eltern zur Teilnahme an der Schulung

- ▶ Den Kindern zu einem bewussteren Umgang mit der Erkrankung zu verhelfen
- ▶ Verantwortungsteilung/Entlastung finden
- ▶ Austausch mit anderen Betroffenen
- ▶ Verarbeitung der Erfahrungen mit der Epilepsie in der Familie

traumatisierend. In der Folge versuchen sie sich und ihre Kinder vor einer Auseinandersetzung mit der Erkrankung zu schützen. Die Kinder dagegen erleben ihre Anfälle meist nur lückenhaft und sind weniger ängstlich und haben nur unzureichend Zugang zu den Sorgen der Eltern. Dieser Umstand bewirkt, dass die Eltern versuchen, die Verantwortung (Wissen und Alltagsmanagement) für die Erkrankung alleine zu tragen, erleben dies aber als sehr belastend (s.u.).

Krankheitskonzept / Aufklärung/ Wissen

- ▶ Kinder und Jugendliche haben kein oder nur ein sehr rudimentäres Krankheitskonzept („das ist das, wofür ich immer diese Tabletten nehmen muss...“).
- ▶ Aufgrund der häufigen anfallsimmanenten Bewusstseinsbeeinträchtigung sind die Kinder, um ein eigenes Krankheitskonzept entwickeln zu können, auf die Aufklärung durch Dritte angewiesen.
- ▶ Nur wenige Eltern beschreiben und erklären Kindern ihre Anfälle.
- ▶ Die ärztliche Aufklärung richtet sich an Eltern oder ältere Jugendliche.
- ▶ Diskrepanz zur elterlichen Vorsicht über das Anfallsgeschehen zu sprechen, ist die Neugierde und positive Erfahrung der Kinder und Jugendlichen, über das eigene Anfallsgeschehen in der Schulung aufgeklärt zu werden.
- ▶ Die Vermittlung epilepsiespezifischen Wissens für Eltern und Kinder am gleichen Erklärungsmodell wird als gemeinsame Verständigungsbasis angenommen.
- ▶ Bei Eltern als auch Kindern ließ sich in der Evaluation ein Zuwachs an Wissen um Ursachen, physiologische Abläufe und angemessenes Verhalten zur Vermeidung von Anfallsauslösern nachweisen.

Belastungen/ Entlastungen

- ▶ Die Beeinträchtigungen der Eltern beziehen sich weniger auf das Alltagsmanagement der Erkrankung, als v.a. auf psychische Belastungen wie gesteigerte Ängstlichkeit, Zukunftssorgen und die subjektiv erlebte Notwendigkeit ihre Kinder vermehrt kontrollieren zu müssen. Diese Belastungen bestehen weitgehend unabhängig von der Anfallshäufigkeit.
- ▶ Die Eltern haben häufig den Eindruck, dass Ärzte, Pflegerinnen und Technische Assistentinnen das Ausmaß der psychischen Belastungen unterschätzten, die die Sorge um ein epilepsiekrankes Kind mit sich bringe.

- ▶ Jugendliche erleben die Ängste der Eltern als sehr einschränkend.
- ▶ Während die Kinder keinen Leidensdruck angeben, berichten viele Jugendliche über Schamgefühle, Angst vor Kontrollverlust, ihrer Ansicht nach „unbegründete“ Einschränkungen im Alltag, Wissensnotstand, die eigene Erkrankung vermitteln zu können, ein beeinträchtigtes Selbstwertgefühl und Außenseitergefühle in der Peergroup.
- ▶ Als entlastend beschreiben Eltern und Jugendliche den häufig erstmaligen Erfahrungsaustausch mit anderen Betroffenen in der Gruppe, die angebotenen Angstkontrollstrategien, den Abbau der Angst vor befürchteten Krankheitsfolgen durch das neue Wissen und die besser ausbalancierte Verantwortungsteilung.

Umgang mit Epilepsie in der Öffentlichkeit

- ▶ Viele Eltern befürchten Vorurteile gegenüber ihren an Epilepsie erkrankten Kindern; über tatsächliche ablehnende Erfahrungen können jedoch nur einige wenige Teilnehmern berichten.
- ▶ Die befürchtete Stigmatisierung führt bei etwa der Hälfte der Eltern zu einem defensivem Umgang mit der Erkrankung in der Öffentlichkeit.
- ▶ Viele Kinder und Jugendliche nahmen die Comicgeschichten aus dem Kurs mit in ihre Schule, um anhand dieser erstmalig von ihrer Erkrankung zu erzählen.

Selbstständigkeit

- ▶ Die traumatisierende Erfahrung des Anfallserlebens führt bei den meisten Eltern dazu, das Selbstständigkeitspotenzial ihrer Kinder zu unterschätzen, mitunter auch zu unterdrücken. Dies zeigt sich u.a. in der Tabletteneinnahme, die unabhängig vom Alter der Kinder in der Mehrzahl bei Schulungsbeginn durch die Eltern gewährleistet wird.

- ▶ Die Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen setzen die durch die Schulung erstmalig erhaltene Anleitung zur selbstständigen Tabletteneinnahme mit hoher Motivation um.

Ausblick

Das Epilepsieschulungsprogramm wird von den Kindern, Jugendlichen, Eltern und Mitarbeitern gut angenommen. Die Entwicklung des Programms wurde begleitend evaluiert, d.h. die Qualität des Erreichten jeweils zeitnah festgestellt und die Ergebnisse in der nächsten Schulung umgesetzt (formatives Design). Diese Methode führte zu einer sehr intensiven und dynamischen Entwicklungsarbeit, bei der es gelang, in kurzer Zeit mit relativ wenigen Anwendungen (Schulungen) ein großes Erfahrungspotenzial zu produzieren und für die Qualität des Programms nutzbar zu machen. In einem nächsten Schritt folgt 2003 die Veröffentlichung des Manuals (*Flip & Flap*- Schulungsprogramm für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie und ihre Eltern, Verlag Schmidt-Römhild) und eine summative Beurteilung der direkten und nachträglichen Effekte. In einer multizentrischen, randomisierten Evaluationsstudie ab August 2003 sollen überwiegende quantitative Methoden bei größerer Teilnehmerzahl eingesetzt werden.

Danksagung

Den Kindern/Jugendlichen und ihren Eltern danken wir für ihre engagierte Teilnahme, Unterstützung und Geduld. Den an der Durchführung und Evaluation der Seminare beteiligten Pflegerinnen, Ärzten und Psychologen/innen und weiteren Mitarbeitern der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Lübeck, des Katholischen Kinderkrankenhauses Wilhelmstift, Hamburg und der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten-Herdecke danken wir für die

Stichprobe Kinder und Jugendliche

Gruppen	N	Alter (in Jahren)	Dauer der Erkrankung (in Jahren)	Letzter Anfall (in Jahren)	Anfallsarten
Kinder (7-11 Jahre)	15	9,2 (7,3-11,1)	4,5 (1, -9,0)	1,10 (0-5,0)	6*
Jugendliche (11-15 Jahre)	13	12,10 (11,6-14,10)	3,1 (0,3-13,0)	1,5 (0-4,8)	5**

* prim. gen. Anfälle, sek. gen. Anfälle, Absencen, einfach-fokale Anfälle, komplex-fokale Anfälle (inkl. Rolando), Myoklonien

** prim. gen. Anfälle, sek. gen. Anfälle, Absencen, komplex-fokale Anfälle, Myoklonien

Tab. 5: Stichprobe Kinder und Jugendliche aus dem Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg und der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke

gute und engagierte Zusammenarbeit. Dank auch an Dr. phil. A. Redlich, Dr. phil. H.J. Zienert (beide Psychologisches Institut II, Universität Hamburg), Dipl.-Psych. E. Müller-Godeffroy (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lübeck), die uns in didaktischen und entwicklungspsychologischen Fragen berieten, an Dr. med. P. Orban (Kinderspital Zürich) für die Mithilfe bei der Ausarbeitung der Illustrationen, die Christiane Kafemann (freie Autorin in Hamburg) für uns entworfen und gezeichnet hat. Für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit bedanken wir uns bei der Firma Janssen-Cilag GmbH (Neuss, Deutschland) sowie der Friedrich-Bluhme und Else-Jepsen-Stiftung (Lübeck).

Literatur

1. Austin JK (1988) Childhood epilepsy: child adaptation and family resources. *Journal of Child and Adolescent Psychiatric and Mental Health Nursing* 1: 18-24
2. Berger M. et al. (1994) Curriculum zum Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten mit Typ 1 Diabetes <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/MedFak/MDN/Utilities/PDF/diabccurr.pdf>
3. Berger M, Grüßer M, Jörgens V, Kronsbein P, Bott U, Mühlhauser I, Scholz V, Venhaus A (1997) Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ-2-Diabetiker, die Insulin spritzen. Lehrbuch für die Schulkraft, Schulungsmaterial, Verbrauchsmaterial, Foliensatz für Referenten, Schautafelsatz. 3. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
4. Bruns D (2001) Entwicklung und Durchführung eines Schulungsprogramms für Eltern an Epilepsie erkrankter Kinder, Diplomarbeit, Universität Hamburg, Psychologisches Institut II
5. Freitag CM, May TW, Pfäfflin M, König S, Rating D (2001) Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia* 42(8): 979-85
6. Hartlage LC, Green JB, Offut L (1972) Dependency in epileptic children. *Epilepsia*, 13: 21-26
7. Hoare P (1984) Does illness foster dependency? A study of epileptic and diabetic children. *Dev Med Child Neurol* 26(1): 20-4
8. Hoare P, Kerley S. (1991) Psychosocial adjustment of children with chronic epilepsy and their families. *Dev Med Child Neurol* 33(3): 201-15
9. Hoare P, Kerley S (1992) Helping parents and children with epilepsy cope successfully: The outcome of a group programme for parents. *Journal of psychosomatic research* 36 (8): 759-767
10. Huber P, Seidel M (2000) PEPE- Psychoedukatives Programm für Menschen mit Epilepsie und zusätzlicher Lern- oder geistiger Behinderung, v. Bodenschwingsche Anstalten, Teilanstalt Bethel
11. Kölfen W, Edrich J, König S, Formanski U, Herrmann G, Luchtrath M (2001) Children with Epilepsy: Importance of Risk Factors for Long-Term Outcome. *Neuropediatrics* 32: A12
12. Lewis MA, Hatton CL, Salas I, Leake B, Chiofalo N (1991) Impact of the Children's Epilepsy Program on Parents. *Epilepsia* 32 (3): 365-374
13. Lohaus A, Schmitt GM (1989) Fragebogen zur Erhebung von Kontrollüberzeugungen zu Krankheit und Gesundheit (KKG). Hogrefe, Göttingen
14. Mayer H, Christ W (1992) Zur Schulprognose epileptischer Kinder - ein Vergleich zur Validität epilepsiespezifischer und neuropsychologischer Parameter. In: Scheffner D, (ed). *Epilepsie* 91. Reinbek: Einhorn-Press-Verlag, 1992: 594-597
15. Mühlhauser I (1994) Verbesserung der Behandlungsqualität der chronischen Krankheiten Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Asthma bronchiale durch strukturierte Therapie- und Schulungsprogramme. Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
16. Pfäfflin M (2000) Zur Entwicklung der Versorgung von Menschen mit Epilepsie in der GKV. Umfrage des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. GFE Gesellschaft für Epilepsieforschung. Erstellt auf Bitte von: Deutsche Epilepsievereinigung gem.e.V., Berlin 01. Oktober 2000. Internet: <http://www.svr-gesundheit.de/befragung/id-nummern/248.pdf>
17. Ravens-Sieberer U, Bullinger M (2000) KINDL-®. Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen, revidierte Form. Testmanual der Autorinnen
18. Regan KJ, Banks GK, Beran RG (1993) Therapeutic recreation programmes for children with epilepsy. *Seizure* 2: 195-200
19. Ried S, Göcke K, Specht U, Thorbecke R, Wohlfahrt R (1998) Modulares Schulungsprogramm Epilepsie, Sanofi Winthrop GmbH, München
20. Strauss, M (2000) Wie erleben Kinder und Jugendliche ihre Epilepsie und Hilfen bei der Bewältigung ihrer Krankheit? Diplomarbeit, Universität Hamburg, Psychologisches Institut II
21. Wiczerkowski W, Nickel H, Janowski A, Fittkau B, Rauer W (1981) Angstfragebogen für Schüler (AFS). Hogrefe, Göttingen 1981
22. Wittern A (2001) Wie erleben Mütter die Epilepsie ihres Kindes, welchen Einfluss hat die chronische Erkrankung auf das Leben der Mütter und wie gehen sie mit dem Erleben und den Auswirkungen um? Diplomarbeit, Universität Hamburg, Psychologisches Institut I

Neuropaediatric 2: 57-62 (2003)



PD Dr. Ute Thyen
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck
thyen@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Gabapentin bei Epilepsien im Kindesalter – Ein Statusbericht

U. BRANDL

Abteilung für Neuropädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Zusammenfassung

Gabapentin (Neurontin®) ist ein strukturell von GABA abgeleitetes Antiepileptikum, dessen Wirkungsmechanismus jedoch nicht auf einer direkten Gabaergen Wirkung beruht. Es existieren mehrere kontrollierte Studien, die seine Wirkung in Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien belegen. Bei idiopathisch generalisierten Epilepsien lässt sich dagegen keine Wirksamkeit nachweisen. Es fehlen Vergleichsstudien, die den Stellenwert neuer Antiepileptika oder die Abfolge ihres Einsatzes wissenschaftlich fundieren könnten. Dieser Artikel versucht daher, Indikationen für Gabapentin bei fokalen Epilepsien im Kindesalter aufgrund seiner besonderen Interaktionsarmut und seines günstigen Nebenwirkungsprofils auszuarbeiten.

Schlüsselwörter

Gabapentin, Epilepsien, Kindesalter, Antiepileptika

Gabapentin in childhood epilepsies – A status report

Summary

Gabapentin (Neurontin®) is an antiepileptic drug, structurally related to the inhibitory neurotransmitter GABA. Its mechanism of action, however, is not a direct GABAergic effect. In several controlled studies could be shown that Gabapentin is effective and safe in monotherapy and add-on therapy in focal epilepsies. It is not effective in idiopathic generalised epilepsies. Due to a lack of comparative studies we can neither 'rank' the new antiepileptic drugs nor can base the sequence of their use on study data. Therefore this ar-

ticle tries to show indications for Gabapentin in pediatric focal epilepsies based on its low interaction potential and its favourable safety profile.

Key words

Gabapentin, epilepsies, childhood, antiepileptic drugs

Einleitung

Gabapentin (Neurontin®) ist ein strukturell von dem inhibitorischen Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) abgeleitetes Antiepileptikum. Es ist zur Therapie lokalisationsbezogener Epilepsien mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen in Kombination mit anderen Antiepileptika ab einem Alter von 3 Jahren zugelassen, ab 12 Jahren auch in Monotherapie. Außerhalb der Epilepsien findet die Substanz vorwiegend Anwendung in der Behandlung von neuropathischem Schmerz. In der deutschsprachigen Literatur wird die Anwendung der Substanz im Kindesalter wenig diskutiert, deshalb wird versucht, hier den aktuellen Stand zu ihrem Einsatz bei pädiatrischen Epilepsien vorzustellen.

Wirkungsmechanismus und Pharmakologie

Der Wirkungsmechanismus von Gabapentin ist trotz zahlreicher Untersuchungen immer noch nicht genau bekannt. Es ist u. A. ein Substrat und kompetitiver Inhibitor von L-Aminosäure-Transportern, bewirkt eine Erhöhung intrazellulärer GABA-Konzentrationen und hemmt spannungsabhängige Kalziumkanäle. Das Wirkungsprofil unterscheidet sich somit erheblich von dem anderer Antiepileptika, es ist aber noch nicht klar, welcher der Mechanismen die wesentlichste Rolle bei der antikonvulsiven Wirkung hat.

Gabapentin über einen L-Aminosäure-transporter resorbiert, der eine Sättigungskinetik zeigt. Für die Praxis bedeutet dies, dass die Resorption sich bei zunehmenden Dosen reduziert und der erreichbare Plasmaspiegel sich selbst begrenzt. Gabapentin wird beim Menschen nicht metabolisiert und induziert keine mikrosomalen Leberenzyme. Es wird zu über 90 % renal ausgeschieden, die Halbwertszeit beträgt 5-9 Stunden. Bisher wenige publizierte Daten sprechen dafür, dass Kinder unter 4 Jahren kürzere Halbwertszeiten zeigen und daher höhere Dosierungen benötigen. Die Substanz zeigt praktisch keine Plasmaproteinbindung. Damit hat die Substanz den Vorteil, dass Interaktionen mit anderen Medikamenten kaum zu erwarten sind.

Wirksamkeit in klinischen Studien

In zwei kontrollierten doppelblinden Studien bei Jugendlichen und Erwachsenen mit vorher unbehandelter Epilepsie war Gabapentin ähnlich wirksam wie Carbamazepin, zeigte aber ein günstigeres Nebenwirkungsprofil [4].

In einer 12-wöchigen kontrollierten Add-on-Studie bei 247 Kindern zwischen 3 und 12 Jahren mit therapierefraktärer Epilepsie war Gabapentin in einer Dosierung von 23-35 mg/Kg wirksamer als Placebo [1]. Ein ebenfalls von Appleton [2] publizierte 24 wöchige offene Studie zeigte eine Zunahme der Wirksamkeit der Substanz bei höheren Tagesdosen zwischen 24 und 70 mg/kg.

Bourgeois et al. [3] untersuchten die Wirksamkeit bei 225 Kindern (4-13 Jahre) mit idiopathischer fokaler Epilepsie mit centrotemporalen Spikes (Rolando-Epilepsie) in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie. 113 Patienten erhielten Gabapentin und 112 Placebo. Zielkriterium war der Verbleib in der Studie. Das

Auftreten von Anfallsrezidiven war ein Kriterium zur Beendigung der Studie. Nach 36 Wochen waren noch 57 % der Kinder mit Gabapentin und 44 % der Kinder mit Placebo in der Studie verblieben. Wegen der Nebenwirkungen schieden 3,5 % der Kinder aus der Studie aus. In einer offenen Monotherapie-Extension-Studie an 60 Patienten mit Rolando-Epilepsie [10] schieden nur vier Patienten (3 wegen unzureichender Wirksamkeit, ein Patient wegen Verhaltensproblemen) während der Beobachtungsdauer von 96 Wochen aus.

Coppola et al [5] berichten über 43 Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie im Alter von 3-24 Jahren (Mittel 11,5 Jahre), davon 34 Patienten mit symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsien, 3 mit idiopathischer fokaler Epilepsie, 4 mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) und zwei mit schwerer myoklonischer Epilepsie (SME). Unter Dosierungen von 25-45mg/kg wurden 4 Patienten anfallsfrei (alle symptomatische oder kryptogene fokale Epilepsie), mehr als 50 % Anfallsreduktion wurde bei 7 Patienten erreicht, darunter ein Patient mit LGS und ein Patient mit SME. Bei 26 Patienten war die Anfallsituation unverändert, bei 6 Patienten kam es zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz. Eine am Epilepsiezentrum Bethel [7] durchgeführte offene Add-on-Studie an 52 Kindern mit therapierefraktärer Epilepsie wurden bei Dosierungen zwischen 26 und 78 mg/kg in 13 % der Kinder mehr als 75 % Anfallsreduktion erreicht, 6 % der Kinder wurden zunächst anfallsfrei, im Laufe einiger Monate kam es hier jedoch zu Anfallsrezidiven, nur bei drei Kindern hielten die erzielten Effekte an. Im Gegensatz dazu berichten Khurana et al. [6] keine Toleranzentwicklung bei Respondern in einer ebenfalls offenen Studie mit einer Beobachtungsdauer von mehr als 6 Monaten. Es gibt zahlreiche weitere offene Add-on-Studien mit ähnlichen Resultaten, die hier nicht weiter berücksichtigt werden können.

In zwei placebokontrollierten Studien bei Kindern mit Absence-Epilepsie von Trudeau et al. [11] ergab sich kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Gabapentin und Placebo.

Nebenwirkungen im Kindesalter

Nebenwirkungen sind bei der Behandlung mit Gabapentin relativ gering, alle beobachteten Nebenwirkungen sind nach Beendigung der Therapie reversibel, Organschäden, Leberfunktionsstörungen, Blutbildveränderungen oder idiosynkratische Reaktionen sind bisher bei dieser Substanz nicht bekannt.

Bei Kindern werden als Nebenwirkungen am häufigsten vermehrte Reizbarkeit, Hyperaktivität, vermehrte Impulsivität und Aggressivität beobachtet. Diese Effekte sind deutlicher bei Patienten, die bereits vor Beginn der Behandlung derartige Probleme zeigten. Es kommt aber in einigen Fällen auch zur Besserung der Stimmungslage und des Verhaltens unter Gabapentin. Daneben werden -wie bei den meisten Antiepileptika- auch über Müdigkeit, Schwächegefühl, Übelkeit und in Einzelfällen Verwirrungszustände berichtet. Die Ausprägung dieser Nebenwirkungen ist meistens gering, nur in 3-6% der Patienten wurden in den veröffentlichten Studien Therapien wegen Nebenwirkungen abgebrochen.

Praktische Anwendung

Gabapentin kann relativ rasch eindosiert werden, wir empfehlen das Medikament in Schritten von 10 mg/kg KG alle 2-3 Tage zunächst auf eine Zieldosis von 30-50 mg/kg KG zu steigern. Bei unzureichender Wirkung und guter Verträglichkeit kann das Medikament weiter gesteigert werden, Dosierungen über 80mg/kg machen wegen der selbstbegrenzenden Resorption (s. o.) wenig Sinn. Wegen der relativ kurzen Halbwertszeit wird insbesondere bei jüngeren Kindern eine dreimalige Dosierung empfohlen, bezüglich der Zweimalgabe liegen für das Kindesalter noch zu wenig Erfahrungen vor. Eine Bestimmung des Plasmaspiegels ist meistens überflüssig. Von Fragen der Compliance abgesehen kommt dies am ehesten im oberen Dosisbereich in Frage, um zu klären, ob Dosissteigerungen noch zu einer Steigerung der Plasmaspiegel führen.

Durch die inzwischen relativ hohe Zahl verfügbarer Antiepileptika und das Fehlen von Studien, die eine Rangfolge von Therapien jenseits der Anfangsbehandlung wissenschaftlich begründen, lässt sich der Stellenwert von Gabapentin wenig präzise festlegen. Wegen seiner Besonderheiten in der Pharmakokinetik, dem mit anderen Antiepileptika wenig verwandten Wirkungsmechanismus und der guten Sicherheit und Verträglichkeit gibt es aber einige Ansätze, wo die Anwendung von Gabapentin zu erwägen ist:

1. Bei therapierefraktären fokalen Epilepsien mit oder ohne sekundär generalisierte Anfällen ist bei Einsatz von Gabapentin nur in wenigen Prozent der Patienten mit wesentlicher Besserung oder Anfallsfreiheit zu rechnen. Dies ist aber ein grundsätzliches Problem the-

rapierefraktärer Epilepsien, das auch auf andere Antiepileptika zutrifft, ein Ansprechen auf eine neue Medikation ist schlecht vorhersehbar. Das Gleiche gilt für eine mögliche Toleranzentwicklung bei dieser Patientengruppe. Gabapentin ist hier als eine weitere Chance zu sehen und stets eines Versuchs wert. Insbesondere hier sind die Verträglichkeit und geringe Interaktionen mit anderen Antiepileptika hervorzuheben.

2. Bei Kombinationstherapie fokaler Epilepsien ist besonders dann mit einem günstigen Effekt einer Umstellung auf Gabapentin zu rechnen, wenn entweder additive Nebenwirkungen den Patienten beeinträchtigen oder in der Kombination mit keinem der Medikamente ein wirksamer Spiegel zu erreichen war (Enzyminduktion).
3. Bei schlechter Verträglichkeit von Carbamazepin ist bei Kindern oder Jugendlichen über 12 Jahre eine Monotherapie mit Gabapentin eine häufig gut verträgliche Alternative, die den Vorteil einer relativ schnellen Therapieumstellung hat.
4. Bei idiopathischen Partialepilepsien ist die Therapie von Patienten, die auf Sultiam nicht oder nur vorübergehend ansprechen, oft problematisch. Hier sollte Gabapentin in die Reihe möglicher der durchzuführenden Therapieversuche aufgenommen werden.
5. Patienten, die wegen ihres Interaktionspotentials kritische Dauermedikationen, z.B. Immunsuppressiva erhalten oder Kinder, bei denen eine mögliche Organtoxizität von Antiepileptika eine wichtige Überlegung darstellt, können bei gleichzeitig bestehender Epilepsie relativ unproblematisch mit Gabapentin behandelt werden.
6. Nicht versucht werden sollte die Anwendung von Gabapentin bei primär generalisierten Epilepsien.

Fazit

Gabapentin ist ein sicheres, gut verträgliches und interaktionsarmes Antiepileptikum, welches unter den oben genannten Aspekten in die Kette möglicher Therapien bei fokalen Epilepsien eingereiht werden sollte. Wie bei allen neuen Antiepileptika liegen vorwiegend Daten von der Behandlung therapierefraktärer Epilepsien, bei denen stets nur geringe Erfolgsquoten zu erwarten sind, und einige Monotherapiestudien vor. Die Lücke dazwischen, die eine wissenschaftlich fundierte Empfehlung zur Reihenfolge von Therapieversuchen ermöglichen würde, füllt sich viel zu langsam.

Literatur

1. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L et al. (1999) Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: A 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 40: 1147-1154
2. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L et al. (2001) Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: A 24-week, multicentre, open-label study. *Devel. Med. & Child Neurol.* 43: 269-273
3. Bourgeois B, Brown LW, Pellock JM et al. (1998) Gabapentin monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): a 36 week, double-blind, placebo controlled study. *Epilepsia* 39 (Suppl. 2),163
4. Chadwick DW et al. (1998) A double-blind trial of Gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. *Neurology* 51: 1282-1288
5. Coppola G, Distinto I, Sarnelli C, Nazzaro A, Pascotto A (1998) Gabapentin as add-on treatment in patients with childhood refractory epilepsy. *Epilepsia* 39 (Suppl. 2): 68-69
6. Khurana DS, Riviello J, Helmers S, Holmes G, Anderson J, Mikati MA (1996) Effects of gabapentin therapy in children with refractory partial seizures. *J Pediatr.* 128: 829-833
7. Korn-Merker E, Borusiak P, Boenigk HE (2000) Gabapentin in childhood epilepsy: a prospective evaluation of efficacy and safety. *Epilepsy Res* 38: 27-32
8. Pellock JM (1998) Gabapentin in Neuropediatrics. *Drugs of Today* 34 (Suppl. D) 31-35
9. Schmidt D, Elger CE, Brandl U et al. (2001) Empfehlungen zur Behandlung fokaler Epilepsien mit Gabapentin. *Konsensuspapier. Nervenheilkunde* 20: 580-585
10. Trudeau V, Kilgore MB, Poulter CJ et al. (1996) Am. Gabapentin Study-Group 94/95: A multicenter open label extension study of gabapentin (Neurontin) monotherapy in pediatric patients with benign epelepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsia* 37 (Suppl. 5)
11. Trudeau V, Myers S, Lamoreaux L, Anhut H, Garofalo E, Ebersole J (1996) Gabapentin in naive childhood absence epilepsy: results from two double-bind, placebo-controlled, multicenter studies. *J. Child Neurol* 11: 470-475

Neuropaediatric 2: 64-67 (2003)

Prof. Dr. med. Ulrich Brandl
 Abteilung für Neuropädiatrie
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Universitätsklinikum Jena
 D- 07740 Jena
 ulrich.brandl@med.uni-jena.de

Levetiracetam in der Behandlung der Epilepsien im Kindesalter – Ein Statusbericht*

F. AKSU

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

Zusammenfassung

Neue Studien zu Levetiracetam bei Kindern belegen die gute antikonvulsive Wirkung bei leichten und schweren kindlichen Epilepsien. Bei zuvor schon emotional oder verhaltensgestörten Kindern können Nebenwirkungen vornehmlich im Sinne von Verhaltensänderungen auftreten, die aber stets reversibel sind. Eine entsprechende Patientenauswahl scheint eine relativ sichere Behandlung mit Levetiracetam zu ermöglichen.

Schlüsselwörter

Levetiracetam, Keppra®, Antiepileptika, Kinder, Epilepsitherapie

Levetiracetam therapy in children with epilepsy – A status report

Summary

New studies of levetiracetam in children show a good anticonvulsive efficacy in most juvenile seizures. Behavioural adverse effects which were all reversible may be found in children with prior psychiatric symptoms. So preselection of children to avoid comorbid neuropsychiatric disorders may increase the safety of this antiepileptic.

Key words

Levetiracetam, Keppra®, antiepileptic drugs, children, treatment of epilepsy

Einleitung

Nach Markteinführung und aufgrund der Erkenntnisse der Phase-III-Studien (3, 6, 18) wurde das neue Antiepileptikum

Levetiracetam (Keppra®) wegen seiner guten Wirksamkeit und Verträglichkeit in den letzten Jahren auch versuchsweise bei Kindern eingesetzt. Erste Berichte zeigten, dass Levetiracetam (Lev) in dieser Altersgruppe bei verschiedenen Anfallsformen bezüglich der Effektivität eine neue Therapieoption darstellt und sich die Wirksamkeit im Vergleich zur Erwachsenentherapie in der jüngeren Altersgruppe sogar erhöhen könnte (1). Andererseits blieben weitere Untersuchungen abzuwarten zu der Frage, inwieweit das Nebenwirkungsprofil bei Kindern in Bezug auf Häufigkeit, Art und Ausprägung unerwünschter Effekte mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist. Mit diesem Review soll anhand aktueller Veröffentlichungen ein kurzer Überblick über die Behandlung der Epilepsien durch Levetiracetam im Kindesalter gegeben werden.

Klinische Effekte

In sechs Studien mit rund 100 Kindern wurden die klinischen Effekte einer Lev-Behandlung untersucht. Es zeigte sich insbesondere bei leichten Epilepsieformen eine gute Wirksamkeit von Levetiracetam: Rund 55% der Patienten profitierten von der in diesen Untersuchungen hauptsächlich als Add-on durchgeführten Therapie. Auch bei Kindern unter zwei Jahren scheinen Wirksamkeit und Verträglichkeit gut zu sein.

Saké JK (2002) untersuchte retrospektiv 40 Patienten mit einem mittleren Alter von 34 Jahren (5-76 Jahre) (16). Die mittlere Lev-Dosis lag bei 2.281 mg/Tag, der Beobachtungszeitraum umfasste durchschnittlich acht Monate. Neben partiellen (30) und primär generalisierten Anfällen (3) kamen auch juvenile myoklonische Epilepsien (3), juvenile (2) sowie kindliche Absence-Epilepsien (2) vor. 72,5% der Patienten sprachen auf die Therapie an (29/40), vier (10%) von ihnen wurden anfallsfrei - alle Patienten ohne

Wirkeintritt (11/40) brachen die Therapie ab. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war Müdigkeit (5/11). Die Auswertung der Daten ergab als bemerkenswertes Ergebnis, dass die Wirkung mit der Dauer der Behandlung zunahm und nach acht Monaten ein Optimum erreichte. Bezüglich Alter, Art des Anfallsleidens oder Dosierung war kein Bezug zum klinischen Effekt festzustellen.

In der retrospektiven offenen Studie von Weyhreter H et al. (2002) waren 13 Jungen (3,75-19 Jahre) und 15 Mädchen (4,5-18,5 Jahre) mit Lev als Add-on-Therapeutikum behandelt worden (20). Ein Drittel aller Patienten mit unterschiedlichsten Anfallstypen profitierte von der Zugabe, die Hälfte zeigte eine leichte Besserung der Gesamtsituation und der Rest gar keinen Effekt. Im Schnitt wurde bei jedem Dritten die Therapie abgebrochen, hauptsächlich wegen emotionaler Auffälligkeiten (Gereiztheit und aggressives Verhalten).

Nach einem Beobachtungszeitraum von im Mittel 112 Tagen (28-625) analysierten Aylett SE et al. (2002) die Daten von 27 Kindern und Jugendlichen mit Lev als Add-on-Therapie [durchschnittliches Alter 16 Jahre (7-20 Jahre)] (2). Die einen Monat nach Erreichen der Maximaldosis von im Mittel 36 mg/kg/Tag (13-80) gemessenen Anfallfrequenzen wurden mit denen der Vortherapie verglichen. Insgesamt wurde bei tonisch-klonischen Anfällen eine 50 %ige Abnahme der Anfallsfrequenz erzielt, rein tonische oder komplexe partielle Anfälle und myoklonische Krämpfe zeigten kaum Besserungen. In sieben Fällen wurde die Add-on-Therapie wegen Schläfrigkeit, Verhaltensänderungen oder Anorexie abgebrochen.

59 Patienten jünger als 20 Jahre wurden von Veendrick-Meekes M et al. (2002) in zwei Altersgruppen eingeteilt und retrospektiv auf Wirkungen und Nebenwirkungen einer Levetiracetam-Add-on-Therapie untersucht (19). Bei gu-

* In Gedenken an Dr. Hans-Erich Boenigk, Bethel-Bielefeld

ter Wirksamkeit und Ausbleiben von gravierenden bzw. irreversiblen Nebenwirkungen (Ergebnisse s. Tab. 1) konnten sogar komedizierte Antikonvulsiva reduziert werden. Die Autoren sehen in einer Lev-Therapie eine effektive Option zur Behandlung therapieresistenter Epilepsien, weisen aber darauf hin, dass die Wirksamkeit in einigen Fällen nach einem längeren Zeitraum abnehmen kann.

In einer retrospektiven Datenanalyse von neun Patienten (9-16 Jahre) mit therapierefraktären partiellen, visuell provozierbaren Anfällen überprüften Litzinger MJ et al. (2002) die Wirksamkeit einer Add-on-Therapie mit Levetiracetam (13). Alle Patienten klagten außerdem über Migräne-artige Kopfschmerzen, die auf eine visuelle Evozierung zurückzuführen waren, allerdings konnte bei keinem der Un-

von > 50 % und sieben von 25-50 %; bei zwölf Patienten konnte die Therapieresistenz nicht durchbrochen werden und in zwei Fällen verschlechterte sich das Krankheitsbild (einer mit einem nicht-convulsiven Status epilepticus). Die Hälfte der Untersuchten, alle mit Komedikation von ein bis drei weiteren Antikonvulsiva, beschrieben Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit und Müdigkeit (11) oder Verhaltensveränderungen (3) - nur fünf aus dieser Gruppe brachen die Therapie deshalb ab. Nach sechs Monaten nahmen noch 71,9 % der Kinder Levetiracetam.

Buyse G et al. (2002) bezogen in ihre prospektiv angelegte offene Studie 15 Kinder im Alter von 1-14 Jahren (Median 6 Jahre) ein, die bei überwiegend schweren kindlichen Epilepsieformen eine Lev-Add-on-Therapie erhalten hatten (5). Die Startdosis lag bei 10 mg/kg/Tag und wurde innerhalb von drei Monaten auf eine mittlere Erhaltungsdosis von 27,5 mg/kg/Tag (20-60) auftitriert. Es kam zu einer Abnahme der Anfallsfrequenz um durchschnittlich 45 % - drei Kinder wurden anfallsfrei, vier waren Non-Responder und zwei Therapieabbrecher wegen Unwirksamkeit. Zwischen Wirksamkeit und Dosierung konnten die Autoren keinen Zusammenhang feststellen, allerdings sahen sie bei den tonisch-klonischen und myoklonischen Anfallsarten die besten Ergebnisse.

In einer Studie von Betts AT und Greenhill L (2002) wurden von 40 Patienten mit therapieresistenten juvenilen myoklonischen Epilepsien (JME) 60 % durch eine Lev-Add-on-Therapie dauerhaft anfallsfrei, teilweise konnten sogar die komedizierten Antiepileptika erfolgreich reduziert werden (4). Nur acht Prozent zeigten gar keinen Effekt. Die Autoren halten eine Dosis von 4 g/Tag für adäquat auch bei gleichzeitig vorliegender Photo- oder Drucksensitivität, zumal unter dieser Dosierung in ihrem Patientenkollektiv keine Wirkungsabschwächung beobachtet wurde.

Wiemer-Kruel A et al. (2002) analysierten nach im Mittel 7,35 Monaten die Daten von 127 unter schweren motorischen und/oder mentalen Behinderungen leidenden Kindern und Jugendlichen nach einer Levetiracetam-Add-on-Therapie (21). 85 Patienten brachen zumeist während des vierten bis zwölften Monats die Behandlung ab und bei 53 konnte ein Wirkungsverlust nach drei bis sechs Monaten festgestellt werden. Unabhängig von der Anfallsform profitierten acht Patienten mit einer 50 %-igen und 16 mit einer 25-50 %-igen Anfallsreduzierung; bei 74 war kein Effekt festzustellen und 20 zeigten eine Verschlechterung ihres Krankheitsbil-

	Altersgruppen			
	0-12 Jahre (n=32)		13-20 Jahre (n=24)	
	6 Wo	12 Wo	6 Wo	12 Wo
Anfallsreduktion > 50 %	10 (31 %)	12 (37 %)	12 (44 %)	7 (22 %)
Anfallsreduktion > 25 %	9 (28 %)	8 (25 %)	4 (15 %)	6 (22 %)
	ohne zeitliche Zuordnung			
Zunahme der Anfallsfrequenz	3 (9 %)		2 (7 %)	
Nebenwirkungen:				
Schläfrigkeit	2 (6 %)		3 (11 %)	
Hautausschlag	3 (9 %)		-	
Infektionen	3 (9 %)		-	
Erregung	12 (37 %)		7 (26 %)	
Wachheit	2 (6 %)		9 (33 %)	
Therapieabbruch	7 (22 %)		5 (19 %)	

Tab.1: Studienergebnisse von 59 Patienten in zwei Altersgruppen (19)

Frost MD et al. (2002) führten bei 22 Kindern, die bei Beginn der Lev-Therapie jünger als zwei Jahre waren (2 Tage bis 21 Monate), eine retrospektive Analyse durch [8]. 20 Patienten mit verschiedenen epileptischen Anfallsformen incl. infantiler Spasmen konnten ausreichend lange nachbeobachtet werden. Die initiale mittlere Lev-Dosis lag bei 18,4 mg/kg/Tag (10-41), die mittlere Maximaldosis von 61,25 mg/kg/Tag (15-144) wurde nach mehreren Tagen bis sechs Wochen erreicht. Bei elf Patienten war die Therapie erfolgreich mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um > 50 %, sechs davon > 90 % und vier wurden anfallsfrei. Zwölf Patienten blieben bei der Lev-Therapie, acht Therapieabbrüche geschahen wegen unerwünschter Nebenwirkungen (1) bzw. unzureichender Wirkung (7). Bei sechs Kindern wurden leichte Nebenwirkungen beobachtet, die unabhängig von der Titrationsgeschwindigkeit oder der Maximaldosis zu sein schienen. Die Autoren halten Lev für ein sicheres, gut toleriertes und effektives Antikonvulsivum in der Behandlung von Kleinkindern, zumal trotz schneller Aufdosierung auf hohe Maximaldosen keine besonderen Nebenwirkungen auftraten. Sie sehen eine gute Möglichkeit, Lev auch in der Behandlung von Epilepsien bei Neugeborenen und Kindern unter zwei Jahren einzusetzen.

tersuchten durch Lichtreize während eines EEGs ein Anfall nachgewiesen werden. Von den neun Patienten wiesen sieben auch während der Lev-Behandlung fortbestehende spezifische Anfallsstimuli auf. Nach diesen Ergebnissen kann nach Meinung der Autoren nicht vorhergesagt werden, welche photostimulierbaren Anfälle mit Lev positiv zu beeinflussen sind.

Schwere kindliche Epilepsien

In vier Studien wurden mehr als 200 Kinder mit therapieresistenten primär generalisierten Epilepsien und anderen schweren kindlichen Anfallsformen untersucht. Bei einer sehr guten Responderrate von mehr als 70 % wurden rund 40 % der Patienten anfallsfrei. Die Wirksamkeit während der Therapie mit Lev ist insbesondere bei Patienten mit schweren motorischen und mentalen Behinderungen möglicherweise schwer einzuschätzen - scheint die Responderrate unbefriedigend zu sein - so ist auch bis zu 50 %iger Wirkungsverlust möglich.

Martland T et al. (2002) untersuchten retrospektiv 32 Kinder, im Mittel 12,6 Jahre alt (6,8-18,0), mit symptomatischen bzw. idiopathischen partiellen oder generalisierten Anfällen (14). Nach einer Lev-Add-on-Therapie hatten neun Patienten eine Abnahme der Anfallshäufigkeit

des. Als Nebenwirkungen wurden bei 36 der Untersuchten Müdigkeit, Schlafstörungen, aggressives Verhalten und bei zwei Patienten Hautveränderungen beobachtet. Bemerkenswert erscheint den Autoren, dass es in dieser Gruppe schwer behinderter Patienten bei 42 % der Patienten überhaupt eine Wirkung erzielt werden konnte, aber andererseits es insbesondere bei generalisierten Epilepsien während des Behandlungsverlaufs zu einem 40-50 %igen Wirkungsverlust kam.

Verträglichkeit

Verhaltensänderungen unter Antiepileptika-Gabe stellen ein großes Problem dar, zumal sie häufig zu einem Therapieabbruch führen. Auch unter Levetiracetam sind diese unerwünschten Nebeneffekte zu beobachten, anscheinend insbesondere bei Add-on-Therapie. In sieben neuen Untersuchungen mit rund 300 jungen Patienten wurden die ersten Vermutungen bestätigt, dass vornehmlich emotional oder verhaltensauffällig vorbelastete Kinder und Jugendliche zu einer Verstärkung der pathologischen Verhaltensmuster tendieren. Hier scheint eine geeignete Patientenvorauswahl unter Berücksichtigung der neuropsychiatrischen Vorbelastungen zur Zeit die einzige Möglichkeit, die Sicherheit einer Levetiracetam-Therapie zu erhöhen. Überraschende Ergebnisse mit Pyridoxin als Komedikation zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten in einem größeren Patientenkollektiv weiter untersucht werden.

Unter dem Gesichtspunkt „Nebenwirkungen einer Lev-Therapie“ analysierten Sadek A et al. (2002) 288 an das PADS (Post-marketing Antiepileptic Drug Survey¹) gemeldete Patientendaten (acht Monate bis 83 Jahre) (17). Die mittlere Therapiedauer betrug 240 Tage. 39 Patienten (13,5%) mit Lev-Behandlung hatten eine bis mehrere Nebenwirkungen: Depressionen (14), Angstzustände (8), Aggression (fünf davon alle mit mentaler Retardierung), Reizbarkeit (4), Stimmungsschwankungen (3) und nicht näher spezifiziert (5). In 51,2 % der Fälle mit Nebenwirkungen bestanden im Vorfeld neuropsychiatrische Symptome versus 49,6 % bei Patienten ohne Nebenwirkungen (p < 0.83). Die mittlere Dosis bei Patienten mit Nebenwirkungen lag mit 1.609 mg/Tag deutlich niedriger als bei Patienten ohne Nebeneffekte (1.792 mg/Tag) (p > 0,29). In 14 Fällen (4,9 %) wurde die Therapie abgebrochen. Weder nach den

n	Anfallsformen Mehrfachzuordnung möglich	Anfallskontrolle				Dosis (Blutspiegel)
		100 %	50-99 %	< 50%	0 %	
24	Therapieresistenz	9	13	1	1	41-84 mg/kg/Tag (6.4-60 µg/ml)
6	Absencen	3	NN	NN	NN	23-37.5 mg/kg/Tag (16-21 µg/ml)
4	Lennox-Gastaut-Syndrom	1	2	-	1	12.7-67 mg/kg/Tag (7.8-33 µg/ml)
8	Komplex-partielle Anfälle	7	NN	NN	NN	23.7-72.2 mg/kg/Tag (20-39 µg/ml)

Tab. 2: Levetiracetam-Dosis für gute Anfallskontrolle bei verschiedenen Anfallsformen [12]

demografischen Daten noch nach Dosis oder Titration konnte eine Verbindung zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen festgestellt werden. Es zeigte sich, dass diese Daten mit den Studienergebnissen vor Markteinführung weitgehend übereinstimmen.

Kugler SL et al. (2002) untersuchten die Daten von Kindern mit Lev-Therapie auf Verhaltensänderungen durch die Behandlung (11). 79 Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 11 Jahren (2-20 Jahre) hatten eine mittlere Lev-Dosis von 39,5 mg/kg/Tag (20-60) erhalten, davon 77 als Add-on-Therapie. Bei einem Kind kam es zu einer Verschlechterung einer vorbestehenden Zwangsstörung. Milde und vorübergehende Verhaltensänderungen wie Reizbarkeit und Agitiertheit (15), aggressives Verhalten (9), Stimmungsschwankungen (7), Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität (5), unterschiedlich ausgeprägte Angstzustände (2) oder Halluzinationen (1) traten bei 23 Kindern (30%) auf, führten aber nur bei 9 Patienten zu einem Therapieabbruch, wobei fünf Eltern trotz eines guten Ansprechens der Lev-Therapie eine medikamentöse Umstellung wünschten. Nach Ansicht der Autoren können derartige Änderungen im Verhalten durch eine relativ kurze Titrierphase, entsprechende vorbestehende Belastungen und Polymedikation verursacht werden.

Auch für Gustafson MC et al. (2002) spielen vorausgegangene Behandlungsversuche mit anderen Antikonvulsiva eine große Rolle bei der Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten unter einer Lev-Therapie bei Kindern (9). In einer retrospektiven Studie untersuchten sie 115 Kinder im Alter von ein bis elf Jahren, von denen 63 in ihrer Vorgeschichte emotionale oder Verhaltensauffälligkeiten zeigten - bei 65 % dieser Patienten waren diese Probleme durch eine vorausgegangene Therapie verursacht. Nach Beginn der Lev-Therapie zeigten 20 Kinder (31 %) eine Verbesserung der Verhaltensprobleme, 18 Kindern (29 %) eine Zunahme

und bei 25 Patienten (40 %) wurden keine Veränderungen festgestellt. Von den Kindern ohne entsprechende Vorgeschichte blieben 42 (80,8 %) auch unter Lev unauffällig und nur fünf (9,6 %) entwickelten erstmals Verhaltens- oder emotionale Probleme.

22 Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 12,5 Jahren (4-19) wurden von Estrada G et al. (2002) nachuntersucht (7). 13 von ihnen litten unter partiellen und acht unter generalisierten Anfällen, ein Patient hatte eine benigne Rolando-Epilepsie. 73 % der Untersuchten waren schon im Vorfeld psychisch auffällig mit Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom, Entwicklungsverzögerung, Hirnlähmung, mentaler Retardierung oder Lernbehinderungen. Bei 14 Patienten wurde eine Kombinationstherapie durchgeführt (vier davon mit drei und mehr Antiepileptika). Während der im Mittel 9,8 Monate (1 Woche bis 25 Monate) dauernden Behandlung lag die mittlere Lev-Dosis bei 35 mg/kg/Tag (11-55). 68 % der Untersuchten hatten unerwünschte Nebenwirkungen - 80 % dieser Patienten waren allerdings schon vor Therapiebeginn psychiatrisch auffällig und alle Verhaltensänderungen waren nach Abbruch der Behandlung reversibel. Die Autoren vermuten, dass durch eine strenge Vorauswahl der Kinder unter Berücksichtigung vorbestehender neuropsychiatrischer Erkrankungen eine sichere Therapie mit Levetiracetam ermöglicht wird.

Lindholm D (2002) versuchte, bei 36 Patienten mit überwiegend schweren Epilepsieformen im Alter von fünf bis 19 Jahren einen Zusammenhang zwischen Wirkung und Lev-Tagesdosis, respektive Blutspiegel, herzustellen (12). Neben den in Tab. 2 dargestellten Ergebnissen fanden sich bei neun Patienten signifikante Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten. Bei Autismus, autistischen oder zerebral gelähmten Patienten korrelierte eine positive Verhaltensänderung mit einer Lev-Dosis von 13-15.8 mg/kg /Tag, bei Do-

¹ PADS = Post-marketing Antiepileptic Drug Survey, ein von 16 Epilepsiezentren in den USA geführtes Register mit einer Vielzahl erfasster Daten zu Patienten mit Antiepileptika-Therapie

sierungen von 47.5-68 mg/kg/Tag wurde eine Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten beobachtet.

Bei 78 Erwachsenen und 44 Kindern mit schwer zu behandelnden Epilepsien verglichen Johannessen S et al. (2002) die Anfallsfrequenzen vor Therapieumstellung mit denen nach einer achtmonatigen Add-on-Behandlung mit Lev (10). Eine mehr als 50 %-ige Anfallsreduzierung wurde bei 31 Erwachsenen (40 %) und neun Kindern (20 %) gefunden, wobei sieben der älteren (9 %) und drei der jüngeren Patienten (7 %) völlig anfallsfrei wurden. Bei 14 Erwachsenen (18 %) und 19 Kindern (43 %) kam es zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes im Sinne einer Steigerung der Anfallsfrequenz um mehr als 25 %. Dieser paradoxe Effekt, einschließlich der Entwicklung eines Status epilepticus bei drei Erwachsenen und vier Kindern, wurde meist in den ersten beiden Behandlungsmonaten der Add-on-Therapie mit relativ hohen Dosierungen beobachtet, am häufigsten bei Patienten mit mentaler Retardierung. Die Autoren halten deshalb Dosierungen von mehr als 20 mg/kg/Tag bei Kindern für problematisch und vermuten, dass sich durch eine langsame Eindosierung solche Nebenwirkungen vermeiden lassen.

Miller SG (2002) berichtete über den Fall eines zweijährigen Kindes mit sekundär generalisierter partieller Epilepsie, das anfangs neben 250 mg/Tag Lev für zwei Monate zusätzlich 150 mg Pyridoxin am Tag erhielt [15]. Nach Absetzen des Pyridoxins entwickelte sich innerhalb einer Woche eine deutliche Hyperaktivität, die erst nach erneuter Pyridoxin-Gabe wieder verschwand. Daraufhin erhielten sechs Kinder im Alter von zwei bis zehn Jahren, die unter einer Lev-Therapie (mittlere Dosis 21 mg/kg/Tag) Verhaltensauffälligkeiten aufwiesen, zusätzlich Pyridoxin in einer mittleren Dosis von 7 mg/kg/Tag. Alle Patienten waren neuropsychologisch und in ihrer mentalen Entwicklung normal und unter der Lev-Therapie anfallsfrei. Innerhalb einer Woche nach Beginn der Komedikation waren bei fünf Patienten alle aufgetretenen Verhaltensauffälligkeiten verschwunden, beim sechsten Kind hatten sie sich deutlich und auf ein für die Betreuer erträgliches Maß reduziert.

Durch diese Zusatztherapie konnte bei allen Patienten ein Abbruch der erfolgreichen Lev-Therapie wegen unerwünschter Wirkungen verhindert werden.

Fazit

Für die Behandlung von Kindern mit Epilepsie sind bei der Wahl des Antiepileptikums Wirksamkeit und Verträglichkeit von besonderer Bedeutung, zumal in den meisten Fällen eine Langzeittherapie notwendig ist. Die neu vorgelegten Studien zu Levetiracetam belegen erneut seine gute klinische Wirkung bei leichten und schweren kindlichen Anfallsformen in Add-on-Therapie. Die beobachteten Nebenwirkungen fanden sich hauptsächlich im Bereich der Verhaltensänderungen, insbesondere bei schon zuvor neuropsychiatrisch auffälligen Patienten. In keinem Fall waren diese Nebenwirkungen irreversibel. Weitere Untersuchungen müssen mit der Fragestellung durchgeführt werden, wie hoch bei ausreichender Wirkung die verträglichsten Erhaltungsdosen bei Kindern in Abhängigkeit vom Anfallstyp sind.

Literatur

1. Aksu F (2002) Levetiracetam bei Kindern mit reperiorefraktären Epilepsien: Eine Literaturübersicht. *Neuropädiatrie* 1: 21-24
2. Aylett SE et al. (2002) Levetiracetam in children and teenagers with epilepsy and learning disability. *Epilepsia* 43 (Suppl. 8): 181
3. Ben-Menachem E et al. for the European Levetiracetam Study Group (2000) Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 41 (10): 1276-1283
4. Betts AT, Greenhill L (2002) Effect of levetiracetam on resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Europ J Neurology* 9 (Suppl. 2): 174
5. Buyse G et al. (2002) Add-on levetiracetam in refractory generalised childhood epilepsy syndromes. *Epilepsia* 43 (Suppl. 8): 154
6. Cereghino JJ et al. for the United States Levetiracetam Study Group (2000) Levetiracetam for partial seizures: Results of a double-blind, randomized clinical trial; *Neurology* 55 (2): 236-242
7. Estrada G et al. (2002) Neuropsychiatric complications of Levetiracetam in children with epilepsy. *Epilepsia* 43 (Suppl. 7): 56-57

8. Frost MD et al. (2002) Use of levetiracetam (LEV) in children under two years of age. *Epilepsia* 43 (Suppl. 7): 56-57
9. Gustafson MC et al. (2002) Behavioral and emotional effects of Levetiracetam in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 43 (Suppl. 7): 56-57
10. Johannessen S et al. (2002) A paradoxical effect of levetiracetam may be seen both in children and adults with refractory epilepsy. *Epilepsia* 43 (Suppl. 8): 150
11. Kugler SL et al. (2002) Behavioral profile of Levetiracetam in children. *Epilepsia* 43 (Suppl. 7): 56-57
12. Lindholm D (2002) Levetiracetam levels correlating with successful treatment of epilepsy, headaches, cognitive effects, and adverse reactions in pediatric age group. *Epilepsia* 43 (Suppl. 7): 56-57
13. Litzinger MJ et al. (2002) Levetiracetam (Keppra®) has a positive response in refractory pediatric partial seizure patients with visual triggers. *Epilepsia* 43 (Suppl. 7): 56-57
14. Martland T et al. (2002) The effectiveness of levetiracetam in children with complex epilepsy. *Epilepsia* 43 (Suppl. 8): 36
15. Miller SG (2002) Pyridoxine ameliorates adverse behavioral effect of Levetiracetam in children. *Epilepsia* 43 (Suppl. 7): 56-57
16. Saké JK et al. (2002) Efficacy of levetiracetam: open label assessment. *Epilepsia* 43 (Suppl. 8): 117
17. Sadek A et al. (2002) Levetiracetam-related behavioural adverse events: a post-marketing study. *Epilepsia* 43 (Suppl. 8): 151
18. Shorvon SD et al. for the European Levetiracetam Study Group (2000) Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures; *Epilepsia* 41 (9): 1179-1186
19. Veendrick-Meeke M et al. (2002) Levetiracetam therapy in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsia* 43 (Suppl. 8): 37
20. Weyhreter H et al. (2002) Treatment with levetiracetam in childhood epilepsies according to classification. *Epilepsia* 43 (Suppl. 8): 184
21. Wiemer-Kruel A et al. (2002) Experience with levetiracetam in children. *Epilepsia* 43 (Suppl. 8): 184

Neuropädiatrie 2: 68-71 (2003)

Prof. Dr. med. Fuat Aksu
Zentrum für Neuropädiatrie und
Sozialpädiatrie, Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5
D-45711 Datteln
F.Aksu@kinderklinik-datteln.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

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

C. VON SCHNAKENBURG^{1,2}, C. FINK¹, M. PEUSTER¹

¹ Zentrum für Kinderheilkunde, Georg-August-Universität Göttingen

² Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Albert-Ludwig-Universität Freiburg

Zusammenfassung

Wir berichten über eine Patientin mit komplexem angeborenem Herzfehler (Double Inlet Left Ventricle, Malposition der großen Gefäße, VSD und Pulmonalklappenstenose), bei der im 4. Lebensmonat eine partielle cavo-pulmonale Anastomose (Glenn-Operation) angelegt wurde. Postoperativ entwickelte sich rasch ein Makrozephalus, dessen Ursache aber erst nach angiographischer Untersuchung zur Vorbereitung einer modifizierten Fontan-Operation gefunden wurde: Es stellte sich eine Stenose im Bereich der Anastomose der Vena cava superior mit der Pulmonalis-Bifurkation dar. Zudem ließ sich dort ein pulsatile Flussmuster aufgrund des operativ belassenen Blutflusses über die Arteria Pulmonalis nachweisen. Die neurologische Entwicklung war auch nach Resektion dieser Stenose und Komplettierung der totalen cavo-pulmonalen Anastomose unauffällig. Im kranialen CT zeigte sich eine Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume im Sinne eines Hydrozephalus malresorptivus, eine MRT-Untersuchung konnte wegen eines kardialen Schrittmachers bei komplettem AV-Block nicht durchgeführt werden. Verschiedene Ursachen für einen durch venöse Abflussbehinderung hervorgerufenen Hydrozephalus werden dargestellt.

Schlüsselwörter

Makrozephalus, Hydrozephalus communicans, Einflusstauung, Herzfehler, cavo-pulmonale Anastomose

Communicating hydrocephalus secondary to obstruction of the superior caval vein after cavo-pulmonary anastomosis

Summary

We present a patient with congenital heart disease (double inlet left ventricle, malposition of the great vessels, VSD and stenosis of the pulmonary valve) who developed macrocephaly and a communicating hydrocephalus after cavo-pulmonary anastomosis (Glenn-operation). Venous obstruction due to a stenosis in the region of the anastomosis was found as the underlying cause when cardiac catheterisation was performed to evaluate hemodynamics prior to total cavo-pulmonary anastomosis (Fontan circulation). An additional flow through the pulmonary artery stenosis led to an pulsatile flow pattern in the superior caval vein and, therefore, may have contributed to the development of the hydrocephalus. A cranial CT scan revealed enlarged intra- and extraventricular CSF with dilated ventricles while MRI was not possible because of a cardiac pacemaker. Neurological development was not impaired, and clinical course after resection of the stenosed anastomosis and completion of the Fontan-circulation was uneventful. Doppler examination revealed normal venous drainage of the intra- and extracranial vessels. Different causes of cerebral venous obstruction are discussed with respect to the development of hydrocephalus.

Key words

Macrocephaly, communicating hydrocephalus, venous obstruction, congenital heart disease, cavo-pulmonary anastomosis

Einleitung

Zu einem Hydrozephalus mit erheblichem Wachstum des Kopfumfanges

kommt es insbesondere im Säuglingsalter bei noch unverschlossenen Schädelnähten durch ein Ungleichgewicht zwischen Liquorproduktion und Resorption. Die Ursachen dafür sind zahlreich und in pädiatrischen Standardwerken ausführlich dargestellt (1,10).

Wir stellen eine seltene „kardiale“ Genese bei einer Patientin vor, bei der eine venöse Obstruktion nach Herzoperation wegen eines kongenitalen Vitiums innerhalb weniger Monate zu einer ausgeprägten Makrozephalie mit Hydrozephalus communicans geführt hat.

Kasuistik

Die Patientin wurde als erstes Kind gesunder Eltern nach unauffälliger Schwangerschaft geboren. Peripartal bestand eine zentrale Zyanose mit transkutanen Sauerstoffsättigungen um 85 %, woraufhin echokardiographisch die Diagnose eines „double inlet left ventricle“ mit Malposition der großen Gefäße, Ventrikelseptumdefekt und Pulmonalklappenstenose gestellt wurde. Dieser Herzfehler wurde nach invasiver Diagnostik als nicht operativ korrigierbar eingeschätzt, so dass zur Palliation im 4. Lebensmonat eine obere cavo-pulmonale Anastomose, eine sogenannte Glenn-Operation, durchgeführt wurde, um eine ausreichende Lungenperfusion sicherzustellen. Im Anschluss berichteten die Eltern, dass sich innerhalb weniger Monate ein großer, oft geröteter Kopf entwickelte (Abb. 1). Mit dem Hinweis auf eine normale neurologische Entwicklung und auf den großen Kopf des Vaters wurde in mehreren Kinderkliniken die Diagnose eines „benignen, familiären Hydrozephalus“ gestellt.

Die „kardiale“ Ursache wurde nach klinischem Verdacht bei prominenten Kopfvenen und pulsierender Fontanelle erst

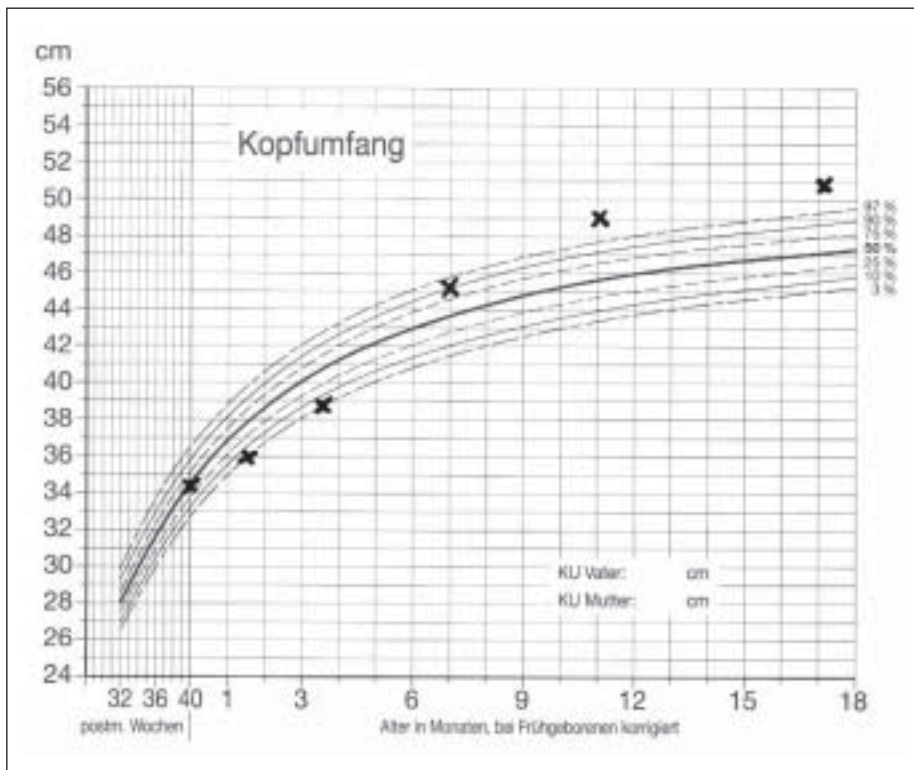


Abb. 1: Percentilen-flüchtiges Kopfwachstum seit der Glenn-Operation im Alter von 4 Monaten. Längenwachstum und Gewichtsentwicklung verliefen normal zwischen 25. und 50. Perzentile [nach (4)]

verzögert im Alter von 23 Monaten im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung bestätigt, die zur Komplettierung der univentrikulären Zirkulation (Fontan-OP) geplant worden war. Es zeigte sich eine Stenose im Bereich der cavo-pulmonalen Anastomose mit venösem Abfluss über paravertebrale Kollateralen und eine erhaltene antegrade Perfusion über den Pulmonalarterienstamm, die gemeinsam zu einer massiv erweiterten oberen Hohlvene mit arteriellem Flussprofil und deutlichem Schwirren in der Vena jugularis interna führten (Abb. 2). Ein direkt nach der Herzkatheteruntersuchung durchgeführtes CT zeigte einen Hydrozephalus mit mässig erweiterten inneren und äußeren Liquorräumen (Abb. 3). Aufgrund eines Herzschrittmachers bei komplettem AV-Block war eine kernspintomographische Untersuchung nicht möglich. Bei der Patienten wurde 5 Tage nach dieser Diagnostik die Stenose im Bereich der Glenn-Anastomose erfolgreich reseziert und die Komplettierung der totalen cavo-pulmonalen Anastomose im Sinne einer modifizierten Fontan-Operation problemlos durchgeführt. Dopplersonographisch zeigte sich jetzt ein normales Flussprofil in der Vena cava superior und den Halsvenen.

Diskussion

Mehrere Einzelfallberichte beschreiben einen Hydrozephalus bei Obstruktion der oberen Hohlvene nach kardialen Häman-



Abb. 3: Kraniales CT im Alter von 23 Monaten mit mäßig erweiterten inneren und äußeren Liquorräumen. Die Untersuchung wurde direkt im Anschluss an die Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, so dass die Gefäße aufgrund des Kontrastmittels hervorgehoben dargestellt werden

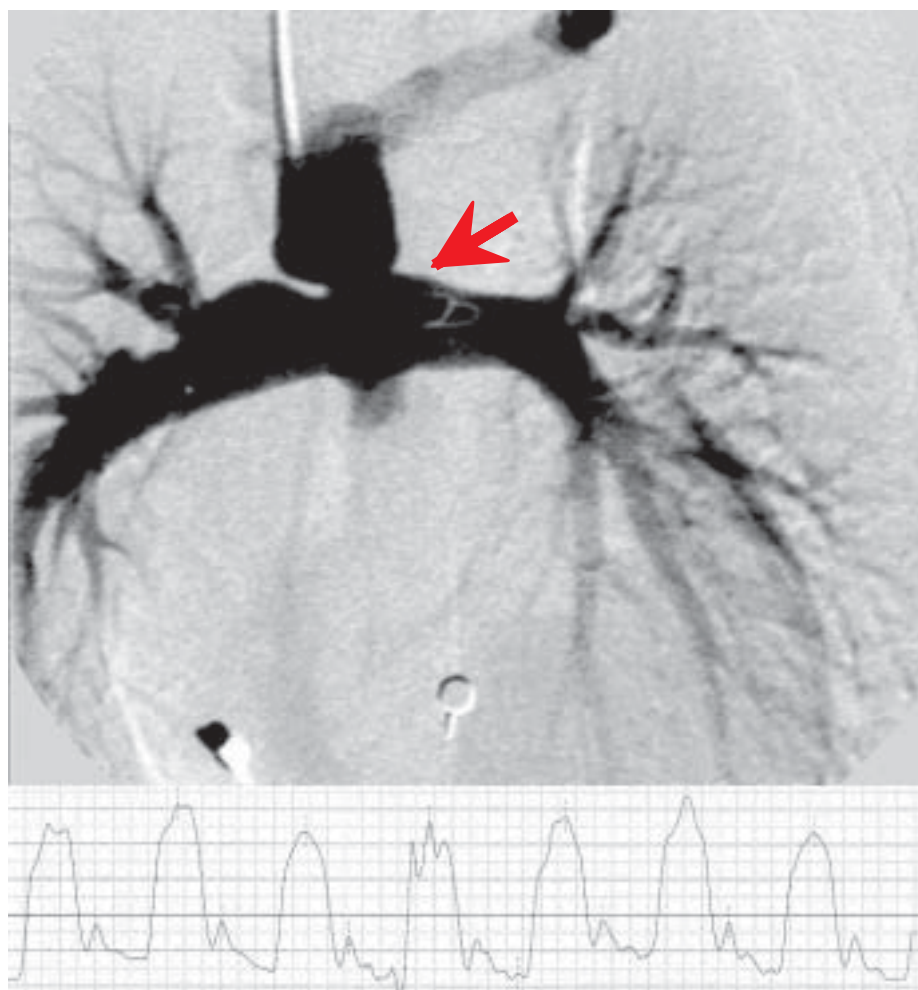


Abb. 2: Herzkatheteruntersuchung im Alter von 23 Monaten: Digitale Subtraktionsangiographie nach Injektion in die deutlich erweiterte obere Hohlvene mit Darstellung einer Stenose im Bereich der cavo-pulmonalen Anastomose (Pfeil) und der Einmündung der nicht ligierten Arteria pulmonalis. Unten ist die Druckkurve der Vena cava superior mit arteriellem Flussprofil (Blutdrücke systolisch 31 mm Hg, diastolisch 10, Mitteldruck 20) abgebildet

gioendotheliom (9), nach Glenn-Operation (12) und nach Vorhofumkehr bei Transposition der großen Gefäße (13). Ähnliche Verläufe bei venöser Einflusstauung sind auch von Patienten mit Achondroplasie (11) oder Thrombose der oberen Hohlvene (6) bekannt. Funktionelle Obstruktionen durch arterio-venöse Malformationen sind ebenso veröffentlicht (5). Die Patienten sind bei Entwicklung des Hydrozephalus in der Regel jünger als 18 Monate. Verschiedene tierexperimentelle Ansätze zur Untersuchung eines Hydrozephalus bei venöser Obstruktion lassen keine eindeutige Ätiologie erkennen [ausführlich dargestellt bei Kollar et al. und Andeweg (2,9)]. Als wahrscheinlichste Ursache wird ein Hydrozephalus malresorptivus aufgrund des verminderten hydrostatischen Druckgradienten im Liquor zwischen Arachnoidalzotten und venösen Abstromgefäßen postuliert (1,7,8). Die klinische Symptomatik ist in den meisten Fällen mild und eine Shuntanlage nur in Ausnahmefällen nötig (1).

Eine begrenzter arterieller Zufluss in eine partielle cavo-pulmonale Anastomose – und damit in ein venöses Stromgebiet – wird zum Teil bewusst angestrebt, um die Lungenperfusion und dadurch die arterielle Sauerstoffsättigung der Patienten zu verbessern (3). Es bleibt spekulativ, ob ein abnormer pulsatile Fluss in der oberen Hohlvene wie im vorliegenden Fall einen zusätzlichen Einfluss auf die Entwicklung eines Hydrozephalus malresorptivus hat.

Schlussfolgerung

Diese Kasuistik mit Hydrozephalus communicans bei venöser Einflusstauung nach kardialen Eingriff wird vorgestellt,

um an diese seltene Ursache eines Makro- und Hydrozephalus im frühen Kindesalter zu erinnern. Eine exakte Anamnese mit Erhebung der Kopfumfangsperzentilen sollte in der Regel deutliche Hinweise auf die Ursache geben. Als weitere diagnostische Maßnahmen sind neben der klinischen Untersuchung der Halsvenen dopplersonographische Untersuchungen der intrakraniellen und zervikalen Gefäße und ggf. invasive Diagnostik mittels Angiographie geeignet, um die Diagnose zu sichern. Eine zerebrale Bildgebung mittels CT oder MRT ist bei entsprechendem Befund ebenfalls indiziert.

Literatur

1. Aicardi J (1998) Diseases of the nervous system in childhood. 2. Edition. Mac Keith Press, London
2. Andeweg J (1991) Concepts of cerebral venous drainage and the aetiology of hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54: 830-831
3. Borini I, Marasini M, Dalmonte P et al. (1997) Bidirectional cavo-pulmonary anastomosis with an additional flow source to the lungs: clinical experience in 21 cases. Cardiovasc Surg 5: 588-592
4. Brandt I, Reinken L (1988) Die Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Kinder in den ersten 16 Lebensjahren: Longitudinale Entwicklungsstudie Bonn-Dortmund. Klin Pädiatr 200: 451-456
5. Cronqvist S, Granholm L, Lundstrom NR (1972) Hydrocephalus and congestive heart failure caused by intracranial arteriovenous malformations in infants. J Neurosurg 36: 249-254
6. Haar FL, Miller CA (1973) Hydrocephalus resulting from superior vena cava thrombosis in an infant. Case report. J Neurosurg 42: 597-601
7. Johnston I (1973) Reduced C.S.F. absorption syndrome. Reappraisal of benign intracranial hypertension and related conditions. Lancet 2: 418-421

8. Johnston I, Teo C (2000) Disorders of CSF hydrodynamics. Childs Nerv Syst 16: 776-799
9. Kollar CD, Johnston IH, Sholler GF (2001) Communicating hydrocephalus secondary to a cardiac tumour compressing the superior vena cava. Childs Nerv Syst 17: 117-120
10. Lentze M, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (2001) Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer, Berlin
11. Lundar T, Bakke SJ, Nornes H (1990) Hydrocephalus in an achondroplastic child treated by venous decompression at the jugular foramen. Case report. J Neurosurg 73: 138-140
12. Rosman NP, Shands KN (1978) Hydrocephalus caused by increased intracranial venous pressure: a clinicopathological study. Ann Neurol 3: 445-450
13. Sweeney MF, Bell WE, Doty DB, Schieken RM (1982) Communicating hydrocephalus secondary to venous complications following intraatrial baffle operation (mustard procedure) for d-transposition of the great arteries. Pediatr Cardiol 3: 237-240

Neuropaediatric 2: 72-74 (2003)

Dr. med. Christian von Schnakenburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Mathildenstrasse 1
79106 Freiburg i.Br.
Schnakenburg@kikli.ukl.uni-
freiburg.de

Stellenangebote

Neuropädiater

**In leitender Stellung gesucht
Hamburg
Institut für Neuropädiatrie**

Überregionale Ausrichtung,
KV-Ermächtigung seit 20 Jahren
Schwerpunkt: Epilepsien, ADHS, Cephalgien
Überdurchschnittliche Bezahlung und mittelfristige
Übernahme des Instituts möglich.
Zuschriften unter Chiffre-Nr. 66300018 Neuropädiatrie 04/03 an
den Verlag.

Nutzen auch Sie unseren Stellenmarkt

zum Preis von **EUR 1,60 je mm**
bei einer **Spaltenbreite von 90 mm**

Telefonische Auskünfte erhalten Sie unter

04 51/70 31-2 43

Wissenschaftspreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. / Desitin – Jungforscherpreis 2004

1. Ziel des Wissenschaftspreises ist die Förderung von Forschungsprojekten der Jungforscher auf dem Gebiet Neuropädiatrie, die einen unmittelbaren Bezug zu klinischen Problemen aufweisen.
Förderer ist ausschließlich die Firma
Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg.
2. **Bewerbungsberechtigt** ist jede/jeder Ärztin/Arzt, wobei die Forschungsarbeit auch im Ausland abgeschlossen sein kann. Bei den Bewerbern/Bewerberinnen muss zumindest ein/e Co-Autor/in Junior-Mitglied/Mitglied der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. sein. Der/Die Bewerber/Bewerberin darf zum Zeitpunkt der Eingabe nicht älter als 35 Jahre alt sein.
3. **Über die Vergabe** des Preises entscheidet ein Gutachtergremium.
4. Das **Gutachtergremium** besteht aus der Präsidentin (PD Dr. Maja Steinlin), dem Vizepräsidenten (Prof. Dr. Dieter Wenzel, Erlangen) und dem Alt-Präsidenten (Dr. Günther Bernert) der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V., Prof. Dr. Sylvia Stöckler-Ipsiroglu (Wien), Prof. Dr. Eugen Boltshauser (Zürich) und Prof. Dr. Christoph Hübner (Berlin) als stimmberechtigten Mitgliedern.
Daneben nimmt an der Beratung ein Mitarbeiter des Unternehmens Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg, als beratendes Mitglied teil.
Für die Vergabe genügt die einfache Stimmenmehrheit. Bei keiner einfachen Stimmenmehrheit trifft der Präsident die Letztentscheidung.
Ein Mitglied des Gutachtergremiums wirkt bei der Vergabe des Preises nicht mit, wenn eine Arbeit aus seiner eigenen Klinik stammt.
Der Präsident der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. für 2004 fungiert dabei - unabhängig davon, ob er stimmberechtigtes Mitglied des Gutachtergremiums ist - als Koordinator.
5. Der **Wissenschaftspreis** besteht aus einer Urkunde der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. und einem Geldpreis von EUR 5.000,- (in Worten: Fünftausend) und prämiert Arbeiten zur oben genannten Thematik. Der Preis kann nicht geteilt werden.
6. Bewerber reichen 7 Exemplare des Manuskriptes ihrer Arbeit oder 7 Sonderdrucke ihrer bereits publizierten Arbeit in deutscher oder englischer Sprache mit Lebenslauf, wissenschaftlichem Werdegang und Publikationsverzeichnis bis zum **15. September 2003** bei der Präsidentin der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V., Frau Dr. Maja Steinlin, Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik Inselspital, CH-3010 Bern, ein (Auskunft: Email: Maja.steinlin@insel.ch, Internet: www.neuropaediatrie.com).
Antragsfähig sind Arbeiten, die in den letzten drei Jahren in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlicht wurden oder zum Zeitpunkt der Einreichung zur Veröffentlichung angenommen sind.
Jeder/Jede Bewerber/Bewerberin darf nur eine Arbeit einreichen.
7. Die **Nutzungsrechte** bleiben ausschließlich beim Autor.
8. Die **Entscheidung** des Gutachtergremiums über den/die Preisträger/in erfolgt zeitnah, spätestens binnen 4 Monaten nach Ende der Einreichungsfrist.
9. Die **Urkunde** und der Preis werden anlässlich der Eröffnung der 30. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. in Wien durch den Tagungspräsidenten und einem Mitarbeiter des Unternehmens Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg verliehen. Ein Vortrag der Preisträgerin/des Preisträgers über die Inhalte ihrer/seiner prämierten Arbeit ist dafür notwendige Voraussetzung.
10. Bei **Fehlen** geeigneter Kandidaten oder Ausfall der Preisträgerin/des Preisträgers für den Preisvortrag kann die Preisvergabe ausgesetzt werden.
11. Der **Wissenschaftspreis** wird jährlich ausgeschrieben.
12. Der **Rechtsweg** ist ausgeschlossen.

Kongresse

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
Goßlarstr. 30, D-12161 Berlin
Tel.: ++4930859962-0
Web site: www.ctw-congress.de/liga

26.04.2003

Kassel

1. Kasseler Neuropädiatrie-Symposium

Auskunft: PD Dr. B. Wilken
Tel. 0561 /9803096
email: spz@klinikum-kassel.de

07. -10.05.2003

Gargnano / Gardasee

15. Praxisseminar über Epilepsie

Auskunft: Stiftung Michael Hamburg
Fax: 040 / 5381559
email: StiftungMichael@t-online.de
Web site: www.StiftungMichael.de

29.05.-01.06.2003

Bielefeld

14th International Bethel-Cleveland Clinic Epilepsy Symposium

Prof. Dr. B. Pohlmann-Eden,
Prof. Dr. P. Wolf, Dr. I. Tuxhorn
Auskunft: Dr. Ingrid Tuxhorn
email: tux@mara.de oder
BCS2003@mara.de
Web site: www.mara.de

13. - 15.06.2003

Berlin-Spandau

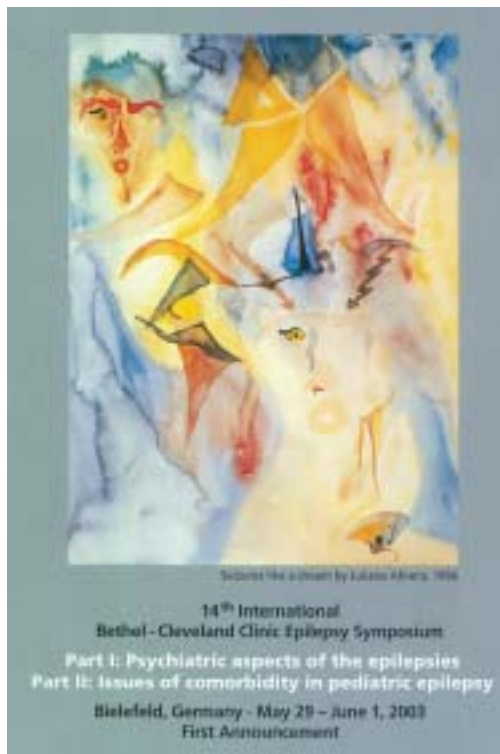
14. Symposion der AG Klinische Genetik in der Pädiatrie

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

PD 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

Web site: www.dgn2003.de

11.-14.09.2003

Bonn

99. Jahrestagung der DGKJ

Leitung: Prof. Dr. med. M Lentze
Auskunft: Dr. Söhnke Dammann
Tel. 0228 / 2873333
email: kongress2003@uni-bonn.de

16.-18.09.2003

Hannover

16. Kongress des Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkrankheiten e.V.

Auskunft: Prof. Dr. R. Dengler
Web site: www.mh-hannover.de/
kliniken/neurologie/dgm2003/

08.-12.10.2003

Freiburg

48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung

Auskunft: Prof. Dr. C. H. Lücking
email: luecking@nz.ukl.uni-freiburg.de

23.- 26.10.2003

Taormina/Sizilien

5th Congress of the European Paediatric Neurology Society EPNS

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

25.-27.03.2004

Bern

30. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Auskunft: PD Dr. Maja Steinlin
email: marianne.probst@insel.ch
Kongressorganisation: BBS Congress GmbH Bern
email: bbscongress@swissonline.ch

14.09.-17.09.2005

Göteborg / Schweden

6th Congress of the European Paediatric Neurology Society EPNS

Wissenschaftspreis / Desitin – Jungforscherpreis 2003 verliehen

Im Rahmen der 29. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Wien wurde der mit 5.000 Euro dotierte Wissenschaftspreis / Desitin – Jungforscherpreis 2003 am 13. Februar 2003 an Herrn Dr. Martin Staudt, Abteilung für

Entwicklungsneurologie, Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen für seine Arbeit „Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. Brain 125: 2222-37 (2002) verliehen.



Verleihung des Wissenschaftspreises 2003 (von links nach rechts: Dr. Andreas Thanhäuser, Desitin Arzneimittel Hamburg und der Preisträger: Dr. Martin Staudt, Tübingen)

Die bisherigen Preisträger:

- 2001 Dr. med. Jörg Klepper, Universitätsklinik Essen: *Autosomal dominant transmission of GLUT1-deficiency*
- 2002 Dr. med. Stefan Kölker, Universitätskinderklinik Heidelberg: *Potentiation of 3-hydroxyglutarate neurotoxicity following induction of astrocytic iNOS in neonatal rat hippocampal cultures*
- 2003 Dr. med. Martin Jakob Staudt, Universitätskinderklinik Tübingen: *Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis. A TMS and fMRI study*

Vorschau für das Heft 3/2003

● **Habilitation**

Priv. Doz. Dr. F.A.M. Baumeister, München
Metabolisches Gewebs-Monitoring mit der subkutanen Mikrodialyse in der Neonatologie

● **Originalien / Übersichten**

Priv. Doz. Dr. B. Schmitt, Zürich
Neugeborenenkrämpfe - Update

Priv. Doz. Dr. P. Zwirner, Dr. N. Meßfeldt, Datteln
Hörscreening bei Neugeborenen und Risikokindern

Dr. O. Debus, Münster
Myelitis transversa im Kindesalter

● **Anzeigeschluss: 30.05.2003**

Änderungen vorbehalten

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: neuropaediatrie@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.