

# NEUROPÄDIATRIE

## in Klinik und Praxis

**03**  
2003

Herausgeber: F. Aksu, Datteln



### Editorial

Schwerpunkt Neuropädiatrie



### Habilitation

Subkutane Mikrodialyse in der Neonatologie



### Originalien / Übersichten

Neugeborenenkrämpfe - Update  
Hörscreening bei Neugeborenen  
Myelitis transversa



### Mitteilungen

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



# NEUROPÄDIATRIE

## in Klinik und Praxis

Heft 3/2003

### Inhalt · Contents



PD Dr. F.A.M. Baumeister wurde am 16.05.2001 an der Technischen Universität München für das Fach Kinderheilkunde habilitiert.



Gesellschaft für Neuropädiatrie

Im Rahmen der neuen (Muster-) Weiterbildungsordnung wurde im Mai 2003 die Schwerpunktbezeichnung Neuropädiatrie eingeführt.

**Titelbild:** Myelitis transversa: Spinales MRT am 4. Erkrankungstag mit Auftreibungen und Signalanhebungen im Bereich des Zervikothorakmarkes: O. Debus et al., 2003

	<b>Editorial · Editorial</b>	
	<b>Schwerpunkt Neuropädiatrie</b>	
	F. Aksu .....	84
	<b>Habilitation · Habilitation</b>	
	<b>Metabolisches Gewebs-Monitoring mit der subkutanen Mikrodialyse in der Neonatologie</b> Metabolic tissue-monitoring with subcutaneous microdialysis in neonatology	
	F. A. M. Baumeister .....	86
	<b>Originalien/Übersichten · Original/Review articles</b>	
	<b>Neugeborenenkrämpfe - Update</b> Neonatal seizures – update	
	B. Schmitt .....	96
	<b>Hörscreening bei Neugeborenen und Risikokindern</b> Hearing screening of newborns and high risk neonates	
	P. Zwirner, N. Mißfeldt .....	104
	<b>Myelitis transversa im Kindes- und Jugendalter</b> Acute transverse myelitis in childhood	
	O. Debus, P. Schlegel, B. Fiedler, G. Kurlemann .....	112
	<b>Mitteilungen · Communications</b>	
	● Forschung · Research .....	121
	Wissenschaftspreis / Desitin-Jungforscherpreis 2004	
	● Personalien · Personal data .....	121
	● Verbände · Society .....	121
	● Industrie · Industry .....	122
	● Kongresse · Congress announcements .....	123
	Vorschau · Preview .....	123

**Impressum**

Herausgeber: F. Aksu, Datteln

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

Wissenschaftlicher Beirat:  
H. Bode, Ulm · C. G. Bönnemann, Philadelphia · U. Brandl, Jena · H.-J. Christen, Hannover · G. F. Hoffmann, Heidelberg · D. Karch, Maulbronn · A. Kohlschütter, Hamburg · R. Korinthenberg, Freiburg · E. Mayatepek, Heidelberg · P. Meinecke, Hamburg · B. Neubauer, Gießen · Barbara Plecko, Graz · B. Schmitt, Zürich · N. Sørensen, Würzburg · M. Spranger, Bremen · Maja Steinlin, Bern · Sylvia Stockler-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  
Anschrift der Redaktion: Redaktion Neuropädiatrie, Vestische Kinderklinik Datteln, Postfach 1351, D-45704 Datteln, Telefon 02363/975 230, Fax 02363/975 393, E-mail: neuropaediatrie@schmidt-roemhild.de

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

Erscheinungsweise: 4x jährlich Januar, April, Juli, Oktober

Bezugsmöglichkeiten: Einzelheft € 9,- zzgl. Versandkosten; Jahresabonnement € 34,- zzgl. Versandkosten (€ 3,- Inland, € 6,50 Ausland)

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

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

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

ISSN 1619-3873

# Schwerpunkt Neuropädiatrie



Nach jahrelanger Vorbereitung hat der Deutsche Ärztetag in Köln am 22. Mai 2003 mit überwältigender Mehrheit die Novellierung der (Muster-) Weiterbildungsordnung (MWBO) beschlossen. Dabei wurde dem während seiner Präsidentschaft von Herrn Prof. Dr. med. Dietz Rating (Heidelberg) im Jahre 1994 gestellten Antrag auf Schwerpunkt Neuropädiatrie entsprochen. Es war ein großer Verdienst von Herrn Prof. Dr. med. Thomas Voit (Essen) als Sekretär der Gesellschaft für Neuropädiatrie, diese in ihren Angelegenheiten vor Weiterbildungsgremien der Bundesärztekammer seit Jahren mit Ausdauer und Kompetenz zu vertreten. Es ist ihm dabei gelungen, die Gremien von der besonderen Bedeutung der Neuropädiatrie innerhalb des Gebietes Kinder- und Jugendmedizin zu überzeugen. Deshalb gilt der besondere Dank der Schriftleitung Herrn Professor Voit für seinen langjährigen persönlichen Einsatz und seine stetig gewissenhafte Mitarbeit bei der Verwirklichung des Schwerpunktes Neuropädiatrie.

Die neue MWBO (siehe auch <http://www.baek.de> und [www.aerzteblatt.de/plus2203](http://www.aerzteblatt.de/plus2203)) gliedert sich in drei Abschnitte: *Abschnitt A*, der sog. Paragraphenteil, enthält die allgemeinen rechtlichen Bestimmungen. *Abschnitt B* beschreibt die einzelnen Gebiete und ihre Bezeichnungen sowie die strukturellen und inhaltlichen Voraussetzungen zum Erwerb von Facharzt- und Schwerpunktbezeichnungen. *Abschnitt C* regelt den Erwerb von Zusatzweiterbildungen.

Die Spezialisierung der Ärztinnen/Ärzte nach dem Medizinstudium erfolgt demnach im Rahmen einer mehrjährigen Berufstätigkeit unter Anleitung von Ärztinnen und Ärzten, die zur Weiterbildung be-

fugt sind. Nach Abschluss einer Prüfung sind die Ärztinnen/Ärzte dann berechtigt, besondere Bezeichnungen wie Fachärztin/Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Hautarzt oder Augenheilkunde zu führen.

Wesentliche Neuerung ist dabei die Differenzierung zwischen Gebietsdefinitionen und Kompetenzen, die innerhalb der Gebietsgrenzen durch Weiterbildung zu erwerben sind. Da der Ärztetag es für nicht realistisch hält, dass sämtliche Inhalte eines Gebietes in einer 5- bis 6-jährigen Weiterbildung vermittelt werden können, wird sich die Weiterbildung zum Facharzt in Zukunft auf die wesentlichen Kernelemente eines Gebietes beschränken.

Der erfolgreiche Abschluss der Weiterbildung führt somit zur Facharztbezeichnung in einem Gebiet, zur Schwerpunktbezeichnung im Schwerpunkt eines Gebietes oder zur Zusatzbezeichnung.

Innerhalb des Gebietes Kinder- und Jugendmedizin sind vier Schwerpunkte (Neuropädiatrie, Hämatologie/Onkologie, Neonatologie und Kardiologie) vorhanden. Erst nach einem erfolgreichen Abschluss der Weiterbildung zum/zur Facharzt/Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin (60 Monate) kann mit der Weiterbildung zum Schwerpunkt Neuropädiatrie begonnen werden. Ihre wesentlichen Bestimmungen sind nachfolgend ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgeführt:

## Schwerpunkt Neuropädiatrie

### 1. Weiterbildungsziel

Ziel der Weiterbildung ist aufbauend auf der Facharztweiterbildung die Erlangung der Schwerpunktkompetenz Neuropädiatrie nach Ableistung der vorgeschriebenen Weiterbildungszeiten und Weiterbildungsinhalte.

### 2. Weiterbildungszeit

36 Monate bei einem Weiterbildungsbelegten an einer Weiterbildungsstätte gemäß § 5 Abs. 1 Satz 1, davon können bis zu

- ▶ 12 Monate aus der Facharztweiterbildung angerechnet werden
- ▶ 18 Monate im ambulanten Bereich abgeleistet werden

### 3. Weiterbildungsinhalt

Erwerb von Kenntnissen, Erfahrungen und Fertigkeiten in

- ▶ der Vorbeugung, Erkennung, konservativen Behandlung und Rehabilitation von Störungen und Erkrankungen ein-

schließlich Neoplasien des zentralen, peripheren und vegetativen Nervensystems und der Muskulatur

- ▶ der Erkennung angeborener Fehlbildungen des zentralen Nervensystems, der Störungen der Motorik und der Sinnesfunktionen sowie assoziierter Erkrankungen
- ▶ der Erkennung und Behandlung entzündlicher, traumatischer und toxischer Erkrankungen und Schäden des Nervensystems und ihrer Folgen
- ▶ der Behandlung zerebraler Anfälle und Epilepsien
- ▶ neuromuskulären Erkrankungen
- ▶ vasculären Erkrankungen des zentralen Nervensystems und der Muskulatur
- ▶ neurometabolischen, -degenerativen und -genetischen Erkrankungen
- ▶ der Behandlung von Zerebralpareesen
- ▶ Stadieneinteilung und Verlauf der intrakraniellen Drucksteigerung und des zerebralen Komas sowie der Hirntoddiagnostik
- ▶ der Beurteilung mentaler, motorischer, sprachlicher und psychischer Entwicklungsstörungen
- ▶ der Indikationsstellung zur neuroradiologischen Untersuchung des Nervensystems und der Muskulatur
- ▶ der Erstellung von Therapie-, Rehabilitations- und Förderplänen und deren Koordination, z.B. im medizinisch-funktionstherapeutischen, psychologisch-pädagogischen und sozialen Bereich
- ▶ der Bewertung der Anwendung von rehabilitationsverfahren, Bewegungstherapien, krankengymnastischen Verfahren, Logopädie, Ergotherapie, Sozialmaßnahmen und neuropsychologischem Training

### Definierte Untersuchungs- und Behandlungsverfahren:

- ▶ Elektroenzephalogramm, Polygraphie und elektrophysiologische Untersuchungen, z.B. Elektromyographie, Elektroneurographie, visuell, somatosensibel, motorisch und akustisch evozierte Potentiale
  - ▶ Ultraschalluntersuchungen des zentralen Nervensystems und der Muskulatur
- Der Beschluss des Deutschen Ärztetages wird jetzt den Landesärztekammern zugeleitet, die ihn beraten und umsetzen müssen.

Fuat Aksu

# Metabolisches Gewebs-Monitoring mit der subkutanen Mikrodialyse in der Neonatologie

F. A. M. BAUMEISTER

Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Krankenhaus München Schwabing

*Priv.-Doz. Dr. med. Friedrich A.M. Baumeister wurde am 16. Mai 2001 an der Technischen Universität München für das Fach Kinderheilkunde habilitiert. Während seines Medizinstudiums an der Ludwig Maximilians Universität (LMU) München wurde er als Stipendiat von der Studienstiftung des Deutschen Volkes gefördert. Er promovierte 1991 an LMU München über die Sulfatierung des Thyreoglobulins. 1991 begann er seine Weiterbildung als wissenschaftlicher Mitarbeiter der Kinderklinik des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals der LMU München. In dieser Zeit erwarb er die Fachkunde Rettungsdienst und war als Kindernotarzt tätig, erhielt die Ausbildung zum Diabetologen (DDG), wurde 1998 als Facharzt für Kinderheilkunde und 2000 als Neonatologe anerkannt. Seit 1999 arbeitet Dr. Baumeister in der Neuropädiatrie der Kinderklinik der Technischen Universität München, Kinderklinik Schwabing. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte sind die neonatalen Hirnschäden, insbesondere der posthämorrhagische Hydrozephalus, das bio-chemische Monitoring mit der Mikrodialyse sowie die Ernährungstherapie, insbesondere die ketogene Diät zur Behandlung neurometabolischer Erkrankungen und pharmakoresistenter Epilepsien.*

## Zusammenfassung

Die Mikrodialyse (MD) ist eine Sammelmethode. Sie ermöglicht die kontinuierliche Bestimmung niedermolekularer Substanzen im Extrazellularraum eines Gewebes.

Auf Grund des geringen Blutvolumens ist der iatrogene Blutverlust kranker Neugeborener insbesondere Frühgeborener von großer klinischer Relevanz. Blutsparende diagnostische Methoden wie die MD sind daher für die Neonatologie von besonderer Attraktivität.

In der vorliegenden Arbeit wurde die klinische Eignung der subkutanen Mikro-

dialyse (sc MD) für ein metabolisches Langzeit Monitoring in der Neonatologie untersucht.

Durch methodische Adaptationen war die sc MD auch bei kleinen Frühgeborenen (<1000g) möglich. Bei Langzeitanwendung (bis 16 Tage) traten keine relevanten Nebenwirkungen auf. Exemplarisch wurde für Glukose und Laktat demonstriert, dass sich mit der sc MD die Dynamik des Gewebsstoffwechsels darstellen lässt. Obwohl sich mittels sc MD die Veränderungen der interstitiellen Laktatkonzentration bestimmen lassen, ist die sc MD für ein indirektes Monitoring des Plasma-Laktats ungeeignet. Es fand sich zwar eine signifikante Korrelation ( $r=0,96$ ) zwischen Plasma- und Dialysat-Laktat-Konzentrationen, der Dialysat/Plasma-Quotienten besaß jedoch eine hohe Variabilität. Die sc MD eignet sich für ein Glukose-Monitoring insbesondere bei Hyper- oder Hypoglykämien. Sie ermöglicht die Erfassung asymptomatischer Hypoglykämien sowie eine Reduktion von negativen Blutzuckertests (Blutentnahmen). Für ein indirektes Monitoring der Blutkonzentrationen mit der sc MD eignen sich im Besonderen Substanzen, die im Gewebe nicht metabolisiert werden. Dies wurde am Harnstoff dargestellt.

Die sc MD gestattet ohne Blutentnahmen die kontinuierliche Untersuchung metabolischer Veränderungen im Gewebe und ermöglicht eine Reduktion des iatrogenen Blutverlusts und der damit verbundenen Traumatisierungen.

## Schlüsselwörter

Mikrodialyse, subkutan, Stoffwechsel, Monitoring

## Metabolic tissue-monitoring with subcutaneous microdialysis in neonatology

## Summary

Microdialysis (MD) is a sampling method, a new approach for continuous monitoring of small molecules in the extracellular space. Because of their small blood volume the blood loss from diagnostic sampling in ill neonates, especially very low birth weight infants is of great importance. MD is a promising approach to reduce diagnostic blood loss and painful stress associated with blood sampling.

The objective of this study was to evaluate the practicability and suitability of subcutaneous microdialysis (sc MD) for long-term metabolic monitoring in neonatal intensive care. Modifications of the method permitted the application of sc MD in extremely low-birth-weight infants (< 1000 g; ELBW). For glucose and lactate it could be demonstrated that monitoring of the metabolical changes in the subcutaneous tissue is possible by MD. While on-line sampling and continuous monitoring of the extracellular lactate was possible, the sc MD did not allow accurate estimation of the plasma lactate concentration. The dialysate lactate concentration was significantly correlated with the plasma lactate concentration ( $r = 0,96$ ). However the dialysate/plasma lactate ratio possessed a great variability.

Sc MD is well-suited for long-term glucose-monitoring, especially for hyper- or hypoglycemia. Sc MD allowed the detection of asymptomatic hypoglycemia. As demonstrated for urea, substances not metabolized in the subcutaneous tissue are the best for accurate estimation of the plasma values.

Sc MD can be used for long-term metabolic monitoring in neonates and permits the reduction of diagnostic blood loss and painful stress resulting from diagnostic blood sampling.

**Keywords**

microdialysis, subcutaneous, metabolism, monitoring

**Einleitung**

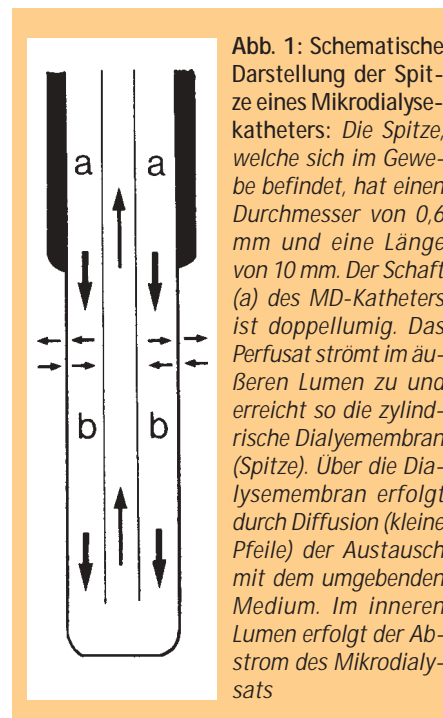
Die Mikrodialyse (MD) ist eine Sammelmethode. Sie ermöglicht die kontinuierliche Bestimmung niedermolekularer Substanzen im Extracellularraum von nahezu jedem Gewebe. (9, 15, 22). Die MD beruht auf dem Prinzip der künstlichen Kapillare (Abb. 1). Mittels eines fortlaufend perfundierten, miniaturisierten MD-Katheters werden winzige Mengen (pmol-Bereich) der niedermolekularen Substanzen aus dem Interstitium eines Gewebes herausdialysiert. Die Analyse des Dialysats erlaubt Rückschlüsse auf die extracellulären Konzentrationen. Mit der Entwicklung standardisierter und für die Anwendung am Menschen CE-certifizierter MD-Katheter und Pumpen wurde im letzten Jahrzehnt die Voraussetzung für die klinische Anwendung der MD geschaffen.

Die subkutane Mikrodialyse (sc MD) ist für die Neonatologie von besonderer Attraktivität, da sie nicht auf Blutentnahmen angewiesen ist und den iatrogenen Blutverlust minimieren kann. In Relation zu ihrem geringen Blutvolumen ist der iatrogene Blutverlust kranker Neugeborener insbesondere der Frühgeborenen erheblich. Frühgeborene unter 1000 g verlieren in den ersten vier Lebenswochen durchschnittlich 85 ml Blut pro kg Körpergewicht bei einem Blutvolumen von 70-100 ml/ kg Körpergewicht (16). Das in der Neugeborenenperiode transfundierte Blutvolumen korreliert signifikant mit der Menge des iatrogenen Blutverlustes (16). Bluttransfusionen sind bei größter Sorgfalt mit Risiken behaftet; z.B.: Infektionen (CMV, Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, Parvovirus B19, etc.), Volumenüberladung, und selten Graft-versus-host-Reaktion. Abgesehen von diesen Risiken und Nebenwirkungen der Bluttransfusionen infolge eines iatrogenen Blutverlusts bedeuten Blutabnahmen für kranke Neugeborene (ca. 5/Kind/Tag) und insbesondere kleine Frühgeborene einen erheblichen Stress (erhöhter Sauerstoffbedarf, Schmerzreaktion) und eine Traumatisierung (Hämatome, Narben, selten Nekrosen und Osteomyelitiden) (16). Durch restriktive Handhabung von Laborkontrollen, Transfusionsrichtlinien, und der Anwendung von Mikro-Assays lässt sich der diagnostische Blutverlust und die Traumatisierung nur bis zu einem gewissen Grad reduzieren. Die MD benötigt für die Probengewinnung keine Blutentnahmen, sie ist daher als blutsparende diagnostische Möglich-

keit mit „minimal Handling“ von besonderer Attraktivität für die Neonatologie.

Drei Veröffentlichungen beschreiben die Anwendung der sc MD bei Neugeborenen (11, 12, 13). Wobei zwei Arbeiten verschiedene Aspekte der gleichen Studie beschreiben (11, 12). Die sc MD wurde bei Neugeborenen bisher herangezogen um den Gewebsstoffwechsel (Glukose, Laktat, Glycerol) bei Neugeborenen in den ersten Lebenstagen (13) oder perioperativ (11, 12) zu untersuchen. Durch die bisher verwendeten MD-Katheter sowie die Wahl der Bauchdecke als Implantationsort war die Anwendung der sc MD eingeschränkt auf Säuglinge > 1500 g.

Zielsetzung dieser Arbeit war es die Methode der sc MD im Sinne einer „minimalst traumatisierenden“ Technik an die Bedingungen der Neonatologie anzupassen und ihre klinische Eignung insbesondere für ein Hypoglykämie-Monitoring zu überprüfen.



**Abb. 1:** Schematische Darstellung der Spitze eines Mikrodialysekatheters: Die Spitze, welche sich im Gewebe befindet, hat einen Durchmesser von 0,6 mm und eine Länge von 10 mm. Der Schaft (a) des MD-Katheters ist doppellumig. Das Perfusat strömt im äußeren Lumen zu und erreicht so die zylindrische Dialysemembran (Spitze). Über die Dialysemembran erfolgt durch Diffusion (kleine Pfeile) der Austausch mit dem umgebenden Medium. Im inneren Lumen erfolgt der Abstrom des Mikrodialysats

**Methodik**

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München vorgelegt und die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkannt. Die ärztliche Indikation zur Blutentnahme wurde durch die Studie nicht beeinflusst.

**Patienten**

Mit Zustimmung beider Eltern wurden 13 Säuglinge (10 Neugeborene) in die Studie aufgenommen. Bei Beginn der MD be-

trug im Median (Streubreite) das Lebensalter 0,7 (0,1-8,4) Wochen, das Gestationsalter 38,7 (30,2-45,6) Wochen und das Körpergewicht 2,8 (0,8-7,0) kg. Zwei Frühgeborene wogen unter 1000 g. Die für die Aufnahme in die Studie entscheidenden Diagnosen waren; rezidivierende Hypoglykämien (n = 3), Small for Gestational Age (n=4), Laktatazidose (n = 2), Zustand nach Asphyxie (n = 2) und Sepsis (n = 2).

**Mikrodialyse-Technik**

Für die Insertion der MD-Katheter wurde eine minimalst traumatisierende Implantationstechnik entwickelt. Beruhend auf dem Prinzip der Seldinger Technik kombiniert mit einer stumpfen Spreitung des Subkutangewebes.

Um die sc MD unabhängig von der Dicke des Subkutangewebes auch bei extrem kleinen Frühgeborenen (ELBW < 1000 g) sicher anwenden zu können wurde die in der Literatur beschriebene Methode (11, 12, 13) modifiziert. Durch die Verwendung eines MD-Katheter (CMA 70) mit einer kürzeren Dialysemembran von 10 mm Länge und 0,6 mm Durchmesser war es möglich, auf den lateralen Oberschenkel als Insertionsstelle auszuweichen und auf die nur wenige mm dicke Bauchdecke (Perforationsgefahr) zu verzichten. Um einen, durch die kürzere Membranlänge bedingten Abfall der Relativen Recovery auszugleichen, wurde eine langsamere Perfusionsrate von 0,3 ul/Minute gewählt. Die Perfusion erfolgte mit physiologischer Kochsalzlösung unter Verwendung einer CMA-106-MD-Pumpe. Der abführende Schenkel des MD-Katheters besitzt eine Halterung für eine Mikroküvette zum Auffangen der Proben. Die Entnahme der Küvette erfolgt ohne Alteration des Patienten.

Die Analyse des Dialysats erfolgte unmittelbar nach Probengewinnung am Bett des Patienten. Der verwendete CMA-600 Microdialysis-Analyser arbeitet enzymatisch und misst photometrisch. Bestimmt wurden Glukose (Glukoseoxidase + Peroxidase), Laktat (Laktatoxidase + Peroxidase) und Harnstoff (Urease + Glutamatdehydrogenase).

**Ergebnisse**

**Zur Methodik**

Die Implantation des sc-MD-Katheters kann mit dem Legen einer intravenösen Kanüle verglichen werden. Besondere Sorgfalt wurde darauf verwendet den MD-Katheter ohne oder höchstens mit einer minimalen Blutung zu legen. Die Dauer der MD betrug im Median (Streubreite) 9 (4-16) Tage. Die subkutanen MD-Kathe-

ter wurden von den Patienten gut toleriert. Sie beeinträchtigten nicht die Spontanmotorik. Zwei sehr lebhaftes Säuglinge zogen sich akzidentell die Katheter. Bei keinem der Patienten kam es durch die sc MD zu einer systemischen oder einer lokalen Infektion. Eine lokale Unverträglichkeitsreaktion wurde nicht beobachtet. Die MD interferierte nicht mit der Pflege der Kinder. Das Wechseln der Mikrovials in der Haltevorrichtung war für die Patienten selbst im Schlaf mit keinerlei Irritation verbunden, da dies ohne Patientenberührung gelang. Kein Patient entwickelte eine Narbe im Bereich der Insertionsstelle.

**Wiederfindungsrate (Relative Recovery) des verwendeten Mikrodialyse-Systems**

MD-Katheter (Diffusionskapazität) und Pumpe (Perfusionsrate) sind auf einander abgestimmt und bilden eine Funktionseinheit, der die Analytik nachgeordnet ist. Für die Beurteilung der gemessenen Mikrodialysat-Konzentrationen ist die Bestimmung der Relativen Recovery des verwendeten MD-Systems Voraussetzung. Die Relative Recovery (%) eines MD-Systems gibt an, wie weit sich die Konzentration im Dialysat der Konzentration im umgebenden Medium des Katheters angeglichen hat (15, 22).

Nach der Entfernung aus dem Patienten standen 11 MD-Katheter für die Bestimmung der Relativen Recovery in vitro zur Verfügung. Sie betrug für Glucose 101 % ± 3 %, Laktat 103 % ± 4 % und Harnstoff 100 % ± 2 %. Für die Bestimmung der Relativen Recovery in vivo wurde Harnstoff als interner Standard verwendet (21). Harnstoff wird im Unterhautfettge-

webe nicht metabolisiert. Des Weiteren befinden sich die Blut- und Gewebkonzentrationen für Harnstoff im Gleichgewicht, so dass sich die Konzentrationen im Interstitium und Serum nahezu angleichen (8). Der Quotient aus Mikrodialysat- und Serumkonzentration von Harnstoff ermöglicht daher die Bestimmung der Relativen Recovery eines MD-Systems in vivo (8, 21).

Es standen 67 Mikrodialysat/Serum Wertepaare von 13 Patienten zur Verfügung. Die Relative Recovery in vivo (Mittelwert ± SD) betrug 93,2 ± 13,3 % (n=67).

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit war die Konstanz der Relativen Recovery in vivo während der Langzeit sc MD. Von neun Patienten standen Dialysat/Serum Paare vom 1. oder 2. sowie vom 8. oder 9. Tag der sc MD zur Verfügung. Die Mittlere (±SD) Relative Recovery in vivo betrug zu Beginn 96,4 % (±12,7 %) und nach einer Woche sc MD 91,1 % (±10,5 %). Der Unterschied zwischen der Relativen Recovery in vivo zu Beginn und nach einer Woche war nicht signifikant (p=0,260; Wilcoxon Test). Bei vier Patienten ergaben sich im Verlauf der sc MD mehrere Dialysat/Serum Paare für die Bestimmung der Relativen Recovery in vivo. Bis zu 16 Tage blieb die relative Recovery in vivo stabil (Abb. 2).

Zusammenfassend besaß die sc MD bei den untersuchten Säuglingen eine hohe Relative Recovery in vivo von über 90 % die über eine Woche bis zu 16 Tage keine signifikante Veränderung aufwies.

**Monitoring des Gewebstoffwechsels**

Auf Grund der hohen relativen Recovery in vitro und in vivo des verwendeten MD-Systems repräsentiert die Mikrodialysat-Konzentration die interstitielle subkutane Gewebkonzentration. Exemplarisch wird der Verlauf der subkutanen Glukosekonzentration bei Insulintherapie (Abb. 3) und akzidenteller Unterbrechung der Glukosezufuhr (Abb. 4) dargestellt.

**Beziehung zwischen Blut und Gewebkonzentrationen**

**Harnstoff**

Für Harnstoff konnten im Rahmen der Studie 67 Mikrodialysat/Serum Paare von 13 Patienten gewonnen werden. Die Konzentrationen des Harnstoffs im Serum lagen zwischen 1,3 und 12 mM. Es bestand eine signifikante Korrelation (r=0,984; p<0,001) zwischen Serum-Harnstoff und Mikrodialysat-Harnstoff Konzentration (Abb. 5). Der Mikrodialysat/Serum Quotient für Harnstoff zeigte eine geringe Variabilität unabhängig von der Serum-Harnstoff-Konzentration (Abb. 8 a). Zwischen der Harnstoff-Serum-Konzentration und der Harnstoff-Dialysat-Konzentration bestand eine geringe jedoch signifikante Differenz (Wilcoxon-Test; p = 0.001). Der Medianwert der Harnstoff-Dialysat-Konzentration (6,0 mM) lag um 0,3 mM unter der medianen Konzentration des Serum-Harnstoffs.

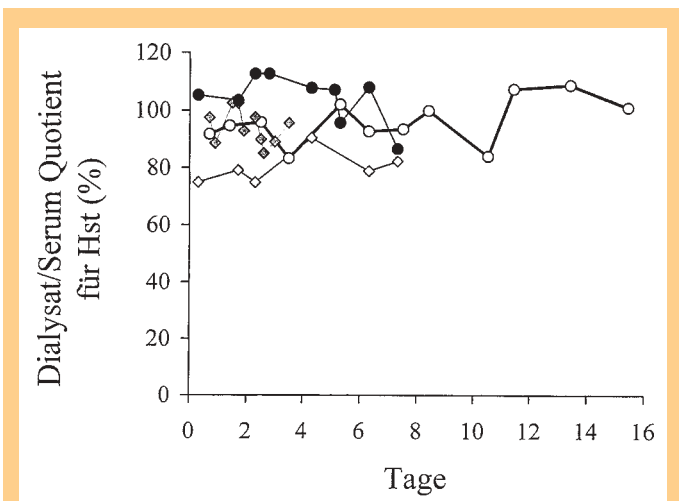


Abb. 2: Relative Recovery in vivo im Verlauf der subkutanen Mikrodialyse: Der Quotient aus Mikrodialysat- und Serum- Konzentration für Harnstoff (%) entspricht der Relativen Recovery in vivo da Harnstoff im subkutanen Gewebe nicht metabolisiert wird. Während der sc MD bleibt die Relative Recovery konstant, bei einem Patienten bis zum 16. Tag

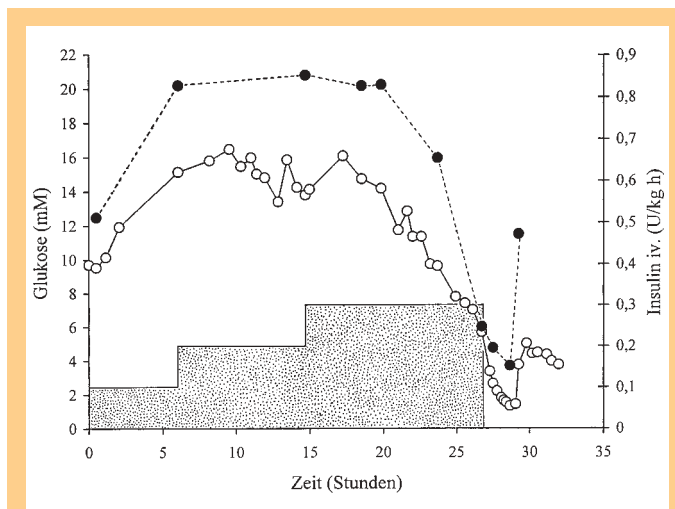
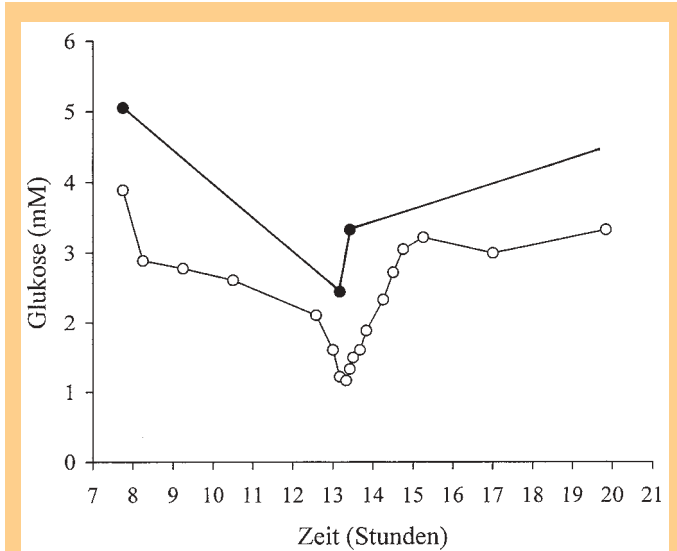
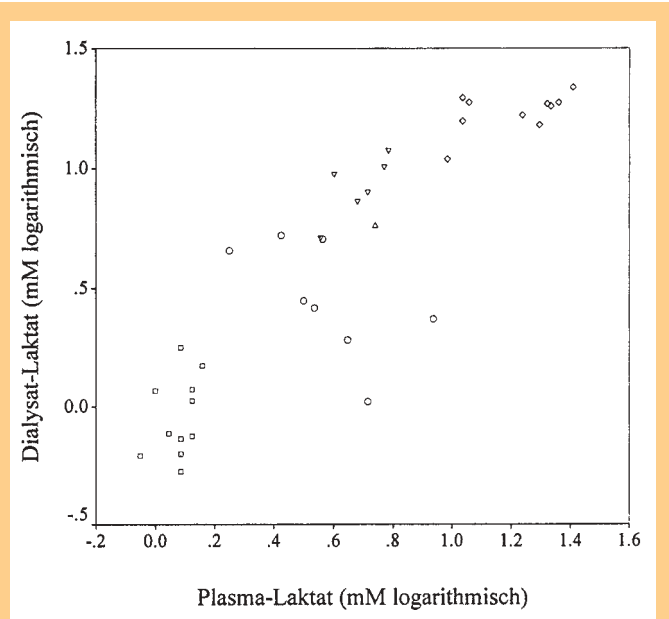


Abb. 3: Subkutane interstitielle Glukosekonzentration bei Insulintherapie einer Hyperglykämie: Ein Reifgeborenes mit consanguinen Eltern erkrankte im Alter von 5 Wochen. Im Rahmen eines fieberhaften Infektes kam es zu einem sepsisartigen Zustand. Neben Hepatosplenomegalie bestand eine hypertrophe Kardiomyopathie. Es kam zu einem Multiorganversagen mit beatmungspflichtiger respiratorischer Insuffizienz, akutem Leberversagen und Niereninsuffizienz. Der Patient verstarb im Alter von sieben Wochen. Trotz intensiver Diagnostik ließ sich weder ein Erreger isolieren noch ein Stoffwechseldedefekt nachweisen. Drei Tage vor seinem Tod entwickelte der Patient eine Hyperglykämie die mit Insulin (schattierte Fläche) behandelt wurde. Die Abbildung zeigt die subkutane Glukosekonzentration (o) sowie die Blutzuckerwerte (•)



**Abb. 4:** Subkutane interstitielle Glukosekonzentration (O) bei akzidenteller Unterbrechung der Glukosezufuhr.: Mit der MD wurde im Alter von 2,6 Wochen bei einem Frühgeborenen aus der 28. Schwangerschaftswoche mit einem Gewicht von 900 g (SGA) ein akuter Abfall der subkutanen Glukose-Konzentration beobachtet. Das Kind war sechs Tage zuvor wegen Malrotation laparotomiert worden. Der orale Nahrungsaufbau gestaltete sich schwierig und eine parenterale Ernährung (Glukose iv.: 8,3 mg/kg Minute) war noch erforderlich. Retrospektiv ergab sich, dass um 12:30 akzidentell die Ernährungsinfusion unterbrochen wurde. Ab 13:00 erfolgte wieder die Zufuhr mit Glukose (9 mg/kg Minute). Im Nadir betrug die Glukosekonzentration im Subkutangewebe 1,2 mM (o) und der Blutzucker 2,4 mM (•). Das Frühgeborene war beatmet und sediert. Ohne ein Monitoring mit sc MD wäre das Ereignis unbemerkt geblieben



**Abb. 6:** Laktat-Konzentration im Dialysat versus Plasma-Laktat. Es besteht eine signifikante Korrelation ( $r = 0,960$ ;  $p < 0,001$ ) zwischen Plasma-Laktat und Mikrodialysat-Laktat

**Laktat**

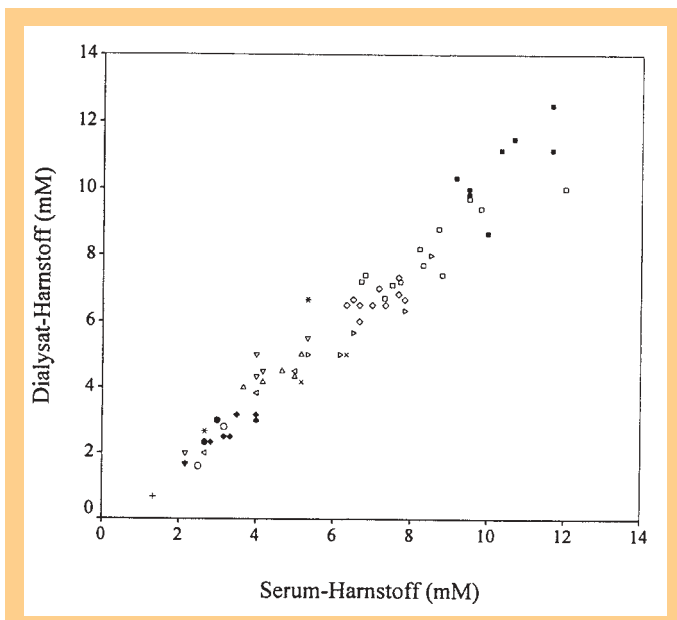
Im Rahmen der Studie erfolgten Laktatbestimmungen im Blut bei 5 Patienten. Insgesamt standen 37 Dialysat/Plasma-Wertepaare zur Verfügung. Die Plasma-Laktat-Konzentration lag zwischen 0,9

(Abb. 6) bestand eine signifikante Korrelation ( $r = 0,960$ ;  $p < 0,001$ ) und kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,91$ ; Wilcoxon-Test). Der Mikrodialysat/Plasma-Quotient für Laktat zeigte hingegen eine große Variabilität (Abb. 8c).

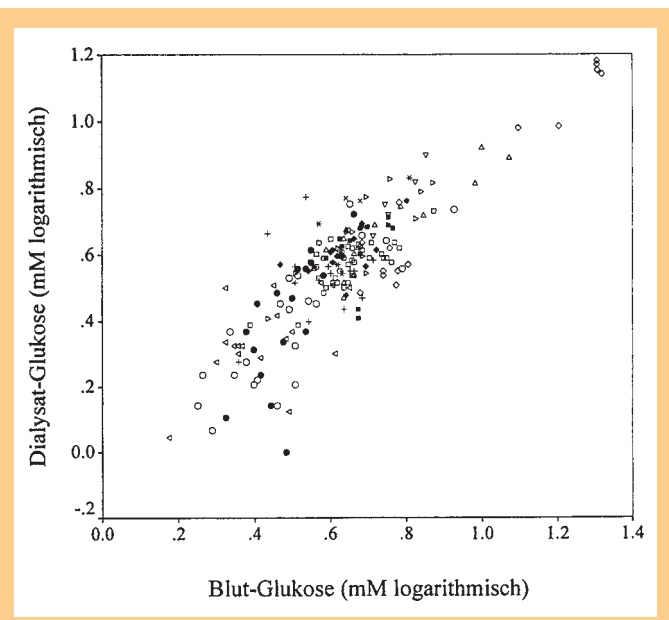
mM und 25,6 mM. Zwischen Plasma-Laktat und Mikrodialysat-Laktat

**Glukose**

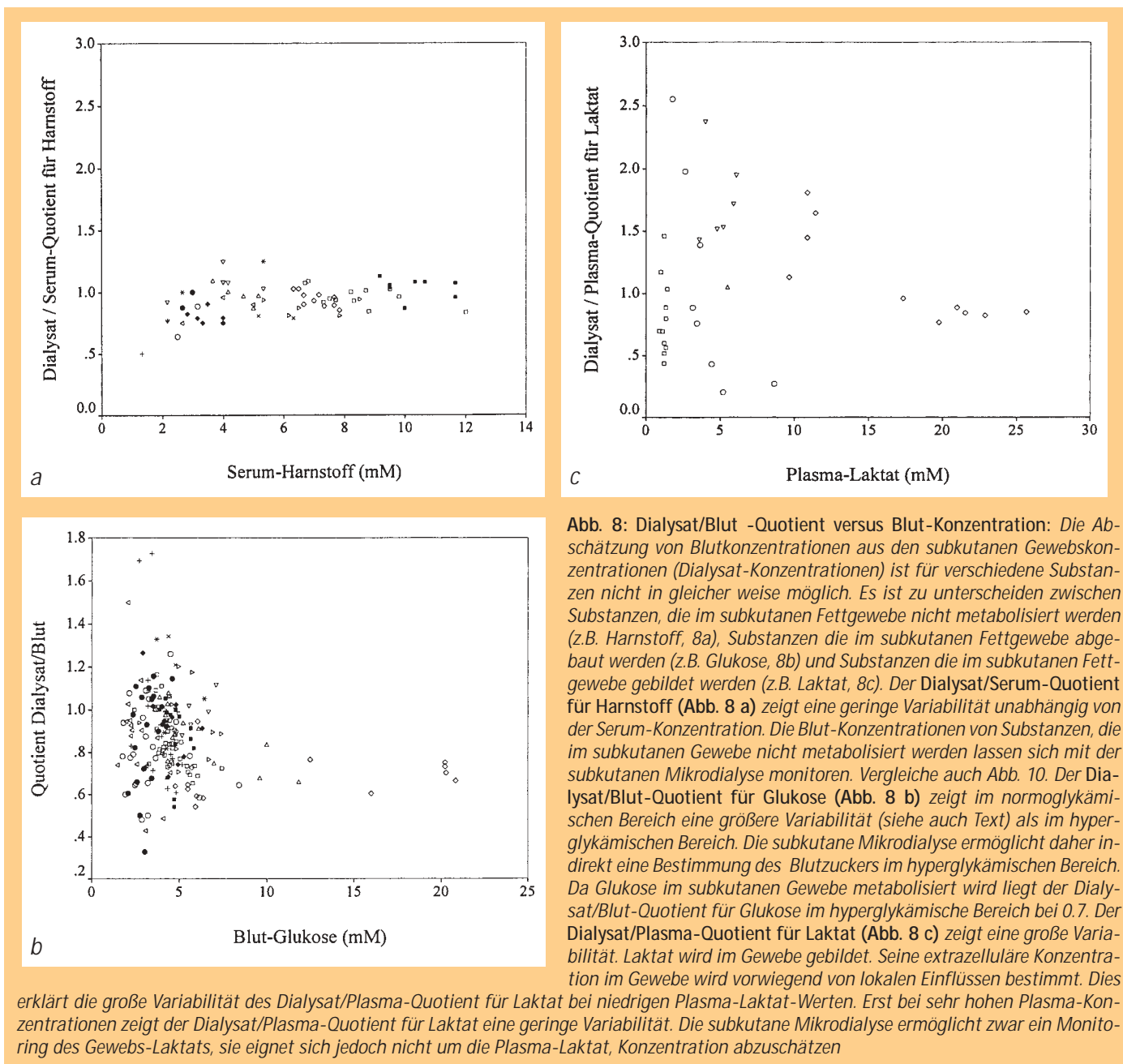
Im Rahmen der Studie ergaben sich bei den 13 Patienten insgesamt 194 Dialysat/Blut Wertepaare für Glukose. Die Blutzucker Konzentrationen lagen zwischen 1,5 mM und 20,8 mM. Zwischen der Glukosekonzentration im Blut und im Dialysat bestand eine signifikante Differenz ( $p < 0,001$ ; Wilcoxon-Test). Im Median lag die



**Abb. 5:** Harnstoff-Konzentration im Dialysat versus Serum: Es besteht eine signifikante Korrelation ( $r=0,984$ ;  $p<0,001$ ) zwischen Serum-Harnstoff und Mikrodialysat-Harnstoff



**Abb. 7:** Glukose-Konzentration im Dialysat versus Blutzucker: Es besteht eine signifikante Korrelation ( $r = 0,882$ ;  $p < 0,001$ ) zwischen Blutzucker und Mikrodialysat-Glukose



**Abb. 8:** Dialysat/Blut -Quotient versus Blut-Konzentration: Die Abschätzung von Blutkonzentrationen aus den subkutanen Gewebekonzentrationen (Dialysat-Konzentrationen) ist für verschiedene Substanzen nicht in gleicher Weise möglich. Es ist zu unterscheiden zwischen Substanzen, die im subkutanen Fettgewebe nicht metabolisiert werden (z.B. Harnstoff, 8a), Substanzen die im subkutanen Fettgewebe abgebaut werden (z.B. Glukose, 8b) und Substanzen die im subkutanen Fettgewebe gebildet werden (z.B. Laktat, 8c). Der Dialysat/Serum-Quotient für Harnstoff (Abb. 8 a) zeigt eine geringe Variabilität unabhängig von der Serum-Konzentration. Die Blut-Konzentrationen von Substanzen, die im subkutanen Gewebe nicht metabolisiert werden lassen sich mit der subkutanen Mikrodialyse monitoren. Vergleiche auch Abb. 10. Der Dialysat/Blut-Quotient für Glukose (Abb. 8 b) zeigt im normoglykämischen Bereich eine größere Variabilität (siehe auch Text) als im hyperglykämischen Bereich. Die subkutane Mikrodialyse ermöglicht daher indirekt eine Bestimmung des Blutzuckers im hyperglykämischen Bereich. Da Glukose im subkutanen Gewebe metabolisiert wird liegt der Dialysat/Blut-Quotient für Glukose im hyperglykämischen Bereich bei 0.7. Der Dialysat/Plasma-Quotient für Laktat (Abb. 8 c) zeigt eine große Variabilität. Laktat wird im Gewebe gebildet. Seine extrazelluläre Konzentration im Gewebe wird vorwiegend von lokalen Einflüssen bestimmt. Dies

erklärt die große Variabilität des Dialysat/Plasma-Quotient für Laktat bei niedrigen Plasma-Laktat-Werten. Erst bei sehr hohen Plasma-Konzentrationen zeigt der Dialysat/Plasma-Quotient für Laktat eine geringe Variabilität. Die subkutane Mikrodialyse ermöglicht zwar ein Monitoring des Gewebs-Laktats, sie eignet sich jedoch nicht um die Plasma-Laktat, Konzentration abzuschätzen

Dialysat-Glukose (3,7 mM) um 0,6 mM niedriger als die Blut-Glukose (4,3 mM). Zwischen den Blutzucker- und Mikrodialysat-Glukose-Werten (Abb. 7) bestand eine signifikante Korrelation ( $r = 0,882$ ;  $p < 0,001$ ). Der Mikrodialysat/Blut Quotient für Glukose zeigte eine größere Variabilität im normoglykämischen als im hyperglykämischen Bereich (Abb. 8b).

### Hypoglykämie-Monitoring mit der subkutanen Mikrodialyse

Abfälle des Gewebeszuckers wiesen auf einen Abfall des Blutzuckers hin. (Abb. 3 und 4). Bei 26 der 194 Dialysat/Blut-Wertepaare lag der Blutzucker unter 2,8 mM. Für die Diagnose eines Blutzuckers unter 2,8 mM betrug die Fläche unter der ROC-Kurve („receiver-operating characteristics“) 0,930 ( $p < 0,001$ ) (Abb. 9). Für die

Diagnose eines Blutzuckers unter 2,8 mM besaß eine Dialysat-Glukose von  $\leq 2,9$  mM eine Sensitivität von 92,3 %, eine Spezifität von 88,1 %, einen Vorhersagewert für das negative Testresultat von 98,7 %, einen Vorhersagewert für das positive Testresultat von 54,5 % und eine Treffsicherheit von 88,7 %.

## Diskussion

### Methodik

Diese Arbeit demonstriert die Langzeitanwendung der sc MD bei Frühgeborenen und Säuglingen.

In der Literatur beschreiben zwei Studien die Anwendung der sc MD bei Neugeborenen bis zu einer Dauer von vier Tagen (11, 12, 13). An freiwilligen Probanden wurde die Anwendbarkeit der sc MD bis zu

3 Wochen demonstriert (23). In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die sc MD auch bei Frühgeborenen komplikationslos über einen längeren Zeitraum von 4-16 Tagen (Median 9 Tage) angewendet werden kann. In Übereinstimmung mit Horal (13) und Hildingsson (11, 12) welche die sc MD bei 7 bzw. 14 Neugeborenen anwendeten, kann die Methode als sicher bezeichnet werden. Insbesondere, traten keine systemischen oder lokalen Entzündungsreaktionen im Zusammenhang mit der sc MD auf. Auch wurde die MD von den Patienten gut toleriert und interferierte nicht mit der Pflege.

Bisher waren extrem kleine (ELBW) Frühgeborene mit einem Gewicht unter 1000 g von den MD-Studien ausgeschlossen (11, 13). Dies beruhte auf der bisherigen Implantations- und MD-Technik.



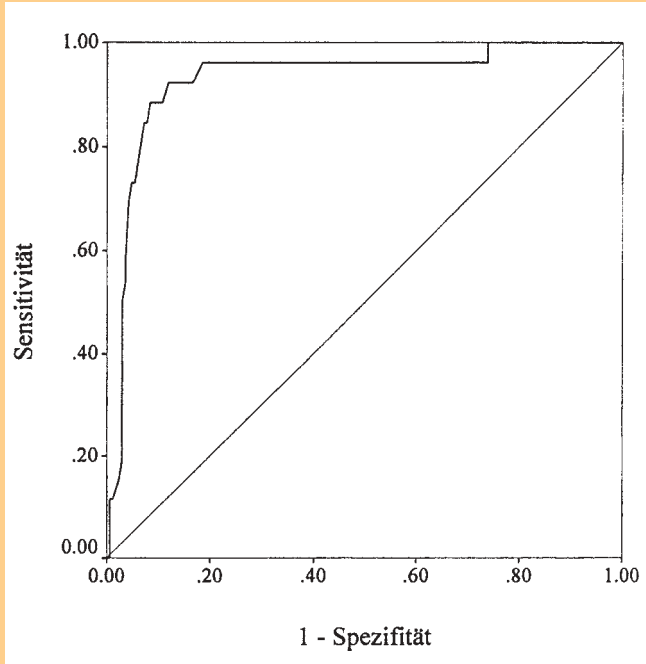


Abb. 9: ROC-Kurve („receiver-operating characteristics“) für die Diagnose eines Blutzuckers unter 2,8 mM durch Bestimmung der Mikrodialysat-Glukosekonzentration: Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,930 ( $p < 0,001$ ). Für die Erfassung eines Blutzuckers unter 2,8 mM besitzt eine Dialysat-Glukose  $\leq 2,9$  mM eine Sensitivität von 92,3 % und eine Spezifität von 88,1 % (siehe auch Text)

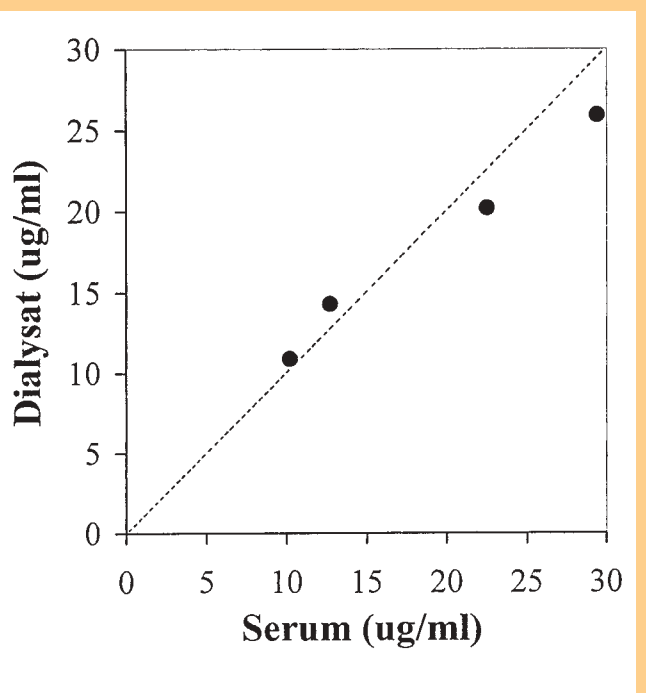


Abb. 10: Phenobarbital-Konzentration im Dialysat versus Serum: Phenobarbital wird im sc. Gewebe nicht metabolisiert. Es besteht eine gute Übereinstimmung zwischen der Phenobarbital-Konzentration im subkutanen Gewebe (Dialysat) und im Serum. Die Gerade kennzeichnet die Winkelhalbierende

Durch die in dieser Arbeit angewendete minimalst-traumatische Implantationstechnik sowie die vorgenommenen Modifikationen gelingt es die sc MD auch bei extrem kleinen (ELBW,  $< 1000$  g) Frühgeborenen komplikationslos anzuwenden.

**Relative Recovery in vitro und in vivo**

Für das in den Studien an Neugeborenen von Horal (13) und Hildingsson (11, 12) verwendete subkutane MD-System ist für Glucose und Laktat eine Relative Recovery von nahezu 100 % beschrieben (4). Weil die in der vorliegenden Studie vorgenommenen Modifikationen (Membranlänge, Perfusionsrate) die Relative Recovery beeinflussen, wurde die Relative Recovery sowohl in vitro als auch in vivo bestimmt. In vitro besaß das verwendete MD-System für Harnstoff, Glucose und Laktat eine Relative Recovery von 100 %.

Auf Grund der unterschiedlicher Diffusionseigenschaften von Gewebe und wäßrigen Lösungen müssen die Relative Recovery in vitro und in vivo einander nicht entsprechen (1, 15, 22). Für die Bestimmung der Relativen Recovery in vivo wurde Harnstoff als interner Standard verwendet. Die Relative Recovery in vivo des verwendeten MD-Systems betrug 90 %.

Eine Traumatisierung des Gewebes bei der Implantation des MD-Katheters kann im menschlichen Subkutangewebe die Re-

covery für 5-9 Tage stark (auf 26 %) beeinträchtigen (23). In der vorliegenden Studie wurde daher streng auf eine atraumatische Implantation der MD-Katheter, durch stumpfes Spreiten des Subkutangewebes bei der Insertion und auf die Vermeidung von Blutungen geachtet. Bereits am ersten MD-Tag betrug die Relative Recovery 96 %.

Tierexperimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass es bei längerer Anwendung der MD, im Verlauf von mehreren Tagen bis Wochen zu einer Gewebsreaktion um den MD-Katheter kommen kann (15). Wird ein MD-System wie in der vorliegenden Arbeit über einen längeren Zeitraum (4-16 Tage) eingesetzt so stellt sich die Frage, ob die Relative Recovery im Verlauf konstant bleibt? Möglicherweise beeinträchtigt eine Gewebsreaktion um den MD-Katheter, wie eine Barriere die Diffusionseigenschaften des Gewebes und vermindert hierdurch die Relative Recovery (15).

In den Studien an Neugeborenen von Horal und Hildingsson wurde trotz einer Anwendungsdauer bis zu 4 Tagen keine Relative Recovery in vivo bestimmt, insbesondere keine Konstanz der Relativen Recovery in vivo im Verlauf gezeigt (11, 12, 13).

Unter Verwendung von Harnstoff als interner Standard, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass bei Neugeborenen und Säuglingen, nach minimalst traumatischer

Implantation der subkutanen MD-Katheter eine hohe Relative Recovery in vivo von 90 % erreicht wird und, dass sich die Relative Recovery in vivo über eine Woche bis zu 16 Tage nicht signifikant verändert.

Eine konstante, möglichst hohe Relative Recovery eines MD-Systems ist Voraussetzung für klinische Anwendungen, da hier neben relativen Änderungen auch die absoluten Werte der Gewebskonzentrationen von Bedeutung sind.

**Gewebs-Monitoring mit der Mikrodialyse**

Die MD ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung der interstitiellen Gewebskonzentrationen niedermolekularer, wasserlöslicher und somit dialysierbarer Substanzen. Die MD ermöglicht hierdurch die Darstellung von dynamischen Stoffwechselveränderungen im Gewebe. Die MD kann prinzipiell unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten eingesetzt werden: zum Einen für ein bio-chemisches Monitoring eines gefährdeten Organs, zum Anderen für ein bio-chemisches Monitoring eines gefährdeten Patienten.

*Bio-chemisches Monitoring eines gefährdeten Organs*

Die MD ermöglicht eine direkte Aussage über den lokalen Gewebsstoffwechsel. Dies gewinnt insbesondere dann an Bedeutung, wenn die MD im gefährdeten Organ (z.B.

Gehirn) eingesetzt wird. Unter diesem Gesichtspunkt wird in der Intensivmedizin die cerebrale MD verwendet um den Gehirnstoffwechsel zu monitoren (17, 24). Besonderen Stellenwert haben dabei Parameter des Energiestoffwechsels wie Laktat oder Pyruvat als Marker für Ischämie oder Hypoxie oder excitotoxische Neurotransmitter (z. B. Glutamat) welche auch eine Prognostische Bedeutung besitzen (17).

#### *Bio-chemisches Monitoring eines gefährdeten Patienten*

Blut hat sich als flüssiges Gewebe auf Grund seiner leichten Verfügbarkeit und einfachen Handhabung zur Untersuchung von bio-chemischen Veränderungen bewährt. So bestimmen wir routinemäßig bei hypoglykämie-gefährdeten Patienten die Glukosekonzentration im Blut obwohl unser eigentliches Interesse der Glukosekonzentration im Gehirn gilt. Dieses Vorgehen basiert auf der Kenntnis der bio-chemischen bzw. physiologischen Beziehungen zwischen den Gewebskonzentrationen von Glukose im Blut und im Gehirn. In Analogie ermöglicht die sc MD indirekt eine Aussage über bio-chemische Vorgänge im Organismus. Für die Beurteilung von Konzentrationsänderungen eines Metaboliten innerhalb eines Gewebes ist die Kenntnis seiner biochemischen Besonderheiten insbesondere im Hinblick auf den systemischen oder lokalen Gewebstoffwechsel von Bedeutung. Es ist zu unterscheiden zwischen:

- ▶ Substanzen, die im subkutanen Fettgewebe nicht metabolisiert werden (z. B. Harnstoff)
- ▶ Substanzen die im subkutanen Fettgewebe abgebaut werden (z.B. Glukose)
- ▶ Substanzen die im subkutanen Fettgewebe gebildet werden (z. B. Laktat)

#### **Monitoring von Substanzen, die im Gewebe nicht metabolisiert werden**

Harnstoff ist Repräsentant einer Stoffgruppe, niedermolekularer Substanzen, welche im subkutanen Gewebe nicht metabolisiert werden. Die beschriebene hohe Korrelation (Abb. 5) zwischen Serum- und Mikrodialysat-Werten zusammen mit der geringen Variabilität des Dialysat-Serum-Quotienten (Abb. 8 a) zeigt, dass für Substanzen, die im Gewebe nicht metabolisiert werden, die MD nicht nur die interstitielle Gewebkonzentration erfasst sondern auch ein Monitoring der Blutkonzentrationen ermöglicht. Für Phenobarbital fand sich eine gute Übereinstimmung zwischen den Serum- und Mikrodialysat-Konzentrationen (Abb. 10).

Für pharmakologische Studien, wird die MD bei Tieren und bei Erwachsenen bereits angewendet (9).

#### **Monitoring von Substanzen, die im Gewebe metabolisiert werden**

##### **Laktat**

Die Laktatkonzentration im Plasma besitzt bei kritisch Kranken eine prognostische Aussagekraft. Laktat ist daher ein potentieller Kandidat für ein biochemisches Monitoring. Die Erfassung der interstitiellen Laktat Konzentration im subkutanen Fettgewebe mittels MD wurde beim Menschen unter experimentellen Bedingungen (18) sowie am Patienten demonstriert (7). Zwei Studien beschreiben bei Neugeborenen die Bestimmung der interstitiellen Laktatkonzentration mit der sc MD (11, 12, 13). Auch in der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Frühgeborenen und reifen Säuglingen mit der MD die subkutane Laktat-Konzentration über mehrere Tage bestimmt werden kann.

Bei erwachsenen Patienten besteht im Schock eine signifikante Korrelation ( $r = 0,82$ ) zwischen der Laktat Konzentration im Plasma und im subkutanen Mikrodialysat (7). Auch in der hier vorgelegten Arbeit fand sich eine signifikante Korrelation ( $r = 0,96$ ) zwischen Plasma Laktat und der mittels MD bestimmten interstitiellen subkutanen Laktat-Konzentration (Abb. 6). Jedoch besaß der Dialysat/Plasma Quotient der einzelnen Laktat-Wertepaare eine so große Variabilität dass von der subkutanen interstitiellen Laktatkonzentration nicht auf die Plasma-Laktat-Konzentration zurück geschlossen werden kann (Abb. 8c).

##### **Glukose**

MD-Studien, an erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus, zeigten eine enge Korrelation zwischen Blutzucker und subkutaner Glukose-Konzentration ( $r = 0,93$  bzw.  $0,99$ ) über einen Konzentrationsbereich von 1,7-27,8 mM (4, 10). In der Studie von Horal wurde für Neugeborene ebenfalls eine enge Korrelation ( $r = 0,97$ ) zwischen der mittels MD bestimmten subkutanen Glukose-Konzentration und dem Blutzucker dargestellt (13). Diese Beobachtung beruhte auf 14 Wertepaaren von 7 Patienten in einem Blutzuckerbereich von 1,9-5,9 mM (13). Im Einklang hierzu stehen die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie. Beruhend auf 194 Wertepaaren in einem Wertebereich von 1,5 bis 20,8 mM von 13 Säuglingen fand sich zwischen Blutzucker und interstitieller subkutaner Gewebglukose eine signifikante Korrelation ( $r = 0,882$ ).

Im Unterschied zur Studie von Horal war der Korrelationskoeffizient niedriger und verringerte sich auf 0,813, wenn nur Blutzuckerwerte unter 6,7 mM berücksich-

sichtigt wurden. Im normoglykämischen Bereich zeigte auch der Mikrodialysat/Blut-Quotient für Glukose eine höhere Variabilität als im hyperglykämischen Bereich (Abb. 8 b). Die geringe Variabilität des Mikrodialysat/Blut-Quotienten für Glukose im hyperglykämischen Bereich erklärt auch die sehr gute Korrelation zwischen Blutzucker und subkutaner Glukosekonzentration bei Patienten mit Diabetes mellitus, mit Messwerten, überwiegend im hyperglykämischen Bereich ( $> 6,7$  mM) (4, 10).

Im steady-state gleichen sich die Konzentrationen von interstitieller subkutaner Glukose und Blut an (1). Unter physiologischen Bedingungen kommt es im normoglykämischen Bereich im Unterschied zum hyperglykämischen Bereich vermehrt zu Schwankungen der Glukose-Konzentrationen. Ausgeprägte Schwankungen der interstitiellen Glukose-Konzentration wurden für Neugeborene beschrieben (11). Dass Schwankungen des Blutzuckers erst mit einer zeitlichen Verzögerung von 7 bis 20 Minuten von gleichsinnigen Veränderungen der subkutanen interstitiellen Gewebglukose gefolgt werden wurde unter experimentellen Bedingungen (orale Glukosebelastung und Insulininjektion) an Kindern und Erwachsenen gezeigt (10, 14). Diese zeitliche Verzögerung kann dazu führen, dass sich kurzfristig Blutzucker und subkutane interstitielle Glukose-Konzentration sogar gegensinnig verhalten, wenn beispielsweise der Blutzucker nach Durchschreiten seines Minimums wieder im Ansteigen ist, während die interstitielle Glukosekonzentration auf Grund der zeitlichen Latenz noch im Abfallen ist (10, 14). Übereinstimmend hierzu ist die Beobachtung bei einem Frühgeborenen mit akzidenteller Hypoglykämie in der vorliegenden Studie, die einen Blutzuckeranstieg bereits zeigte während sich die interstitielle Glukosekonzentration noch im Nadir befand (Abb. 4). Wahrscheinlich resultiert aus einer zeitlichen Verzögerung zwischen der Blutzucker- und der interstitiellen Glukose-Kinetik die beobachtete größere Variabilität des Mikrodialysat/Blut-Quotienten für Glukose im normoglykämischen Bereich (Abb. 8 b).

Hypoglykämien sind ein häufiges Problem in der Neonatologie (19, 20). Trotz der Kontroversen hinsichtlich der neonatalen Hypoglykämie in Hinblick auf Definition und Prognose wird eine aggressive Diagnostik empfohlen um die Gefährdung des Gehirns zu verhindern (2, 6, 19, 20). Bisher existiert kein Konsens hinsichtlich der Blutglukosekonzentration für die Definition der neonatalen Hypoglykämie (2, 6, 19, 20). Bei Hypoglykämie gefährdeten

Neugeborenen sollte der Blutzucker über 2,8 mM gehalten werden (19) und bei Blutzuckerwerten unter 2,2 mM ist eine Therapie zu erwägen. Die Empfehlungen zur therapeutischen Intervention sind jedoch wie die Definition der neonatalen Hypoglykämie noch sehr uneinheitlich (2, 6, 19, 20).

In Abhängigkeit von der Prävalenz der neonatalen Hypoglykämie führt eine aggressive Diagnostik, mit den bisher üblichen intermittierenden Blutentnahmen, zu einer Vielzahl negativer Tests während das Risiko eine asymptomatische Hypoglykämie im Intervall zu übersehen persistiert. Auch besteht Ungewissheit über die vorangegangene Dauer wenn eine Hypoglykämie durch Blutentnahme entdeckt wird.

Die von Horal und Hildingsson durchgeführten MD-Studien an Neugeborenen befaßten sich nicht mit der neonatalen Hypoglykämie (11,13). Wie Studien an Erwachsenen und Kindern gezeigt haben, ist die sc MD geeignet, den mit einer induzierten Hypoglykämie einhergehenden Abfall der interstitiellen Glukose-Konzentration zu erfassen (10, 14). Auch spontane Hypoglykämien (symptomatische und asymptomatische) können mit der sc MD erfaßt werden wie Studien an insulinpflichtigen, erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus gezeigt haben (5). Auch in der hier vorgestellten Arbeit ließen sich mit der sc MD Hypoglykämien bei Früh- und Neugeborenen erfassen (Abb. 4).

Im Vergleich zu intermittierenden Blutentnahmen ermöglicht die kontinuierliche sc MD ein effizienteres Glukose-Monitoring von hypoglykämiegefährdeten Neugeborenen. Auf der Grundlage der in dieser Arbeit erhobenen Daten betrug die diagnostische Sensitivität einer Mikrodiyalysat Glukose von  $\leq 2,9$  mM für die Vorhersage eines Blutzuckers unter 2,8 mM 92,3 %, die Spezifität 88,1 %. Bei einer Prävalenz der Blutzuckerwerten unter 2,8 mM von 13,4 % betrug der Vorhersagewert für das positive Testresultat 54,5 %, für das negative Testresultat 98,7 % und die Treffsicherheit 88,7 % (3).

Die sc MD ermöglicht somit die Erfassung von asymptomatischen Hypoglykämien und die Reduktion von negativen Blutzuckertests (Blutentnahmen).

## Schlussfolgerung

Die sc MD ist eine innovative Methode für die Pädiatrie. Sie ermöglicht über die kontinuierliche Bestimmung der Gewebskonzentrationen niedermolekularer Substanzen die Darstellung der Dynamik von Stoffwechseleränderungen. Die MD benötigt keine Blutentnahmen. Auf Grund

der Reduktion der Traumatisierung von Patienten durch wiederholte Blutentnahmen hat die sc MD eine besondere Attraktivität für die Kinderheilkunde. Wegen der noch relativ hohen Kosten und der hohen Anforderungen an die Analytik ist jedoch zurzeit ein Monitoring mittels MD besonderen Fragestellungen bzw. Indikationen vorbehalten.

## Literatur

1. Arner P, Bolinder J (1991) Microdialysis of adipose tissue. *J Intern Med* 230:381-386
2. Aynsley-Green A, Hawdon JM (1997) Hypoglycemia in the neonate: current controversies. *Acta Paediatr Jpn* 39 Suppl 1:12-16
3. Baumeister FAM, Rolinski B, Raymonde B, Emmrich P (2000) Glucose monitoring with long-term subcutaneous microdialysis in neonates. *Pediatrics* 2001; 108:1187-1192
4. Bolinder J, Ungerstedt U, Arner P (1992) Microdialysis measurement of the absolute glucose concentration in subcutaneous adipose tissue allowing glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetologia* 35:1177-1180
5. Bolinder J, Ungerstedt U, Arner P (1993) Long-term continuous glucose monitoring with microdialysis in ambulatory insulin-dependent diabetic patients. *Lancet* 342:1080-1085
6. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF et al. (2000) Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics* 5:1141-1145
7. De Boer J, Potthoff H, Mulder POM et al. (1994) Lactate monitoring with subcutaneous microdialysis in patients with shock: A pilot study. *Circulatory Shock* 43:57-63
8. Eisenberg EJ, Eickhoff WM (1993) A method for estimation of extracellular concentration of compounds by microdialysis using urea as an endogenous recovery marker in vitro validation. *J Pharmacol Toxicol Methods* 30:27-31
9. Elmquist WF, Sawchuk RJ (1997) Application of microdialysis in pharmacokinetic studies. *Pharm Res* 14:267-288
10. Hashiguchi Y, Sakakida M, Nishida K, Uemura T, Kajiwara KI, Shichiri M (1994) Development of a miniaturized glucose monitoring system by combining a needle-type glucose sensor with microdialysis sampling method: Long-term subcutaneous tissue glucose monitoring in ambulatory diabetic patients. *Diabetes Care* 17:387-396
11. Hildingsson U, Selliden H, Ungerstedt U, Marcus C (1996) Microdialysis for metabolic monitoring in neonates after surgery. *Acta Paediatr* 85:589-594
12. Hildingsson U, Lonnqvist PA, Selliden H, Eksborg S, Ungerstedt U, Marcus C (2000) Age-dependent variations in white adipose tissue glycerol and lactate production after surgery measured by microdialysis in neonates and children. *Paediatr Anaesth* 10:283-289
13. Horal M, Ungerstedt U, Persson B, Westgren M, Marcus C (1995) Metabolic adaptation in IUGR neonates determined with microdialysis - A pilot study. *Early Hum Dev* 42:1-14
14. Kamel A, Norgren S, Persson B, Marcus C (1999) Insulin induced hypoglycaemia: comparison of

glucose and glycerol concentrations in plasma and microdialysate from subcutaneous adipose tissue. *Arch Dis Child* 80:0-3

15. Nakahara D, Ozaki N, Nagatsu T (1993) In vivo microdialysis of neurotransmitters and their metabolites. In: Parvez SH, Naoi M, Nagatsu T, Parvez S (eds) *Methods in neurotransmitter and neuropeptide research*. Elsevier Science Publishers, pp 219-248
16. Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M (1988) Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr* 147:399-404
17. Persson L, Valtysson J, Enblad P et al. (1996) Neurochemical monitoring using intracerebral microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 84:606-616
18. Rosdahl H, Ungerstedt U, Jorfeldt L, Henrikson J (1993) Interstitial glucose and lactate balance in human skeletal muscle and adipose tissue studied by microdialysis. *J Physiol* 471:637-657
19. Schwartz RP (1997) Neonatal hypoglycemia: How low is too low? *J Pediatr* 131:171-173
20. Schwartz RP (1997) Hypoglycemia in infancy and childhood. *Indian J Pediatr* 64:43-55
21. Strindberg L, Lönnroth P (2000) Validation of an endogenous reference technique for the calibration of microdialysis catheters. *Scand J Clin Lab Invest* 60:205-211
22. Ungerstedt U (1991) Microdialysis-principles and applications for studies in animal and man. *J Intern Med* 230:365-373
23. Wientjes KJ, Vonk P, Vonk-van Klei Y, Schoonen AJ, Kossen NW (1998) Microdialysis of glucose in subcutaneous adipose tissue up to 3 weeks in healthy volunteers. *Diabetes Care* 21:1481-1488
24. Zauner A, Doppenberg E, Soukup J, Menzel M, Young HF, Bullock R (1998) Extended neuromonitoring: new therapeutic opportunities? *Neurol Res* 20:85-90

Neuropädiatrie 2: 86-94 (2003)

Priv.-Doz. Dr. F.A.M. Baumeister  
Kinderklinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Kinderklinik Schwabing  
Kölner Platz 1  
D- 80804 München  
FAM.Baumeister@lrz-muenchen.de

# Neugeborenenkrämpfe – Update

B. SCHMITT

Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Universitäts-Kinderklinik Zürich

## Zusammenfassung

Neugeborenenkrämpfe gehen mit und ohne synchrone Anfallsaktivität im EEG einher. Sie werden in klinische (ohne EEG), elektroklinische (klinisch und im EEG) und elektrographische (nur im EEG ohne Klinik) unterschieden. Die Häufigkeit liegt bei 1,5-5,5 pro 1000 Geburten. Meist manifestieren sie sich in den ersten 48 Stunden. Die Anfallssymptome unterscheiden sich z. T. von denen bei Erwachsenen. Beschrieben werden klonische (fokal, hemikonvulsiv, axial, multifokal) und tonische Anfälle (fokal, halbseitig, generalisiert), Spasmen, Myoklonien (fokal, multifokal, generalisiert), tonisch-klonische Anfälle, Automatismen (oculär, oral-buccal-lingual, komplexe Fortbewegungsmuster), autonome Anfälle (cardiovaskulär, respiratorisch, Schluckauf) und elektrographische Anfälle ohne klinische Symptome. Letztere sind zahlreicher als elektroklinische Anfälle. Die häufigsten Ursachen sind Hypoxie-Ischämie, intracranielle Blutung oder Infektion und Missbildungen. Anamnese und klinische Untersuchung geben diagnostische Hinweise. Die wichtigsten Laboruntersuchungen betreffen akut bedrohliche Erkrankungen wie Hypoglycämie und bakterielle Meningitis. Weitere metabolische Untersuchungen richten sich nach entsprechenden Anhaltspunkten. Das EEG dient der Erkennung und Einordnung der Anfälle, sowie der Therapiesteuerung und Prognose. Ein mehrtägiges EEG oder „Cerebral Function Monitoring“ ist einem 60-minütigen EEG überlegen. Ultraschall, CT und MRI geben Hinweise auf Ursache, Ausmaß und evtl. Zeitpunkt der Schädigung. Phenobarbital 15-20 mg/kg i.v. ist Mittel der ersten Wahl. Reicht die Ladungsdosis nicht, werden alle 15 Minuten weitere 5 mg/kg gegeben, bis der Anfall aufhört oder 40 mg/kg erreicht sind. Gelingt auch damit keine Anfallskontrolle wird Phenytoin 20 mg/kg i.v. gegeben und als weiterer Schritt Lorazepam 0,05 bis 0,15 mg/kg. Die Erhaltungstherapie beginnt 12 Stunden nach der Ladung mit jeweils 3-4 mg/kg Phenobarbital und Phenytoin in zwei Dosen. Bei Anfallsfreiheit

wird Phenytoin sofort abgesetzt und, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind, Phenobarbital zwei Wochen später. Eine Langzeitbehandlung ist nur ausnahmsweise erforderlich. Die Mortalität nach Neugeborenenkrämpfen beträgt 20-33%. Neurologischer Outcome und Epilepsierisiko hängen vom Gestationsalter, dem neurologischen Zustand bei Entlassung, der Grunderkrankung und der Grundaktivität im EEG ab. Prognostisch ungünstig sind Anfälle bei Frühgeborenen <1500g, im Zusammenhang mit intraventrikulärer Blutung, Hirnfehlbildung und schwerer Störung der Grundaktivität. Günstig sind ein normaler neurologischer Status und eine normale Grundaktivität im EEG.

## Schlüsselwörter

Neugeborenenkrämpfe, EEG, Klassifikation, Phenobarbital, Phenytoin, Prognose

## Neonatal seizures – update

### Summary

Neonatal seizures may occur with and without EEG seizure activity. They are subdivided into clinical (without EEG), electroclinical (clinical seizures with synchronous EEG seizures) and electrographic seizures (EEG seizures without clinical symptoms). The incidence is 1,5-5,5/1.000 births. Electrographic seizures are much more frequent than electroclinical seizures. Most electroclinical seizures appear within the first 48 hours and their symptoms are somewhat different from those seen in adults. They are classified into clonic (focal, hemiconvulsive, axial, multifocal) and tonic seizures (focal, hemiconvulsive, generalised), spasms, myocloni (focal, multifocal, generalised), tonic-clonic seizures, automatisms (ocular, oral-buccal-lingual, complex movements), autonomic seizures (cardiovascular, respiratory, hiccups). Hypoxic-ischemic encephalopathy, intracranial hemorrhage, intracranial infections and developmental defects are the four lea-

ding causes for neonatal seizures. History and physical examination provide important information about the underlying etiology. The first laboratory tests are directed against dangerous diseases: hypoglycemia and bacterial meningitis. Other metabolic determinations are indicated by specific clinical features. The EEG is of value to disclose subclinical electrographic seizures, to supervise antiepileptic treatment and to assess prognosis. Long-term video-EEG or „cerebral function monitoring“ is superior to 60 min EEG recording. Ultrasound, CT and MRI provide information about etiology, extension of damage and the time of incident. Phenobarbital is the first-line drug. If the initial 15-20 mg/kg dose is not effective additional doses of 5 mg/kg are administered until seizures have ceased or a total dose of 40 mg/kg has been reached. If seizures continue, phenytoin 20 mg/kg is administered. Lorazepam 0.05-0,15 mg/kg is utilised in infants which do not respond to phenobarbital and phenytoin. The maintenance doses for phenobarbital and phenytoin are 3-4 mg/kg/day and begin 12 hours after the initial dose. Phenytoin should be discontinued when seizures have ceased and phenobarbital 2 weeks later if neurological examination becomes normal. In most infants long-term antiepileptic treatment is not necessary. Mortality after neonatal seizures is 20-33 %. Neurological and epileptic prognosis depend on the gestational age, neurological examination at hospital discharge, the underlying disease and the interictal EEG. Seizures in premature infants <1.500g or infants with intraventricular hemorrhage, developmental defects or severe background abnormalities have a poor prognosis. Full-term infants, normal neurological examination and normal background EEG are related to better or normal development and a low risk for epilepsy.

## Keywords

Neonatal seizures, classification, EEG, phenobarbital, phenytoin, prognosis

## Einleitung

Anfälle sind das häufigste und oft einzige klinische Zeichen einer Fehlfunktion des ZNS beim Neugeborenen (17). Erkennung und Behandlung werfen verschiedene, z. T. kontrovers diskutierte Fragen auf:

- ▶ Welches Phänomen ist ein Anfall, welches nicht?
- ▶ Sind Anfälle schädigend und was sind die akuten und späteren Folgen?
- ▶ Welche Anfälle müssen wie aggressiv und wie lange behandelt werden und was sind die Nebenwirkungen?

## Definition und Häufigkeit

Neugeborenenkrämpfe können mit und ohne synchrone Anfallsaktivität im EEG einhergehen (29). Sie werden in

- ▶ klinische (ohne EEG),
- ▶ elektroklinische (klinisch und im EEG) und
- ▶ elektrographische (nur im EEG, ohne Klinik) unterschieden.

Mizrahi und Kellaway (1998) sprechen nur dann von einem Anfall, wenn im EEG ikhtale Veränderungen sichtbar sind (17). Gegen diese Einschränkung sprechen mehrere Gründe (29):

- ▶ Dieselben Anfallssymptome gehen einmal mit und einmal ohne ikhtalem EEG einher.
- ▶ Epileptische Anfälle ohne ikhtale Veränderungen im Oberflächen-EEG sind auch bei Erwachsenen und älteren Kindern bekannt.
- ▶ Unreife Strukturen und Funktionsstörungen erschweren die ikhtale Ausbreitung in Regionen, die das EEG abdeckt. Mizrahi und Kellaway (1998) betrachten motorische Phänomene ohne EEG-Korrelat als Bewegung, die spinal oder vom Hirnstamm ausgelöst werden. Oft lassen sie sich durch Stimulation auslösen oder verstärken und durch Lageänderungen unterdrücken (17). Selten können auch epileptische Anfälle durch Stimulation provoziert werden (13, 25, 26). Die motorische Antwort erfolgt dann aber nach dem Alles-oder-nichts-Gesetz, während nicht-epileptogene Automatismen stimulusabhängig eine graduelle Antwort zeigen (17).

Die Häufigkeit neonataler Anfälle wird in prospektiven Studien mit 1,5-5,5 pro 1000 Geburten angegeben, wobei sie <1.500 g Geburtsgewicht bei 57,5/1.000 und zwischen 2.500 und 3.999 g bei 2,8/1.000 liegt (17, 29).

## Symptome und Klassifikation

Neugeborenenkrämpfe manifestieren sich meist in den ersten 48 Lebensstunden

und dauern im Schnitt 2-5 Minuten (Termingeborene > Frühgeborene). Die Anfallssymptome unterscheiden sich z.T. von denen bei Erwachsenen. Dennoch sollte die neue Terminologie (2) berücksichtigt werden. Die folgende Einteilung bezieht sich im Wesentlichen auf Volpe (2001) und Mizrahi und Kellaway (1998) (17, 29).

### Klonische Anfälle

Klonische Anfälle sind Myoklonien, die regelmässig in einer Frequenz von 2-3/sec auftreten und jeweils dieselbe Muskelgruppe betreffen (2). Sie können bei Neugeborenen unifokal (Extremität, Gesicht), hemikonvulsiv, axial (Zunge, Nacken, Rumpf, Zwerchfell) und multifokal auftreten (17, 29). Die Frequenz beträgt 1-3/sec und synchron finden sich spike-waves im EEG. Der Rhythmus ist nicht immer gleichmässig, Frequenz und Intensität können abrupt wechseln. Hemikonvulsive Kloni beginnen häufig in der Hand und breiten sich schrittweise oder sprunghaft auf die gesamte Körperhälfte aus. Multifokale Kloni können während des Anfalls simultan synchron oder asynchron mit unterschiedlichen Frequenzen und wechselnden Lokalisationen auftreten.

### Tonische Anfälle

Der tonische Anfall ist eine anhaltende erhöhte Muskelkontraktion, die wenige Sekunden bis Minuten andauert (2). Beim Neugeborenen kann er fokal, halbseitig und generalisiert auftreten (17, 29). Fokal oder halbseitig sind es tonische Haltungsmuster, die auch im EEG als Anfall erkennbar sind. Anhaltende horizontale tonische Augenabweichungen werden von Volpe (2001) den subtilen und von Mizrahi und Kellaway (1998) den fokal tonischen Anfällen zugeordnet. Generalisiert tonische Anfälle sind charakterisiert durch tonische Streckung der oberen und unteren Extremitäten („Dezerebrationshaltung“) oder tonische Beugung der oberen und Streckung der unteren Extremität („Dekortikationshaltung“). Da sie meist ohne EEG Korrelat und ohne autonome Veränderungen einhergehen, provozierbar sind und nicht auf Antiepileptika ansprechen, bestehen Zweifel an ihrem epileptogenen Ursprung (17, 29).

### Spasmen

Sie sind definiert als plötzliche Flexionen, Extensionen oder gemischte Extension-Flexionen vorwiegend der proximalen und trunkalen Muskeln, die meist länger dauern als Myoklonien, aber nicht so lange wie tonische Anfälle. Spasmen kommen häufig in Klustern vor (2). Bei Neugeborenen sind sie selten und treten vorwiegend in der Aufwachphase auf (17, 29).

### Myoklonien

Plötzliche, kurze (< 100 ms) unwillkürliche, einzelne oder multiple Kontraktionen von Muskeln oder Muskelgruppen mit wechselnder Lokalisation werden als Myoklonien bezeichnet (2). Sie unterscheiden sich von Kloni durch die fehlende Rhythmik und können fokal, multifokal und generalisiert an Extremitäten, Rumpf, Zwerchfell, Abdomen oder Gesicht sichtbar sein. Sie können einzeln oder repetitiv auftreten, wobei die Wiederholung unregelmässig und unberechenbar ist. Fokale und multifokale Myoklonien gehen fast immer ohne, generalisierte meist mit Epilepsiepotentialen im EEG einher (17, 29). Gelegentlich lassen sie sich durch Stimulation provozieren.

### Tonisch-klonische Anfälle

Sie zeichnen sich durch eine Abfolge von tonischen und klonischen Phasen aus (2). Weder Volpe (2001) noch Mizrahi (1998) führen sie in Ihrer Klassifikation (17, 29). Sie werden aber bei benignen familiären neonatalen Anfällen beschrieben (23). Darüber hinaus konnten wir sie bei 4 Neugeborenen, alle mit unklarer Ätiologie und ungünstigem Verlauf, beobachten. Die Anfälle beginnen mit Unruhe und tonisch windenden Beuge- und Streckbewegungen, die nach ca. 30-60 Sekunden in unregelmässige z. T. multifokale Kloni übergehen. Die Anfälle dauern ca. 1-2 Minuten, zeigen zu Beginn der tonischen Phase im EEG eine Abflachung, im Verlauf einseitige später z. T. beidseitige oder die Seite wechselnde Spike-wave-Entladungen und postiktal eine längere Suppression oder ein „suppression-burst“.

### Automatismen

Es handelt sich um mehr oder weniger koordinierte repetitive Bewegungen, die an absichtliche Bewegungen erinnern (2). Sie kommen bei Frühgeborenen häufiger vor als bei Termingeborenen, können mit und ohne synchrone Anfallsaktivität im EEG einhergehen und werden auch als „subtile Anfälle“ bezeichnet (17, 22, 29, 32). Im Bereich der Augen sind es wandernde Augenbewegungen, repetitives Augenöffnen, episodische Augenabweichungen, Nystagmus, Blinken, Fixieren und Starren. Oral-buccal-lingual werden Saugen, Kauen, Schlucken und repetitive Zungenbewegungen beschrieben. Auffallende Fortbewegungsmuster sind Rudern, Schwimmen, Treten sowie wurmartige und komplexe stereotype sinnlose Bewegungen.

### Autonome Anfälle

Sie sind objektiv dokumentierte, eindeutige Veränderungen nervöser auto-

mer Funktionen: kardiovaskulär, Pupillen, gastrointestinal, Schweißsekretion, vasomotorisch und thermoregulatorisch (2). Auch wenn sie meist nicht epileptogen sind (17), kommen Bradykardie, Tachykardie, Blutdruckanstieg und Schluckauf als autonome Anfälle bei Neugeborenen vor (22, 29, 32). Sie werden den subtilen Anfällen zugeordnet, treten meist zusammen mit anderen Anfallsformen auf und kommen bei Frühgeborenen häufiger vor als bei Termingeborenen. Bei relaxierten Patienten können sie das einzige Anfalls-symptom sein. Apnoen sind meist nicht epileptogen, insbesondere bei Frühgeborenen (22, 31). Epileptogene Apnoen dauern 10-30 sec und gehen meist mit Augen- und Mundsymptomen einher. Die Betroffenen haben oft zusätzliche Anfallsformen (22, 29). Das iktale EEG geht der Apnoe voraus und zeigt fokale rhythmische Alpha-Wellen gefolgt von Sharp-wave Entladungen.

**Elektrographische Anfälle**

Sie sind nur im EEG erkennbar und sehr viel häufiger als elektroklinische (4, 14, 17, 19, 24, 29). Nur 1%-21.5% aller elektrographischen Anfälle haben klinische Symptome und die meisten Neugeborenen mit klinischen Anfällen zeigen zusätzlich subklinische. Risikoneugeborene können ausschließlich elektrographische Anfälle haben (6-20%). Unter antiepileptischer Therapie können klinische und elektroklinische Anfälle verschwinden, elektrographische aber persistieren (17, 22).

**Nichtepileptische Bewegungen**

Sie lassen sich meist durch Stimulation verstärken und durch Festhalten bzw. Flexion der betroffenen Extremität unterbrechen (17). Autonome Veränderungen treten nicht auf. Zittern ist eine tremorartige Bewegung, die sich von Kloni durch höhere und gleichbleibende Frequenz, ausgeprägte Rhythmik, gleichbleibende Amplitude und eine Aussparung des Gesichts unterscheidet. Andere benigne Auffälligkeiten sind Opsoklonus und kongenitaler Nystagmus.

**Benigne Schlafmyoklonien**

Benigne Schlafmyoklonien des Säuglingsalters beginnen in der 1. Lebenswoche, treten nur im Schlaf auf, oft in kurzen Klustern (29). Sie sind generalisiert, fokal oder multifokal, lassen sich durch Lageänderung nicht unterbrechen und verschwinden, wenn das Kind erwacht. Das EEG zeigt kein iktales Korrelat. Benzodiazepine können sie provozieren. Die Säuglinge sind sonst unauffällig und die Myoklonien verschwinden bis zum 6. Monat.

**Hyperekplexie**

Hyperekplexie wird durch unerwartete Stimuli oder beim Aufwachen ausgelöst und sieht aus wie ein generalisiert tonischer Anfall, z. T. überlagert von hochfrequentem Zittern (29). Dabei kann es zu Apnoe und Zyanose kommen. Der Muskeltonus ist im Wachen erhöht und im Schlaf normal. Nächtliche Myoklonien werden beschrieben. Der Glabella-Reflex ist gesteigert und zeigt keine Habituation. Ursache ist ein Defekt des inhibitorischen Glyzin-Rezeptors.

**Tetanus neonatorum**

Er beginnt am 5-10. Lebensstag mit Irritabilität, Trismus, Opisthotonus und stimlussensitiven Spasmen mit Apnoen und Zyanose (29).

**Ursachen und Diagnostik**

Hypoxie-Ischämie ist mit 50-60% der häufigste Grund für neonatale Anfälle gefolgt von intracraniellen Blutungen, ZNS-Infektionen und Hirnfehlbildungen (17, 29) (Tab. 1). Familienanamnese, prä- und

Hypoxie/Ischämie	Asphyxie, cerebraler Infarkt, cerebrale Venenthrombose
Blutung	subarachnoidal, subdural, intraventriculär, intracerebral
Infektion	akut: bakterielle ZNS-Infektion, Hirnabszess konnatal: Cytomegalievirus, Toxoplasmose, Röteln, Herpes, foetales Varizella-Syndrom (selten)
Missbildung	Ursache: genetisch, infektiös, metabolisch, toxisch, ischämisch Lissencephalie, Pachygyrie, Polymikrogyrie, Mikrodysgenesien, Hydranencephalie, Holoprosencephalie, perisylvisches S., Aicardi S. Phakomatosen (selten neonatale Anfälle)
Hypoglykämie	passager: Asphyxie, Blutung, Infektion, Frühgeburt, „small-for-date“, diabetische Mutter, Austauschtransfusion, idiopathisch transient wiederholt: Hyperinsulinismus (Beckwith-Wiedemann, Makrosomie, Nesidioblastom, Glutamat-Dehydrogenasemangel), Panhypopituitarismus (septo-optische Dysplasie), Wachstumshormonmangel, Cortisolmangel, Hypothyreose, Glukagon-Mangel, Kohlehydratstoffwechselstörung (Glykogenose, Fructose-1,6-Diphosphatasemangel, Fettsäureoxidationsstörung (z. B. MCAD-Mangel)
Hypocalcämie	Früh (1-4. LT): Asphyxie, „small-for-date“, diabetische Mutter, DiGeorge S., Sepsis, mütterlicher Hyper- oder Hypoparathyroidismus, Austauschtransfusion. Spät (5-14. LT): phosphatreiche Milch
Hypomagnesämie	Begleitsymptom zur Hypocalcämie, genetische Resorptionsstörung
Hyponaträmie	Inadaquate ADH-Sekretion (inadaquate Korrektur)
Stoffwechselstörung: Aminosäuren und organische Säuren	Aminosäuren: Harnstoffzyklusdefekte (Citruillinämie, Ornithintranscarbamylase(OTC)-Mangel, Carbamylphosphat-Synthetase(CPS)-Mangel, Argininbernsteinsäurekrankheit), Ahornsirupkrankheit, nichtketotische Hyperglycinämie Organische Säuren: Propionazidurie, Methylmalonazidurie, Biotinstoffwechselstörung (Holocarboxylase-Defekt, Biotinidasemangel).
Stoffwechselstörung: sonstige	Molybden-Cofaktor-Mangel, Störung Pyruvatdehydrogenase- und Pyruvatcarboxylase Komplex, Fettsäureoxidationsdefekte, Glutarazidurie Typ II, Folinsäure-abhängige Anfälle, Glukose-Transporter-Defekt, peroxisomale Erkrankungen (Zellweger, neonatale Adrenoleukodystrophie), Pyridoxin-abhängige Anfälle, Morbus Leigh
Drogen- und Medikamentenentzug	Nur ausnahmsweise Anfälle: Methadon > Heroin, kurzwirksame Barbiturate, mütterlicher Alkoholabusus, trizyklische Antidepressiva, Baclofen (paraplegische Mutter), Lokalanästhetika

Tab. 1: Ursachen neonataler Anfälle

perinatale Anamnese und die klinische Untersuchung geben die wichtigsten diagnostischen Hinweise. Erbrechen und Koma nach symptomfreien Intervall können auf eine Stoffwechselkrankheit hinweisen, ebenso Dysmorphiezeichen, Makrocephalie, Hepatomegalie, Augensymptome oder ein auffälliger Körpergeruch. Die Anfallsymptome und die Auswirkungen von Stimulation und Lageänderung sollten beschrieben werden. Folgeuntersuchungen richten sich nach den erhobenen Befunden und nach dem Zustand.

Im Vordergrund stehen Untersuchungen mit therapeutischen Konsequenzen: Blutzucker und Elektrolyte, sowie Lumbalpunktion bei Hinweis auf eine entzündliche Erkrankung. Bei unklarer Ätiologie sollten bei der Lumbalpunktion zusätzlich Laktat, Aminosäuren und biogene Amine bestimmt und ggf. ein Glukose-Transporter-Defekt (Liquor-/Blutzucker  $<0.4$ ) ausgeschlossen werden. Laboruntersuchungen zum Ausschluss von Stoffwechselkrankheiten umfassen Blutgasanalyse, Ammoniak, Laktat, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, GOT, GPT, CK, Triglyzeride, Gerinnung, reduzierende Substanzen und Ketonkörper im Urin, Aminosäuren in Plasma und Urin, organische Säuren im Urin, Acylcarnitinprofil und ein Sulphit-Test im frischen (!) Urin (20).

Das EEG (mindestens 1 Stunde) dient der Erkennung und Einordnung der Anfälle und kann Hinweise auf die Grunderkrankung und die Prognose geben. Anfälle sind fokale und multifokale rhythmische Wellen (0.5-15 Hz) oder rhythmische sharp-waves von mindestens 10 sec Dauer (24). Während des Anfalls ändern sich häufig Morphologie, Frequenz, Amplitude, Polarität und Lokalisation (Abb.1). PLEDs (periodic lateralized epileptic discharges) sind Serien stereotyper, gleichmäßig auftretender Komplexe (Abb. 2), die mindestens 10 Minuten oder 20% der Aufzeichnungszeit andauern und mit und ohne klinische Anfälle einhergehen (26). Störungen der Grundaktivität werden unterteilt in moderat oder schwer (24). Zu schweren Störungen zählen: isoelektrisches EEG (nicht reaktiv,  $< 5 \mu\text{V}$ ), „suppression-burst“ (nicht reaktive Perioden von Inaktivität  $< 5 \mu\text{V}$  im Wechsel mit Ausbrüchen von 1-10 sec hochamplitudiger delta/theta-Aktivität und sharp-waves) (Abb. 3) und ein niederamplitudiges EEG (Amplitude 5-30  $\mu\text{V}$  vigilanzunabhängig). Das „suppression-burst“ muss vom Tracé alternant (nur im Schlaf, zwischen den Ausbrüchen Aktivität  $> 5 \mu\text{V}$ ) abgegrenzt werden (11). Vor der 36. SSW kann ein „suppression-burst“ nicht diagnostiziert werden. Bei der frühen myoklonischen und frühen epileptischen Enzephalopathie sind die Kriterien

weniger streng: Abbildungen in verschiedenen Publikationen (13, 18) zeigen immer eine Inaktivität  $< 5 \mu\text{V}$  in der Suppression. Moderate Störungen der Grundaktivität sind: Unreife ( $> 2$  Wochen zurück), Amplitudenasymmetrie (kontinuierlich  $> 25\%$ ) und „langames EEG“ (vigilanzunabhängige monotone delta-Aktivität). Kontinuierliches EEG-Monitoring scheint in Anbetracht der Diskrepanz zwischen klinisch sichtbaren und nicht sichtbaren elektrographischen Anfällen für die Diagnostik und Therapieüberwachung eine *conditio sine qua non* (14, 19). „Cerebral Function Monitoring“ (CFM) bietet möglicherweise eine Alternative. In einer vergleichenden Studie waren die meisten EEG-Anfälle im CFM nachweisbar (28).

In Ultraschall, CT und MRI lassen sich Fehlbildungen, Blutungen und hypoxisch-ischämische Läsionen erkennen und Ausmass, Schwere und Zeitpunkt der Schädigung einschätzen. Fehlbildungen schlieβen Stoffwechselkrankheiten nicht aus.

## Verschiedene Syndrome

„Frühe infantile epileptische Enzephalopathie (Ohtahara-Syndrom)“ (EIEE) und „Frühe myoklonische Enzephalopathie“ (EME) manifestieren sich in den ersten Lebenswochen und zeigen im EEG ein vigilanzunabhängiges „suppression-burst“ (1, 13, 17, 18, 33). Bei der EME stehen multifokale und bilaterale Myoklonien an Ex-

tremitäten und Gesicht im Vordergrund. Auch tonische Anfälle, Spasmen und fokale Anfälle kommen vor. Die Ursache ist meist unbekannt, Stoffwechselkrankheiten aber auch Hirnfehlbildungen sind beschrieben. Die Anfälle sind therapierefraktär und gehen z. T. in BNS-Epilepsie über. Die Prognose ist ungünstig: 50 % sterben und die Überlebenden sind neurologisch schwer beeinträchtigt. Die EIEE ist seltener als die EME. Klinisch überwiegen tonische Spasmen, einzeln oder in Klustern, sowie generalisiert tonisch-klonische und fokal klonische Anfälle. Die Spasmen treten mit hoher Frequenz im Wachen und im Schlaf auf. Iktal zeigt das EEG hochamplitudige Wellen, z.T. mit raschen Rhythmen. Im Cluster kann das „suppression-burst“ verschwinden (33). Ursachen sind Hirnfehlbildungen und selten Stoffwechselkrankheiten. Oft ist die Ursache unbekannt. Die Prognose ist ungünstig, meist besteht Therapieresistenz und 75 % zeigen im Verlauf Hypsarrhythmie und BNS-Epilepsie. Viele Aspekte der EIEE sind einer frühen BNS-Epilepsie ähnlich (tonische Spasmen im Cluster, iktales EEG, Verschwinden des „suppression-burst“ im Cluster, Übergang zur BNS).

Fifth-Day Fits (benigne idiopathische neonatale Anfälle) treten bei reifen Neugeborenen um den 5. Lebenstag auf (8, 9, 21, 29). Die Anfälle sind multifokal klonisch, subtil oder generalisiert tonisch-klonisch, z. T. mit Apnoe. Die Anfälle sind



Abb. 1: Neugeborenes nach perinataler Asphyxie bei vorzeitiger Plazentalösung; 2. Lebens-tag. 80 Sekunden Ausschnitt aus einem elektrographisch 5,5 Minuten dauernden Anfall. Zu Beginn Kloni rechter Arm, später Augensymptome (Blinzeln), gegen Ende ohne Klinik. Im Alter von 1. Jahr altersgerechte normale Entwicklung, ohne Medikamente anfallsfrei. (Elektrodenplatzierung siehe Dumermuth G: Elektroencephalographie im Kindesalter. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, 1976)



Abb. 2: Neugeborenes nach schwerer Asphyxie: 1. Lebenstag, bilaterale periodische epileptische Entladungen (PLEDs), am 3. Lebenstag verstorben

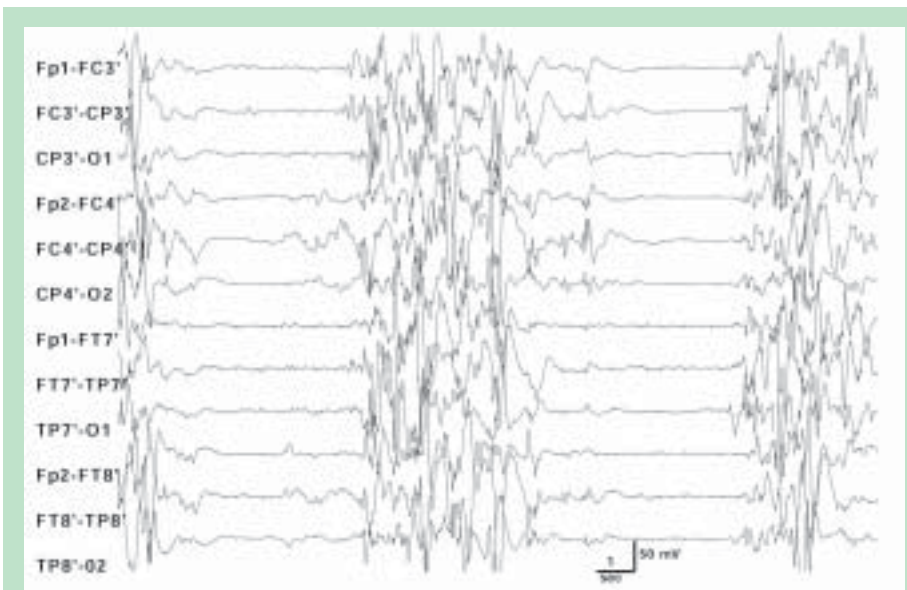


Abb. 3: Neugeborenes: 3. Lebenstag, unklare Enzephalopathie, MRI normal, „suppression-burst“

meist auf 24 Stunden begrenzt, die Frequenz ist aber sehr hoch. Zwischen den Anfällen sind die Neugeborenen unauffällig. Die Wirksamkeit von Antiepileptika ist fraglich, die Prognose ist gut. Als Ursache wurden niedriges Zink im Liquor (8) und Rotavirusinfektion (9) vermutet. Auffällig ist das endemische Auftreten über Monate mit seltenen Erkrankungen davor und danach (9, 21). Die Krankheit hat in den letzten Jahren an Bedeutung verloren.

Ursache der „Benignen familiären neonatalen Anfälle“ ist eine Störung auf Chromosom 20q13.3 oder 8q24. Betroffen ist ein Kalium-Kanal (M-Kanal), der normalerweise bei geringer Depolarisation aktiviert wird und repetitive Aktionspo-

tentiale verhindert (6). Bei der Krankheit ist der Kaliumfluss durch den M-Kanal reduziert. Typisch ist die familiäre Belastung und der Beginn am 2.-4. Lebenstag (23, 29). Die Anfälle beginnen mit tonischen Bewegungen, Apnoe, auffälligen Augenbewegungen, Automatismen und Änderung der Hautfarbe, gefolgt von multifokalen oder generalisierten Kloni. Iktal finden sich zunächst sharp-waves, während der tonischen Phase eine generalisierte Amplitudenminderung gefolgt von rhythmisch symmetrischen langsamen Wellen, die mit Auftreten der Kloni in spike-waves übergehen. Am Ende kann ein „suppression-burst“ auftreten. Die Anfälle dauern 1-3 Minuten und haben eine Frequenz von

3-6 pro Tag. Interiktal ist EEG normal und die Neugeborenen sind unbeeinträchtigt. Die Anfälle sprechen auf Phenobarbital an. Die Prognose ist gut und die Anfälle sistieren meist bis zur 6. Lebenswoche (68 %). Das Risiko späterer Anfälle liegt bei 16-22 %.

## Therapie

### Warum antikonvulsiv behandeln?

Anfälle verbrauchen viel Energie. In der MR-Spektroskopie (MRS) fällt Phosphokreatin im Anfall ab und steigt nach Unterbrechung durch Phenobarbital wieder an (29). Ein Teil des Energiebedarfs wird durch Zunahme der Hirndurchblutung kompensiert (3). Bleibt sie aus oder laufen die Anfälle in ischämischen Regionen ab, wird der Energiemangel kritisch und es kommt zur Schädigung.

Exzitatorische Neurotransmitter, in erster Linie Glutamat, werden beim Anfall in den synaptischen Spalt freigesetzt und führen zur Übererregung von Glutamatrezeptoren (AMPA, NMDA). Dies führt zum Calcium-Einstrom in die Zelle und hohes intrazelluläres Calcium führt über verschiedene Pathomechanismen zum Zelluntergang. Unreife Neurone sind gegenüber diesen Prozessen weniger vulnerabel: der Calcium-Anstieg ist schwächer, das intrazelluläre Calcium wird besser abgepuffert und die pathophysiologischen Kaskaden sind noch unreif (10). Junge Ratten haben nach längeren Anfällen entsprechend weniger Defizite als ältere. Nachweisbar aber sind ein reduziertes visuell räumliches Erinnerungsvermögen und eine lebenslang erhöhte Anfalls-Anfälligkeit (10). Klinische Studien liefern bislang nur Indizien für eine mögliche Schädigung durch Anfälle. In MRS-Studien an Neugeborenen mit Asphyxie und Anfällen wurde ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der klinischen Anfälle und dem Anstieg von Laktat/Cholin und dem Abfall von N-Acetylaspartat/Cholin aufgezeigt (16). Das menschliche Neugeborene scheint sich aber besser von biochemischen Defiziten zu erholen als Versuchstiere. Dazu tragen die grösseren Zeiträume für die neuronale Differenzierung und Myelinisierung bei.

### Allgemeine Therapiemaßnahmen

Vor der antikonvulsiven Behandlung steht die Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen. Hypoglykämie wird mit 2 ml/kg 10% Dextrose i.v. gefolgt von 8 mg/kg/Minute behandelt (29). Empfohlen wird ein „supranormaler Blutzuckerspiegel“ was den üblichen Empfehlungen beim Status epilepticus widerspricht. Bei Erwachsenen verstärkt die Hyperglykämie



ischämische Läsion, im unreifen Gehirn bewirkt sie das Gegenteil. Der Grund liegt wahrscheinlich in einem besseren Laktattransport aus dem Gehirn (30). Ebenfalls ausgeglichen werden Hypocalcämie und Hypomagnesiämie (10 % Calciumgluconat 2 ml/kg i.v. über 10 Minuten bzw. 50 % Magnesiumsulfat 0,25 ml/kg i.m.) (17). Sistieren die Anfälle darunter, erübrigen sich Antiepileptika.

Bei Pyridoxin-abhängiger Epilepsie wird 50-100 mg *Pyridoxin* i.v. verabreicht und wirkt klinisch in Minuten und im EEG in Minuten bis Stunden (Cave: Apnoe bei Responder) (15, 29). Kurzzeitige Verbesserungen sind kein Therapieerfolg. Gelegentlich sind höhere oder wiederholte Pyridoxindosen erforderlich.

### Antiepileptische Medikation

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Antiepileptika hängt von den Erfolgskriterien ab. Die meisten Studien haben klinische Kriterien, allenfalls ergänzt durch kurze EEG-Kontrollen. In neueren Studien wird der Erfolg im Langzeit-EEG beurteilt (14, 19).

*Phenobarbital* ist Mittel der ersten Wahl (17, 19, 29). Wirksam sind Spiegel um 20 µg/ml, wofür eine Ladungsdosis von 15-20 mg/kg i.v. über 10-15 Minuten notwendig ist. Sistieren die Anfälle nicht, werden zusätzlich 5 mg/kg alle 15 Minuten gegeben bis der Anfall aufhört oder die Dosis von 40 mg/kg erreicht ist (29). Höhere Dosen bringen keine zusätzliche Wirkung und Blutspiegel > 50 µg/ml führen zu Nebenwirkungen. Klinisch lassen sich mit *Phenobarbital* 43-70 % der Anfälle unterbrechen (29), im Langzeit-EEG liegt die Erfolgsquote mit 43 % niedriger (19). *Phenytoin* ist gleich wirksam wie *Phenobarbital* (19).

Reicht *Phenobarbital* nicht aus, wird *Phenytoin* 20 mg/kg langsam (1 mg/kg/Minute) i.v. unter EKG-Monitor gegeben. 59 % der Neugeborenenkrämpfe sprechen auf die Kombination an (19).

Gelingt auch damit keine Anfallskontrolle wird *Lorazepam* 0,05 bis 0,15 mg/kg eingesetzt (29). Die Halbwertszeit von *Lorazepam* beträgt beim Neugeborenen 40 Stunden.

Darüber hinaus gibt es kleine Studien mit verschiedenen Medikamenten (*Topiramate*, *Lidocaine*, *Thiopental*, *Paraldehyd*, *Valproat*, *Carbamazepin*, *Lamotrigin*).

### Auswirkungen von Antiepileptika

Über die Auswirkungen von Antiepileptika auf das unreife menschliche Gehirn ist wenig bekannt. In neuronalen Zellkulturen und Tierexperimenten hat *Phenobarbital* eine schädigende Wirkung (29) und NMDA-Rezeptor – Antagonisten und

GABA<sub>A</sub>-Agonisten (Barbiturate, Benzodiazepine) führen bei 7 Tage alten Ratten zu Apoptose im Gehirn (12).

Akzeptiert ist die konsequente antikonvulsive Behandlung elektroklinischer Anfälle. Pathophysiologisch macht eine Unterscheidung zwischen elektrographischen und elektroklinischen Anfällen keinen Sinn (3, 26). Häufig bedarf es aber hoher Dosen mit kontraproduktiven Nebenwirkungen, bevor elektrographische Anfälle sistieren. Volpe (2001) beschränkt die Behandlung elektrographischer Anfälle auf *Phenobarbital*dosen, die einen Blutspiegel von 40 µg/ml erzielen (29). Die Entscheidung für Antiepileptika bei klinischen Anfällen ohne Anfall im EEG kann schwierig sein. Lassen sich die Anfälle durch Stimulation auslösen und durch Lageänderung unterdrücken, sollte auf Antiepileptika verzichtet werden (17). Ein EEG-Monitoring erleichtert die Entscheidung: zeigen sich keine elektrographischen Anfälle, ist Zurückhaltung gerechtfertigt, insbesondere wenn die Grundaktivität wenig beeinträchtigt ist.

### Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie beginnt 12 Stunden nach der Ladung mit 3-4 mg/kg für *Phenobarbital* und *Phenytoin* (29). Blutspiegelkontrollen werden empfohlen, Dosisänderungen sollten aber klinisch begründet sein (17). *Phenytoin* ist wegen nichtlinearer Kinetik und rasch ändernder Eliminationsraten beim Neugeborenen schlecht steuerbar (17, 29). Die Halbwertszeit schwankt in der 1. Lebenswoche zwischen 6,9 und 140 Stunden und sinkt in den folgenden Wochen rasch ab (7). Bei Anfallsfreiheit sollte *Phenytoin* abgesetzt und nur *Phenobarbital* fortgeführt werden (29). Für *Phenobarbital* liegt die Halbwertszeit bei 100-270 Stunden für Termingeborene und 400 Stunden für Frühgeborene und sinkt im 1. Monat auf 67 Stunden (17). Die Behandlungsdauer orientiert sich am Rückfallrisiko. Die meisten Anfälle bei Neugeborenen sind Folge akuter Störungen und gehen nicht in Epilepsie über. Eine Dauertherapie ist selten erforderlich. Nach Volpe (2001) empfiehlt sich folgendes Vorgehen (29):

- ▶ Therapieende 2 Wochen nach dem letzten Anfall, wenn das Kind neurologisch unauffällig ist. Anderenfalls muss die Ätiologie und das EEG berücksichtigt werden. Ist das EEG normal und die Ätiologie nur vorübergehend von Bedeutung, wird *Phenobarbital* abgesetzt. Ansonsten empfiehlt sich eine Fortsetzung für 4 Wochen.
- ▶ Ist nach 4 Wochen die neurologische Untersuchung normal, wird *Phenobarbital* über zwei Wochen abgesetzt. Ist

die neurologische Untersuchung auffällig und finden sich im EEG Epilepsiepotentiale, wird *Phenobarbital* weitere 3 Monate verabreicht.

Ob die Langzeitbehandlung eine Epilepsie verhindert, ist fraglich. Clancy und Ledigo (1991) konnten zeigen, dass Epilepsien durchschnittlich nach 12,7 Monaten (0,8-41 Monate) auftraten, obwohl 60% der Patienten zu dem Zeitpunkt unter *Phenobarbital* standen (5).

### Prognose

Die Mortalität nach Neugeborenenkrämpfen beträgt 20 - 33 % (4, 5, 29). 25-59 % der Überlebenden haben neurologische Defizite und 15-56 % eine Epilepsie (4, 5, 29). Ein normaler Outcome schließt spätere neuropsychologische Defizite nicht aus (27). Die Prognose hängt ab vom Gestationsalter bei Geburt, der Grunderkrankung, dem neurologischen Status und dem EEG (29). Während 60 % der Termingeborenen (> 2.500 g) nach Anfällen einen normalen Outcome zeigen, sind es bei Frühgeborenen (< 1.500 g) nur 19 %. Kinder mit Subarachnoidalblutung oder später Hypocalcämie haben eine gute Prognose. Nach Hypoxie/Ischämie, bakterieller Meningitis, Hypoglykämie und früh auftretender Hypocalcämie sind 50 % normal, 20-30 % haben eine Epilepsie. Ist das Neugeborene nach Asphyxie neurologisch normal, sinkt das Epilepsierisiko auf Null. Am schlechtesten ist die neurologische Prognose nach intraventrikulärer Blutung, bei Fehlbildungen oder bei globalen MRI Veränderungen. Das Epilepsierisiko bei kortikalen Fehlbildungen liegt bei 80-100 %. Ein schwer verändertes EEG geht in > 80 % mit neurologischen Folgen und in ca. 50 % mit einer Epilepsie einher. Eine normale Grundaktivität ist prognostisch günstig, > 90 % haben eine normale Entwicklung. Ungünstig ist die Prognose nach häufigen Anfällen oder Status epilepticus (14). Fokal klonische Anfälle haben eher eine gute, subtile, generalisiert tonische oder mehrere Anfallstypen eher eine ungünstige Prognose (4, 17).

### Literatur

1. Aicardi J (1992) Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. John Libbey, London, pp 13-23
2. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, et al. (2001) Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 42: 1212-8
3. Boylan GB, Panerai RB, Rennie JM, et al. (1999) Cerebral blood flow velocity during neonatal

- seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 80: F105-110
4. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ, Jr., et al. (2002) Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. J Pediatr 140: 707-12
  5. Clancy RR, Legido A (1991) Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. Epilepsia 32: 69-76
  6. Cooper EC (2001) Potassium channels: how genetic studies of epileptic syndromes open paths to new therapeutic targets and drugs. Epilepsia 42 Suppl 5: 49-54
  7. Dodson WE, Bourgeois BF (1990) Changing kinetic patterns of phenytoin in newborns. In: Wasterlain CG, Vert P (eds) Neonatal seizures. Raven Press, New York, pp 269-274
  8. Goldberg HJ, Sheehy EM (1982) Fifth day fits: an acute zinc deficiency syndrome? Arch Dis Child 57: 633-5
  9. Herrmann B, Lawrenz-Wolf B, Seewald C et al. (1993) [5th day convulsions of the newborn infant in rotavirus infections]. Monatsschr Kinderheilkd 141: 120-3
  10. Holmes GL, Ben-Ari Y (2001) The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. Pediatr Res 49: 320-5
  11. Holmes GL, Rowe J, Hafford J (1983) Significance of reactive burst suppression following asphyxia in full term infants. Clin Electroencephalogr 14: 138-41
  12. Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C et al. (2001) Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. Biochem Pharmacol 62: 401-5
  13. Lombroso CT (1990) Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. J Clin Neurophysiol 7: 380-408
  14. McBride MC, Laroia N, Guillet R (2000) Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. Neurology 55: 506-13
  15. Mikati MA, Trevathan E, Krishnamoorthy KS et al. (1991) Pyridoxine-dependent epilepsy: EEG investigations and long-term follow-up. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 78: 215-21
  16. Miller SP, Weiss J, Barnwell A et al. (2002) Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. Neurology 58: 542-8
  17. Mizrahi EM, Kellaway P (1998) Diagnosis and management of neonatal seizures. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
  18. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y et al. (1987) The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects. Brain Dev 9: 371-6
  19. Painter MJ, Scher MS, Stein AD et al. (1999) Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. N Engl J Med 341: 485-9
  20. Prietsch V, Hoffmann GF (2002) Diagnostik und Therapie angeborener Stoffwechselerkrankungen. Neuropaediatric in Klinik und Praxis 1: 18-25
  21. Pryor DS, Don N, Macourt DC (1981) Fifth day fits: a syndrome of neonatal convulsions. Arch Dis Child 56: 753-8
  22. Radvanyi-Bouvet MF, Vallecalle MH, Morel-Kahn F et al. (1985) Seizures and electrical discharges in premature infants. Neuropediatrics 16: 143-8
  23. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, et al. (1993) Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. Neurology 43: 1355-60
  24. Rowe JC, Holmes GL, Hafford J et al. (1985) Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 60: 183-96
  25. Scher MS (1997) Stimulus-evoked electrographic patterns in neonates: an abnormal form of reactivity. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 103: 679-91
  26. Shewmon DA (1990) What is a neonatal seizure? Problems in definition and quantification for investigative and clinical purposes. J Clin Neurophysiol 7: 315-68
  27. Temple CM, Dennis J, Carney R et al. (1995) Neonatal seizures: long-term outcome and cognitive development among 'normal' survivors. Dev Med Child Neurol 37: 109-18
  28. Toet MC, van der Meij W, de Vries LS et al. (2002) Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. Pediatrics 109: 772-9
  29. Volpe JJ (2001) Neurology of the newborn. W.B.Saunders Company, Philadelphia
  30. Wasterlain CG, Hattori H, Yang C et al. (1990) Selective vulnerability of neuronal subpopulations during ontogeny reflects discrete molecular events associated with normal brain development. In: Wasterlain CG, Vert P (eds) Neonatal seizures. Raven Press, New York, pp 69-81
  31. Watanabe K, Hara K, Miyazaki S et al. (1982) Apneic seizures in the newborn. Am J Dis Child 136: 980-4
  32. Watanabe K, Hara K, Miyazaki S et al. (1977) Electroclinical studies of seizures in the newborn. Folia Psychiatr Neurol Jpn 31: 383-92
  33. Yamatogi Y, Ohtahara S (2002) Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. Brain Dev 24: 13-23

Neuropaediatric 2: 96-102 (2003)

Priv. Doz. Dr. med. B. Schmitt  
Abteilung für Klinische  
Neurophysiologie  
Universitäts-Kinderklinik  
Steinwiesstraße 75  
CH-8032 Zürich  
bernhard.schmitt@kispi.unizh.ch

# Hörscreening bei Neugeborenen und Risikokindern

P. ZWIRNER, N. MIßFELDT

Institut für Phoniatrie und Pädaudiologie, CI-Rehabilitationszentrum,  
Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten-Herdecke

## Zusammenfassung

**Hintergrund und Fragestellung:** Die Notwendigkeit eines allgemeinen Neugeborenenhörscreenings wird inzwischen kaum mehr infrage gestellt, wird jedoch bis dato in Deutschland nicht flächendeckend und nicht standardisiert durchgeführt. Ziel unserer retrospektiven Studie war es zu erfassen, (1) wie effektiv und praktikabel ein solches Hörscreening im Einzugsbereich einer großen Kinderklinik mit Perinatalzentrum ist, (2) inwieweit bei der Methodik Unterschiede zwischen reifen Neugeborenen und Risikokindern beachtet werden müssen.

**Patienten/Methodik:** Die Phoniatrie/Pädaudiologie an der Vestischen Kinder- und Jugendklinik betreut das in der örtlichen Geburtsklinik durchgeführte Neugeborenenhörscreening. Im Jahr 2000 wurden dort bei 1029 Kinder beiderseits die otoakustischen Emissionen mit dem Echoscreen® gemessen. Darüberhinaus wurden 301 Risikokinder primär im Institut für Phoniatrie und Pädaudiologie einer kompletten pädaudiologischen Diagnostik unterzogen.

**Ergebnisse:** Bei dem Neugeborenenhörscreening war die erste Echoscreen® Messung beider Ohren bei 906 Kindern (88 %) beidseitig unauffällig. Bei den übrigen Kindern erfolgte eine Wiederholungsmessung mit dem Echoscreen® direkt nach der Erstmessung, danach blieben 18 Kinder (1,7 %) auffällig. Drei dieser Kinder erwiesen sich schließlich als schwerhörig (2 einseitig, 1 beidseitig). Bei den Risikokindern lag die Nachweisbarkeitsrate für die transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE)-Messung bei 62,5 %, für die automatisierte Hirnstammaudiometrie (ALGO-2®) bei 89,7 %. Insgesamt war in diesem Kollektiv die Rate von schwerhörigen Kindern mit 8 % (24 Kinder) sehr hoch (11 Kinder einseitig, 13 beidseitig).

**Schlussfolgerungen:** Das beidohrige Neugeborenenhörscreening mit dem Echoscreen® erwies sich mit einer pass-

rate von 98,3 % (inkl. Retest) und dem Aufdecken einer Schwerhörigkeit bei 0,3 % dieser Kinder als sehr effektiv. Durch einen Retest bei auffälligem Echoscreen® kann die notwendige Nachuntersuchungsrate erheblich reduziert werden. Aufgrund der schlechten pass-rate der TEOAE Messung ist diese jedoch für das Hörscreening von Risikokindern ungeeignet. Bei Risikokindern bewährt sich an unserer Klinik als automatisierte Hirnstammaudiometrie das ALGO-2®.

## Schlüsselwörter

Hörscreening, Neugeborene, Risikokinder, otoakustische Emissionen, automatisierte Hirnstammaudiometrie

## Hearing screening of newborns and high risk neonates

### Summary

**Background and Objective:** The need for a general newborn hearing screening is hardly questioned anymore. In Germany, however, it is not yet carried out in a standardized and country-wide way. The aim of this retrospective study was to find out (1) how effective and practicable such a hearing screening is in the area of a large children hospital with perinatal center, (2) to what extent methodological differences between mature newborns and high-risk neonates have to be considered.

**Patients/Methods:** The Institute of Phoniatrics and Pedaudiology at the Vestische Children Hospital takes care of the newborn hearing screening carried out at the local maternity hospital. In 2000, otoacoustic emissions of 1.029 infants were measured with the echoscreen® on both ears in the maternity unit. In addition, 301 high-risk neonates were subjected to a primary complete pedaudiological diagnostic evaluation at our Institute.

**Results:** 88 % of all newborns passed the first Echoscreen® measurement on both ears. On the remaining children, retesting with the Echoscreen® was carried out immediately after the first measurement; after that 18 children (1,7 %) still failed. Three of these infants finally proved to be hearing impaired (2 unilateral, 1 bilateral). With the high-risk neonates the pass rate for the TEOAE measurement was 62.5 %, for the automated auditory brainstem response (ALGO-2®) 89.7 %. In total, in this group the rate of hearing impaired infants was very high with 8 % (24 infants: 11 unilateral and 13 bilateral).

**Conclusions:** The newborn hearing screening with the Echoscreen® on both ears proved to be very effective with a pass rate of 98,3 % (retest included) and the discovery of hearing loss in 0.3 % of these children. Because of the poor pass rate of the TEOAE measurement, this measurement is unsuited for the hearing screening of infants at risk, however. With infants at risk automated auditory brainstem response (ALGO-2®) has proven to be successful at our hospital.

## Keywords

Hearing screening, newborns, high risk neonates, otoacoustic emissions, automated auditory brainstem response

## Einleitung

Die Prävalenz angeborener Hörstörungen wird international mit etwa 1-2 pro 1000 Neugeborenen angenommen. Obwohl schon lange bekannt ist, dass ein ausreichendes Hörvermögen beim Menschen notwendig ist, um zu einer normalen Sprachentwicklung zu gelangen, wird ein universelles Neugeborenenhörscreening in Deutschland trotz zunehmender Aktivitäten immer noch nicht flächendeckend durchgeführt. Bereits 1994 wurde in den USA im Rahmen einer Konsensuskonferenz vom National Institute of Health ein uni-

verselles Hörcreening mittels otoakustischer Emissionen gefordert, mit der Zielgabe, die Diagnose bis zum 3. Lebensmonat und den Therapiebeginn bis zum 6. Lebensmonat sicherzustellen (13).

Nach den Daten des Deutschen Zentralregisters für kindliche Hörstörungen, das seit 1996 Kinder mit permanenten Hörstörungen erfasst, liegt das mittlere Diagnosealter bei resthörigen Kindern jedoch noch immer bei 2,5 Jahren, bei mittelgradigen Schwerhörigkeiten bei 4,4 Jahren, und leichtgradige Schwerhörigkeiten werden nach wie vor meist erst bei den Einschulungsuntersuchungen erfasst (9,10).

Erst seit kurzem werden in Deutschland verstärkt Anstrengungen unternommen, um ein universelles Hörscreening zu realisieren. So wird z. B. seit Anfang des Jahres 2000 in Niedersachsen, ausgehend von der HNO-Universitätsklinik Hannover, in Zusammenarbeit mit dem Bundesministerium für Gesundheit und den Spitzenverbänden der Krankenkassen Deutschlands ein Modellprojekt zum universellen Hörscreening mittels TEOAE-Messung durchgeführt. In 3 Phasen soll

- ▶ die Machbarkeit (Ist die Routineuntersuchung durch angelegte Kinderkrankenschwestern im Krankenhaus möglich?),
- ▶ die Effektivität (Können durch das Screening durchschnittliche Zeitpunkte der Diagnosestellung und des Therapiebeginns effektiv vorverlegt werden?) und
- ▶ die Effizienz (Kosten/Nutzen-Analysen) untersucht werden (4).

In Hessen werden in einer Modellstudie der Kliniken für Phoniatrie und Pädaudiologie der Universitäten Frankfurt und Marburg die praktische Einsetzbarkeit nicht der TEOAE-Messung sondern zweier Screening-BERA (brainstem electric response audiometry) Verfahren (Bera-phon®, Evoflash®) evaluiert (17). Neben diesen anspruchsvollen Studienprojekten finden sich inzwischen auch viele regionale Aktivitäten, die das Hörscreening gewissermaßen durch die Tat etablieren. So wurde z.B. in Bayern, initiiert von der HNO-Universitätsklinik Regensburg, das Screening mit Hilfe einer Stiftung der bayerischen Sparkassen und der Lions-Clubs begonnen. Das Screening erfolgt in Geburtskliniken als auch in kinderärztlichen Praxen. In Hamburg wurde durch eine interdisziplinäre Initiative H.A.H.N. (Hamburger Arbeitskreis für Hörscreening bei Neugeborenen) geschaffen, durch den inzwischen ein Hörscreening mittels TEOAE an den Geburtskliniken realisiert wurde. Im Saarland erfolgt seit Juli 2001 ein flächendeckendes dreistufiges TEOAE-basiertes Hörscreening, das mittels EDV-

gestützten Aufbaus eine lückenlose Erfassung anstrebt (18).

Im Methodenvergleich sind heute zwei Verfahren zum Einsatz für ein universelles Neugeborenenhörscreening geeignet und auch kommerziell verfügbar: Die Messung der Funktion der äußeren Haarzellen des Innenohres durch transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE) und die Messung der Antwort des Hörsystems auf Hirnstammebene (Welle V) auf akustische Reize mittels akustisch evozierter Hirnstamm-Potentiale (Screening-BERA). In Entwicklung ist zur Zeit eine Kombination beider Verfahren. Heinemann und Bohnert (12) führten vergleichende Untersuchungen und Kostenanalysen zwischen TEOAE- und BERA-Screening-Messverfahren durch und plädierten für die sofortige Einführung eines Zweistufenscreenings (erst TEOAE-Screening, bei Auffälligkeit BERA-Screening).

Im Gegensatz zur Prävalenz kindlicher Hörstörungen bei reifen Neugeborenen, die mit 1-2 pro 1.000 Geburten angegeben wird, steigt die Prävalenz von Hörstörungen bei Risikokindern auf das 10- 40 fache (2, 8, 15, 20, 22). Daher wurden erste Hörscreeningbemühungen bevorzugt zunächst an dieser Population vorgenommen. Inzwischen ist bekannt, dass ein Screening der Risikokinder alleine nur ca. 50 % der schwerhörigen Kinder aufdeckt (5, 22) und konsequenterweise wird die Notwendigkeit eines allgemeinen Hörscreenings anerkannt. An unserer Klinik werden bereits seit Mitte der neunziger Jahre Risikokinder einer pädaudiologischen Diagnostik zugeführt, die u.a. eine TEOAE-Messung und automatisierte Hirnstammaudiometrie beinhaltet. Erst seit Januar 2000 erfolgt in Kooperation mit der Geburtshilfe ein Zweistufen-Screening bei Gesundgeborenen: Primärscreening mit TEOAE, BERA-Screening (ALGO-2®) bei auffälligen Kindern. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, zum einen die Praktikabilität und Effektivität solch eines universellen Hörscreening im Einzugsbereich einer großen Kinderklinik mit Perinatalzentrum zu untersuchen. Zum anderen haben wir in dieser Studie für den gleichen Zeitraum von einem Jahr die Ergebnisse der Risikokinder ausgewertet, um anhand der Daten mögliche Unterschiede der Methodik für ein universelles Hörscreening zwischen reifen Neugeborenen und Risikokindern aufzuzeigen.

## Methodik

### Allgemeines Neugeborenenhörscreening

Seit Ende 1999 wird in der Geburtsklinik des St.-Vincenz-Krankenhauses Dat-

teln ein generelles Neugeborenenhörscreening durchgeführt, das von der Abteilung Phoniatrie und Pädaudiologie der Vestischen Kinder- und Jugendklinik betreut wird.

Alle neugeborenen Kinder erhalten am 3. Lebenstag ein beidseitiges Hörscreening mit dem Echoscreen®. Die Messung erfolgt durch die Krankenschwestern der Geburtshilfe im sog. Kinderzimmer der Geburtsklinik. Die Eltern werden durch ein Informationsblatt aufgeklärt und um Zustimmung gebeten. Ist das Echoscreen® auffällig, wird die Messung direkt nach der ersten Messung wiederholt. Als auffällig gilt an unserer Klinik auch ein einseitig auffälliger Befund. Die Krankenschwestern notieren das Ergebnis sowie die Messzeiten für eine / bzw. Wiederholungsmessung in ein vorgefertigtes Protokoll. Das Ergebnis des durchgeführten Hörscreenings wird mit einem Stempel in das Vorsorgeuntersuchungsheft des Kindes dokumentiert. Ist die Messung weiterhin auffällig, werden die Kinder unmittelbar (maximal nach 7 Tagen) nach stationärer Entlassung in unserer Abteilung zu einer vollständigen pädaudiologischen Untersuchung vorgestellt. Diese Untersuchung umfaßt Anamnese, Ohrmikroskopie, Freifeldaudiometrie, Impedanzaudiometrie, Ableitung von TEOAE (Ilo 88® und/oder Echoscreen®) sowie eine automatisierte Hirnstammaudiometrie mit dem ALGO-2®.

### Hörscreening der Risikokinder

Die Neonatologische Abteilung der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln bildet mit der Geburtsklinik des Vincenz Krankenhauses ein Perinatalzentrum (PNZ), das einen weit überregionalen Einzugsbereich über das südliche Münsterland und nördliche Ruhrgebiet umfaßt. Kinder aus dem PNZ erhalten bereits seit Mitte der neunziger Jahre eine umfassende pädaudiologische Diagnostik. Sie beinhaltet Anamnese, HNO-Status mit Ohrmikroskopie, Freifeldaudiometrie, Impedanzmessung, eine automatisierte Hirnstammaudiometrie mit dem ALGO-2®, und zusätzlich die Ableitung von TEOAE (Ilo 88® und/oder Echoscreen®). Sind die TEOAE mit der Standardapparatur Ilo 88® nicht nachweisbar, erfolgt noch die Messung mit dem Screeninggerät Echoscreen® (kürzere Messzeit, geringere Störlärmempfindlichkeit).

Neben den Kindern aus dem PNZ rechnen wir in die Gruppe der Risikokinder auch Säuglinge mit ein, die uns von auswärts zur Hördiagnostik zugewiesen werden.

Die Gruppe dieser so genannten Risikokinder – „so genannt“, da abweichend von

den international etablierten Risikofaktoren (13) – unterteilten wir für die vorliegende Arbeit nach klinischen Gesichtspunkten in folgende Gruppen:

1. Frühgeburten
2. Reife Neugeborene mit kompliziertem peri/postpartalem Verlauf
3. Säuglinge zur Abklärung des Gehöres bei auswärts geäußertem Verdacht auf Schwerhörigkeit, z. B. im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen des Kinderarztes, seitens der Eltern geäußert Verdacht oder auffällige Hörscreeing Befunde in auswärtigen Kliniken.
4. Ohrmissbildungen
5. Syndromale Erkrankungen
6. Familiär auftretende Schwerhörigkeit

Alle nach der pädaudiologischen Erstuntersuchung weiterhin auffälligen Kinder wurden kurzfristig kontrolliert und ggf. einer definitiven Diagnostik (Hirnstammaudiometrie in Sedierung) und (Re)Habilitation zugeführt.

**Messung der transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE)**

Als Screeninggerät wird von uns das Gerät Echoscreen® (Fa. Fischer-Zoth GmbH, Wilhelmsburg, A) verwendet, das eine automatische Bewertung der Aufzeichnung der TEOAE entweder als „pass“ oder „fail“ vornimmt. Bei den Risikokindern wurden die TEOAE zusätzlich mit der Standardapparatur Ilo 88® (Fa. Otodynamics Ltd., London, UK) durchgeführt. Die Auswertung hängt bekanntermaßen von der Erfahrung des Untersuchers ab. Beide Apparaturen sind hinreichend bekannt (1, 3, 11), so dass hier auf eine Beschreibung der technischen Einzelheiten verzichtet werden kann.

**Automatisierte Hirnstammaudiometrie**

Die automatisierte Hirnstammaudiometrie, die sog. Screening BERA, wird bei uns mit dem ALGO-2® (Fa. Natus Med. Inc., San Carlos, USA) durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung findet sich in der Arbeit von Doyle et al. (7). Das Gerät misst simultan beidseits, verwendet Clicks von 100 Mikrosekunden Dauer, mit einer Rate von 37.3 pro Sekunde und einer Intensität von 35 dB nHL und gibt als Resultat „pass“ oder „fail“ an.

**Ergebnisse**

**Allgemeines Neugeborenenhörscreening**

Vom 1.1.2000 bis zum 31.12.2000 wurden im Rahmen des allgemeinen Neugeborenenhörscreenings 1.029 Kinder beidseits mit dem Echoscreen® untersucht. Die Geschlechtsverteilung war mit 50 % weiblichem und 50 % männlichem Geschlecht

sehr ausgewogen. In 11 % lag eine Mehrlingsschwangerschaft vor, eine Risikoschwangerschaft in 18 %. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 3.339,7 g (minimal 2.100, maximal 4.840). Dabei hatten 11 % der Neugeborenen ein Geburtsgewicht über 4.000 g, 61 % 3.001 bis 4.000 g und 28 % bis 3000 g. Das Gestationsalter der Neugeborenen lag zwischen der 29. und der 44. Schwangerschaftswoche (SSW), im Mittel die 39,3 SSW. In dieser Gruppe der Neugeborenen zählten wir 3 Kinder mit einem Gestationsalter der 29., 34. und 35. SSW mit, da bei diesen Kindern das Hörscreeing von den Krankenschwestern in der Geburtsklinik durchgeführt wurde. Keines dieser 3 Kinder war jedoch im Hörscreeing auffällig.

Die erste Echoscreen®-Messung beider Ohren war bei 906 Kindern (88 %) unauffällig, bei 106 Kindern (10,3 %) einseitig auffällig und bei 17 Kindern (1,7 %) beidseitig auffällig. Nach der zweiten Echoscreen®-

Messung (Retest direkt nach der 1. Messung) waren noch 18 Kinder (1,3 %) auffällig; 10 einseitig und 8 beidseitig. 17 dieser Kinder konnten in unserer Abteilung nach maximal 7 Tagen nachuntersucht werden. Davon waren immer noch 10 Kinder nach der TEOAE Messung auffällig (6 einseitig, 4 beidseitig), während die ALGO-2®-Messung 2 Kinder als einseitig auffällig und ein Kind als beidseitig auffällig identifizierte. Die im Folgenden durchgeführten BERA-Untersuchungen (Klick FAEP, Westra ERA Q/S-04, Hamburg, FRG) bestätigten die Befunde: das beiderseitig schwerhörige Kind erwies sich als hörrestig und ist inzwischen mit einem Cochlea Implantat versorgt worden. Von den beiden einseitig schwerhörigen Kinder ist eines bei einseitiger leicht- bis mittelgradiger Schwerhörigkeit nicht mit einem Hörgerät versorgt, das andere bei einseitiger hochgradiger Schwerhörigkeit inzwischen erfolgreich mit einem Hörgerät versorgt worden.

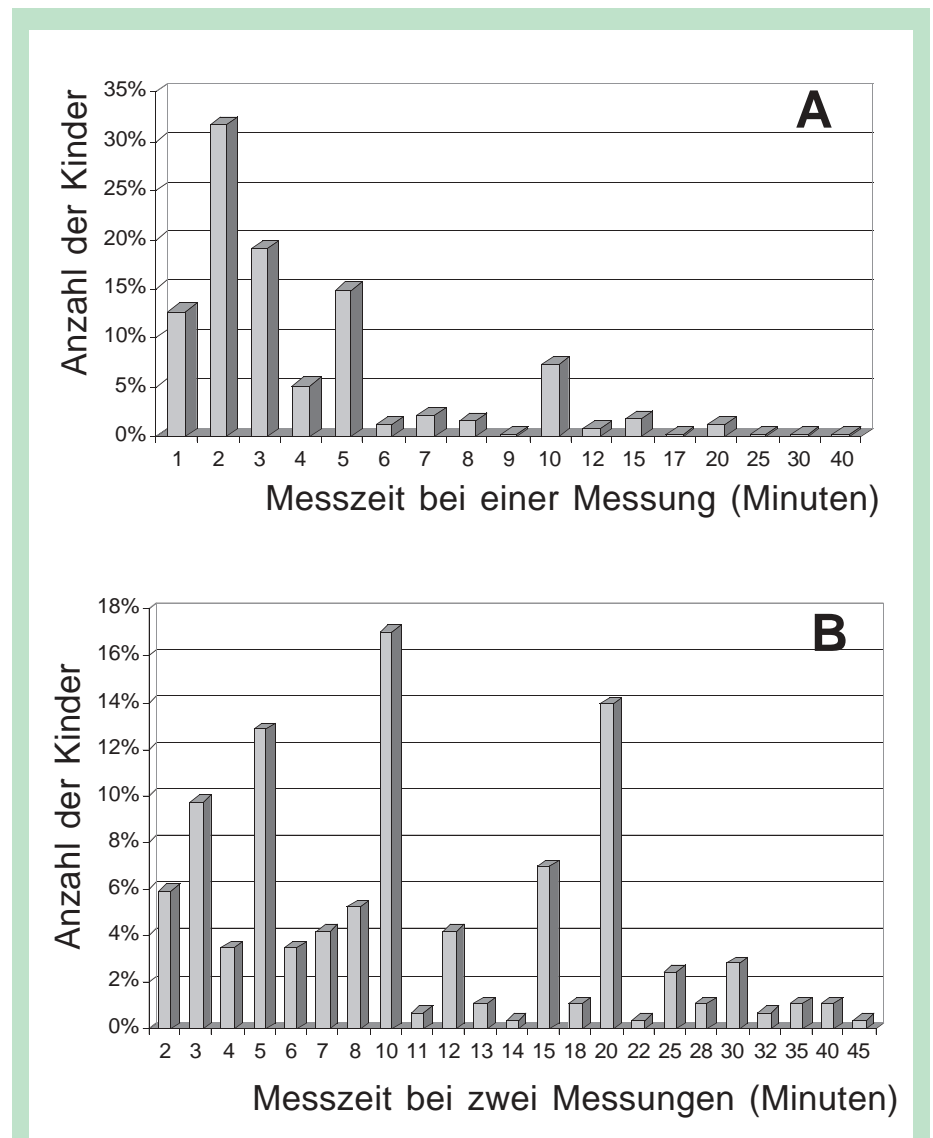


Abb. 1: A: Messzeit in Minuten einer Echoscreen®-Messung beider Ohren und prozentualer Anteil bei 1.029 Neugeborenen, B: Messzeit in Minuten zweier Echoscreen®-Messungen beider Ohren und prozentualer Anteil bei 1.029 Neugeborenen.

Die mittlere Messzeit der Echoscreen®-Messung beider Ohren betrug 4,1 Minuten (minimal 1 min, maximal 40 min) (s. Abb. 1A) und die beider Ohren bei 2 Echoscreen®-Messungen (Erstmessung und Retest direkt nach der ersten Messung) 11,5 Minuten (minimal 2 min, maximal 45 min) (s. Abb. 1B). Die Messzeit bezieht sich direkt auf die Arbeit am Kind, d.h. die Messzeit des Gerätes beider Ohren und z.B. die Sondenreinigung bei Cerumen; nicht eingerechnet sind dabei die Dokumentation und die Hol-Bringzeit des Säuglings.

**Risikokinder**

Von 1.1.2000 bis zum 31.12.2000 wurden insgesamt 301 sog. Risikokinder unmittelbar in unserer Abteilung untersucht.

**Gruppe 1** (Frühgeborene) umfasste 160 Kinder, 78 weiblichen und 82 männlichen Geschlechtes. Davon waren 35 % (56) Zwillinge, 10 % (16) Drillinge und 2,5 % (4) Vierlinge. Die durchschnittliche Geburtswoche war die 30,5. SSW (minimal 24, maximal 36, Median 31). Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 1475 g (minimal 550, maximal 3410 g). Das durchschnittliche Lebensalter betrug zum Untersuchungszeitpunkt 8 Wochen (minimal 1, maximal 23, Median 8). An zusätzlichen Risikofaktoren lagen vor: familiäre Schwerhörigkeit bei 6 Kindern, Risikoschwangerschaft bei 125, pränatale Dystrophie bei 59, stark erhöhtes Bilirubin ( $\geq 18$  mg/dl) bei 2, ototoxische Medikation bei 54 und peripartale Asphyxie bei 17 Kindern.

Die TEOAE/Echoscreen® Messung war auffällig bei 48 (30 %) der Kinder. Einseitig auffällig waren 23 und beidseitig auffällig 25 Kinder. Die ALGO-2® Messung war bei den 160 Kindern / bzw. diesen 48 Kindern nur bei 6 Kindern (5 einseitig, 1 beidseitig) auffällig, d.h. bei 3,75 %. Letztendlich erwiesen sich 4 Kinder (2,5 %) als schwerhörig, 3 Kinder einseitig und eines beidseitig schwerhörig.

**Gruppe 2** (reife Neugeborene mit kompliziertem peri/postpartalem Verlauf) umfaßte 61 Kinder, 22 weiblichen und 39 männlichen Geschlechtes; davon 2 Zwillinge.

Die durchschnittliche Geburtswoche war die 39,3. SSW (minimal 37, maximal 42, Median 40). Das mittlere Geburtsgewicht betrug 3479 g (minimal 2190, maximal 5230, Median 3480 g). Das durchschnittliche Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt lag bei 5 Wochen (minimal 1, maximal 24, Median 3 Wochen). An zusätzlichen Risikofaktoren lagen vor: Risikoschwangerschaft bei 15 Kindern, pränatale Dystrophie bei 5, erhöhtes Bilirubin

Zahl der Kinder	Syndrom/ syndromale Erkrankung	Auffällige TEOAE	Auffälliges ALGO-2	Schwerhörig
1	Apert Syndrom	Nein	Nein	Nein
1	Fragiles x-Syndrom	Ja (bds*)	Ja (eins*)	Nein
1	Freeman-Sheldon Syndrom	Ja (eins)	Nein	Nein
2	Goldenhar Syndrom	Ja (eins) Nein	Ja (eins) Nein	Ja (eins) Nein
1	Kartagener Syndrom	Ja (bds)	Nein	Nein
1	Klippel-Feil Syndrom	Ja (eins)	Ja (eins)	Ja (eins)
1	Noonan Syndrom	Nein	Nein	Nein
1	Osteogenesis imperfecta	Nein	Nein	Nein
1	Pierre-Robin-Sequenz	Ja (bds)	Nein	Nein
2	Trisomie 13	Ja (bds) Ja (bds)	Ja (bds) Ja (bds)	Ja (bds) Ja (bds)
11	Trisomie 21	Nein Ja (bds) Nein Ja (bds) Ja (bds) Ja (bds) Ja (eins) Ja (bds) Ja (bds) Nein Ja (eins)	Nein Nein Nein Nein Ja (bds) Nein Ja (eins) Nein Nein Nein Nein	Nein Nein Nein Nein Ja (bds) Nein Nein Nein Nein Nein Nein
1	Walker-Warburg Syndrom	Ja (bds)	Ja (bds)	Ja (bds)
1	Chromosomenaberration Ringchromosom 4	Ja (eins)	Nein	Nein
1	Chromosomenaberration Deletion 17q	Ja (bds)	Ja (bds)	Ja (bds)
1	Chromosomenaberration Deletion 8p	Nein	Nein	Nein
1	Lissencephalie	Nein	Nein	Nein
1	Balkenagenesie	Nein	Ja (bds)	Ja (bds)
1	Holoprosencephalie	Nein	Nein	Nein (Hörverarbeitungsstörung)
1	Arnold-Chiari-Malformation	Nein	Nein	Nein
1	Alkoholembryopathie	Ja (eins)	Nein	Nein
2	Unklare Dysmorphiesyndrome	Nein Ja (bds)	Nein Nein	Nein Nein

\* bds = beidseitig, eins = einseitig

Tab. 1: 34 Risikokinder mit Syndromen: Anzahl und Art der Syndrome oder syndromalen Erkrankungen, Hörscreeningbefunde und definitives Ergebnis der audiologischen Diagnostik

bei 1, pränatale Infektion bei 2, ototoxische Medikation bei 28 und peripartale Asphyxie bei 24 Kindern.

Die TEOAE/Echoscreen® Messung war einseitig auffällig bei 5 und beidseitig auffällig bei 12, also insgesamt auffällig bei 17 Kindern (27,9 %). Die ALGO-2® Messung war nur bei 1 Kind einseitig und 3 Kindern beidseitig, also 4 Kindern (6,6 %) auffällig. Schließlich erwiesen sich 3 Kinder (4,9 %), 1 einseitig und 2 beidseitig als schwerhörig.

**Gruppe 3** (auswärts geäußerter Verdacht auf Schwerhörigkeit) umfasste insgesamt 23 Kinder (14 weiblich und 9 männlich). Die durchschnittliche Geburts-

woche war die 38,5. SSW (minimal 32, maximal 41, Median 39,5). Das mittlere Geburtsgewicht der Kinder betrug 3371 g (minimal 1140, maximal 4440, Median 3702). Das mittlere Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 11,7 Wochen (minimal 3, maximal 20, Median 12). An Risikofaktoren lagen vor: pränatale Dystrophie bei 3 Kindern, pränatale Infektion bei 1, Risikoschwangerschaft bei 3, Entwicklungsretardierung bei 1, Neugeborenenkrämpfe bei 1 und subdurale frontoparietale Ergüsse bei 1 Kind.

Die TEOAE/Echoscreen® Messung war auffällig bei 14 Kindern (60,9 %) (6 einseitig und 8 beidseitig). Die ALGO-2® Mes-

Gruppe	Zahl der Kinder	Auffällige TEOAE-Messung	Auffällige ALGO-2-Messung	Schwerhörigkeit ein- od. beidseitig
(1) Frühgeborene	160	30 %	3,8 %	2,5 %
(2) Neugeborene mit kompliziertem Verlauf	61	27,9 %	6,6 %	4,9 %
(3) Verdacht auf Schwerhörigkeit	23	60,9%	8,7 %	4,3 %
(4) Ohrmissbildungen	5	100 %	100 %	100 %
(5) Syndrome, syndromale Erkrankungen	34	61,8 %	29,4 %	23,5 %
(6) Schwerhörigkeit in der Familie	18	44,4 %	22,2 %	16,7 %

Tab. 2: Übersicht der audiologischen Ergebnisse von 301 sog. Risikokindern, unterteilt nach klinischen Gesichtspunkten in 6 Gruppen. Dargestellt sind je Gruppe Anzahl der Kinder, Auffälligkeit nach TEOAE-Messung in %, Auffälligkeit nach ALGO-2-Messung in %, definitives Resultat der audiologischen Diagnostik in %

sung war nur bei 2 Kindern (8,7 %) auffällig; 1 einseitig und 1 beidseitig. Letztendlich war 1 Kind (4,3 %) beidseitig schwerhörig.

**Gruppe 4** (Ohrfehlbildungen) umfasste 5 Kinder. Alle 5 Kinder (3 weiblich, 2 männlich) hatten eine einseitige große Ohrmissbildung. Die durchschnittliche Geburtswoche war die 39. SSW (minimal 37, maximal 41, Median 39). Das mittlere Geburtsgewicht betrug 3.232 g (minimal 1.840, maximal 3.990, Median 3.310 g). Das mittlere Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 6,6 Wochen (minimal 2, maximal 12, Median 8). An Risikofaktoren lagen vor: familiäre Schwerhörigkeit bei 1 Kind und Risikoschwangerschaft bei 1 Kind. Alle Kinder zeigten entsprechend der Ohrfehlbildung zu erwartende Auffälligkeiten bei den TEOAE/Echoscreen® und ALGO-2® Messungen. Allerdings waren bei 2 Kindern auch auf der nicht fehlgebildeten Seite keine TEOAE nachweisbar, während das ALGO-2® regelrecht unauffällig ausfiel.

**Gruppe 5** (Syndrome) umfasste 34 Kinder (16 weiblich, 18 männlich) mit den verschiedensten Syndromen bzw. syndromalen Erkrankungen. Sie sind mit den Häufigkeiten in Tab.1 aufgelistet. Am häufigsten fanden sich mit 32 % Kinder mit Trisomie 21. Die durchschnittliche Geburtswoche war die 38. SSW (minimal 30, maximal 41, Median 39). Das mittlere Geburtsgewicht betrug 3.080 g (minimal 1.950, maximal 4.350, Median 3.180). Das mittlere Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 5,6 Wochen (minimal 05, maximal 17, Median 5 Wochen). An zusätzlichen Risikofaktoren lagen vor: Risikoschwangerschaft bei 7 Kindern, pränatale Dystrophie bei 4, pränatale Infektion bei 1, peripartale Asphyxie bei 2 und oto-

toxische Medikation bei 6 Kindern.

Die TEOAE/Echoscreen® Messung war auffällig bei 21 Kindern (61,8 %), bei 7 einseitig und bei 14 beidseitig auffällig. Die ALGO-2® Messung war bei 10 Kindern (29,4 %) auffällig, bei 4 einseitig und bei 6 beidseitig. Von diesen 10 Kindern erwiesen sich letztendlich 8 Kinder (23,5 %) als schwerhörig, 2 als einseitig und 6 als beidseitig.

**Gruppe 6** (familiär auftretende Schwerhörigkeit) umfasste 18 Kinder (9 weiblich, 9 männlich); davon 2 Zwillinge. Die durchschnittliche Geburtswoche war die 39,2. SSW (minimal 37, maximal 41, Median 40). Das mittlere Geburtsgewicht betrug 3.393g (minimal 2.590, maximal 4.150, Median 3.400). Das mittlere Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt war 5,9 Wochen (minimal 2, maximal 12, Median 6,5 Wochen). An zusätzlichen Risikofaktoren lagen vor: pränatale Dystrophie bei 1 Kind, Risikoschwangerschaft bei 3, pränatale Infektion bei 2, peripartale Asphyxie bei 1, Mikrocephalie bei 1 und LKG-Spaltbildung bei 1 Kind.

Die TEOAE/Echoscreen® Messung war auffällig bei 8 Kindern (44,4 %), einseitig bei 4 und beidseitig bei ebenfalls 4 Kindern. Die ALGO-2® Messung war bei 4 Kindern (22,2 %) auffällig, einseitig bei 1 Kind, und beidseitig bei 3 Kindern. Davon wurden schließlich 3 Kinder (16,7 %) als beidseitig schwerhörig identifiziert.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der 6 Gruppen der Risikokinder gibt Tab. 2.

### Ergebnisse der Risikokinder insgesamt

Von den 301 sog. Risikokindern (142 weiblich, 159 männlich) waren 113 bei der TEOAE Messung auffällig, d. h. die Nachweisbarkeitsrate („pass rate“) der TEOAE

lag bei 62,5 %. Nach der ALGO-2® Messung waren 31 Kinder auffällig, d.h. die Nachweisbarkeitsrate für die ALGO-2® Messung lag bei 89,7 %. Insgesamt wurde eine hohe Rate von 24 schwerhörigen Kindern (8 %) identifiziert, davon waren 11 Kinder einseitig und 13 Kinder (4,3 %) beidseitig schwerhörig.

### Diskussion

In unserer Studie fanden wir bei 0,3 % der untersuchten reifen Neugeborenen eine Schwerhörigkeit. Unsere Rate liegt damit im internationalen Vergleich im oberen Bereich, der mit 0,1 – 0,2 % angegeben wird. Es ist bekannt, dass die Inzidenz von Schwerhörigkeit unter Risikokindern deutlich ansteigt. Van Straaten et al. (21) fanden 2 % beidseitig schwerhörige Kindern in der von ihnen mit dem ALGO-1® untersuchten Gruppe von Risikokindern, wobei jedoch einseitige Schwerhörigkeiten nicht berücksichtigt wurden, da als „pass“ auch nur einseitig unauffällige Befunde galten. Meyer et al. (16) gaben 2 % beidseitig bzw. 5 % ein- und beidseitig schwerhörige Kinder an. Davon weichen unsere Zahlen nach oben ab, nämlich 4,3 % beidseitig bzw. 8 % ein- und beidseitig Schwerhörige von insgesamt 301 Risikokindern. Dies könnte mit der besonderen Patientenstruktur der Universitätskinderklinik durch hohe Spezialisierung und weit überregionalen Einzugsbereich zusammenhängen sowie zusätzlich mit der konsequenten Verfolgung auch von einseitigen Schwerhörigkeiten.

Das Joint Committee of Infant Hearing definierte 1994 die Risikofaktoren für Schwerhörigkeiten: familiäre Schwerhörigkeit, intrauterine Infektionen, craniofaciale Anomalien, Geburtsgewicht unter 1500 g, transfusionspflichtige Hyperbilirubinämie, ototoxische Medikation, bakterielle Meningitis, postnatale Asphyxie (Apgar 0-4 nach 1 Minute oder 0-6 nach 5 Minuten), maschinelle Beatmung länger als 5 Tage, sowie Stigmata oder Syndrombefunde, die mit einer Schwerhörigkeit assoziiert werden (13). Die Arbeitsgruppe von Meyer et al. nahm als zusätzliche Kriterien noch auf: maternen Drogenabusus, Geburtsgewicht kleiner als die 10. Perzentile, persistierende pulmonale Hypertension sowie intracraniale Blutungen gleich oder größer 3. Grades oder periventriculäre Leukomalazie (16). Als wesentliche Risikofaktoren stellten sich in dem Patientenkollektiv von Meyer et al. bei den 777 Risikokindern die Faktoren craniofaciale Dysmorphien, familiär auftretende Schwerhörigkeit und abgelaufene bakterielle Meningitis/Sepsis heraus. Reifegrad und Geburtsgewicht dagegen stellten im Unter-

schied zu anderen Autoren (z. B. 20, 22) kein signifikant erhöhtes Risiko für Schwerhörigkeit dar, ein Umstand, der von Meyer et al. auf die verbesserte perinatale Versorgung zurückgeführt wird (16). Auch in unserem Patientenkollektiv kristallisierten sich die Risikofaktoren genetische Disposition, d. h. familiär auftretende Schwerhörigkeit (16,6 % der untersuchten Gruppe 6) und craniofaciale Dysmorphien (20,6 % der untersuchten Gruppe 5) heraus. Dabei traf dies nicht nur für craniofaciale Dysmorphien im Besonderen (wie Ohrmissbildungen) zu, sondern auch für Syndrome und syndromale Erkrankungen im Allgemeinen.

Die Messung evozierter otoakustischer Emissionen hat bekanntlich schlechtere Nachweisbarkeitsraten („pass rates“) als die Messung mit automatisierter Hirnstammaudiometrie. In der Literatur werden weit voneinander abweichende Daten für die Nachweisbarkeit von OAE-Verfahren zwischen 57 % im ungünstigsten Fall (7) und 95,5 % im günstigsten Falle (12) gefunden. Diese eklatante Diskrepanz lässt sich jedoch teilweise durch die Abhängigkeit der TEOAE-Nachweisbarkeitsrate vom Alter des Kindes zum Untersuchungszeitpunkt erklären und darf bei zukünftigen Hörscreeningprogrammen nicht außer acht gelassen werden. Doyle et al. zeigten 1998 auf, dass sie sich von 26 % bei 0 – 12 h, auf 54 % bei 12-24 h, 63 % bei 25-36 h und 78 % bei älter als 36h erhöhte; die 57 % stellen in der Arbeit von Doyle et al. den Mittelwert dar (7). Hingegen wurden alle Neugeborenen der Arbeit von Heinemann und Bohnert am 3. Lebensstag untersucht (12).

Im Gegensatz zu den TEOAE, liegen die Nachweisbarkeitsraten für die automatisierte Hirnstammaudiometrie übereinstimmend bei über 88 % (6, 7, 12, 20). Eine Abhängigkeit vom Alter zum Untersuchungszeitpunkt scheint nur trendweise vorzuliegen (7).

Unsere Nachweisbarkeitsrate der TEOAE-Messung mit dem Echoscreen® erreichte beim Neugeborenen-Screening in der Geburtsklinik mit 98,3 % einen sehr guten Wert. Demnach lag unsere notwendige Nachuntersuchungsrate bei 1,7 %. Dieser Wert liegt unter dem von 4 %, der in den neuen Richtlinien des „Joint Committee on Infant Hearing“ kürzlich als Zielrichtung vorgegeben wurde (13). Wir möchten jedoch betonen, dass der oben angegebenen Prozentsatz von 98,3 % eine Wiederholungsmessung direkt nach der Erstmessung miteinschließt. Ohne diesen Retest lag die Nachweisbarkeitsrate nur bei 88 %. Heinemann und Borchert (12) kamen zu dem Ergebnis von 4,5 % auffälligen Ohren (9 von insgesamt 200 Ohren)

nach der Echoscreen®-Messung, meist infolge von Cerumenproblemen. Im Detail berichten die Autoren, dass bei 7 dieser Ohren nach Cerumenentfernung die Messung unauffällig ausfiel; dies würde demnach einem Retest Ergebnis von 1 % entsprechen und unsere Ergebnisse (von insgesamt 1029 Kindern, d.h. 2058 Ohren) unterstützen. Wir plädieren daher bei auffälligem Echoscreen® für die prinzipielle Wiederholungsmessung, da sich dadurch die Nachuntersuchungsrate erheblich reduzieren lässt. Die 100 mit dem ALGO untersuchten Ohren der oben zitierten Arbeit (12) waren alle unauffällig (Nachweisbarkeitsrate 100 %) und die Autoren empfehlen aufgrund ihrer Ergebnisse die sofortige Einführung eines Zweistufenscreenings mit TEOAE-Screening (1. Stufe) und BERA-Screening (2. Stufe).

Schönweiler et al. (19) berichten nach Durchführung einer Feldstudie an 166 Kindern, in der ein BERA-Screening Verfahren (Evoflash®) einerseits mit TEOAE (Echoscreen®) und DPOAE (GSI 60®) Messungen andererseits verglichen wurde - mit Klick-FAEP (Evoselect®) als Referenz für Sensitivität und Spezifität -, über eine nicht unerhebliche Anzahl von falsch-positiven Befunden und befürworten ebenfalls ein Zweistufenscreening.

Bei unseren Risikokindern lag die Nachweisbarkeitsrate für die TEOAE-Messungen jedoch bei nur 62,5 %, für die ALGO-2® Messungen bei 89,7 %, bei einer allerdings hohen Rate von 8 % schwerhörigen Kindern insgesamt. Daher empfehlen wir für ein Hörscreening in Geburtskliniken mit angegliedertem Perinatalzentrum - und somit einem hohen Anteil von Risikokindern - bei diesen Risikokindern gleich ein BERA-Screening durchzuführen.

In der Gruppe der Risikokinder hat sich bei uns die automatisierte Hirnstammaudiometrie mit dem ALGO-2® sehr bewährt. Bei den oft noch sehr kleinen Kindern behindern schlitzförmige Gehörgänge Sondenmessungen (wie für die TEOAE-Messungen Ilo-88®, Echoscreen® erforderlich). Zusätzlich werden Manipulationen am Kopf bei den wochenlang auf Intensivstation gepflegten Kindern oft schlecht toleriert. Nach dem Kleben der ALGO-Elektroden und Kopfhörer kann das Kind aber zur Beruhigung ohne weiteres einige Minuten liegen, bevor mit der Messung begonnen wird. Schließlich wird die ALGO-2®-Messung nicht von leicht- bis mittelgradigen Mittelohrbelüftungsstörungen beeinträchtigt, die sich durch längerfristige Sonden- und Tubuseinlage zwangsläufig einstellen, die aber die TEOAE-Messung wesentlich behindern.

Unsere TEOAE Messzeiten, die mit dem Echoscreen® an Neugeborenen der Ge-

burtsklinik erhoben wurden, kommen mit durchschnittlich 4 Minuten für einen Messdurchgang beider Ohren und durchschnittlich 11,5 Minuten für 2 Messdurchgänge beider Ohren den angegebenen Werten von Heinemann und Bohnert (12) nahe, die eine Messzeit pro Ohr von 1,2 Minuten, ca. 1 Minute Vorbereitungszeit und 2 Minuten Nachbereitungszeit, d.h. insgesamt 4,4 Minuten angeben. Ein Zeitwert für 2 Messungen wurde nicht genannt. Unsere Messzeiten sind insofern ermutigend für zukünftige Screeningprogramme, als sie aufzeigen, dass entsprechend geschultes Personal vergleichbare Zeiten für die bedienerfreundliche Echoscreen®-Messung erzielen wie erfahrene Audiologie Assistentinnen in der oben zitierten Arbeit.

Für die Betreuung des allgemeine Neugeborenenhørscreenings hat sich bei uns gezeigt, dass der reibungslose Ablauf sehr von der eindeutigen Zuständigkeit und einfachen Ansprechbarkeit einer definierter Mitarbeiterin unserer Abteilung profitierte. Insbesondere in den Anfangsmonaten war sie einmal wöchentlich, später 14-tägig, persönlich in der Geburtsklinik für ca. 1 Stunde für Fragen und Probleme anwesend. Inzwischen (Jahr 2001) hat sich dieser Aufwand auf einmal monatlich reduziert, scheint jedoch als Kontroll- und Motivationsimpuls weiterhin erforderlich und nicht durch telephonischen Kontakt allein ersetzbar, da zeitliche Phasen einer weniger intensiven persönlichen Supervision unmittelbar in einer erhöhten Nachuntersuchungsrate in unserer Abteilung mündeten. Diese Mitarbeiterin war auch für die Koordination der Nachuntersuchungstermine (follow-up) der beim Screening auffälligen Kinder verantwortlich, die in den regulären Abteilungsterminkalender integriert werden mussten.

Unsere „Lost-to-follow-up“-Rate beim allgemeinen Neugeborenenhørscreening lag bei 1 Kind; die Eltern lehnten die Nachuntersuchung definitiv ab. Bei den Risikokindern lag sie bei 0; bei auffälligen Befunden mit Verdacht auf Schwerhörigkeit wurden die Kinder zur Durchführung einer Hirnstammaudiometrie in Sedierung innerhalb von 4 Wochen einbestellt. Diese Termine wurden von allen Eltern wahrgenommen.

Insgesamt wurde das Hörscreening, sowohl in der Geburtsklinik als auch in unserer Fachabteilung -unabhängig von den angewandten Methoden-, von den Eltern sehr gut angenommen. Diese positive Akzeptanz bestätigt die Ergebnisse von Weichbold und Welzl-Müller, die in ihrer Untersuchung aufzeigten, dass trotz der Möglichkeit falsch-positiver Befunde 82,5 % der befragten Mütter eine positive Ein-



stellung zum Hörscreening aufwiesen, die mit Informiertheit und Anwesenheit beim Hörscreening assoziiert war (23). Im Jahr 2000 wurde das allgemeine Hörscreening an unserer Klinik von 15 Eltern abgelehnt. Seitdem ablehnende Eltern persönlich vom Leiter der Geburtshilfe angesprochen werden, ist inzwischen die Ablehnungsquote der Eltern für das Hörscreening ihres Neugeborenen auf null gesunken.

## Schlussfolgerung

Das Neugeborenenhörscreening mit dem Echoscreen® erwies sich mit einer pass-rate von 98,3 % und dem Entdecken von 0,3 % von schwerhörigen Kindern als sehr effektiv. Dabei sollte bei auffälligem Echoscreen® prinzipiell ein Retest direkt nach der ersten Messung durchgeführt werden. Für das Screening der Risikokinder erwies sich die TEOAE-Messung mit einer pass rate von 62,5 % als ungeeignet. In Einklang mit der Literatur sollte hier mit einer automatisierten Hirnstammaudiometrie untersucht werden; an unserer Klinik bewährt sich die ALGO-2®-Messung.

## Fazit für die Praxis

Mit dem Echoscreen® als TEOAE-Messung und dem ALGO-2® als automatisierte Hirnstammaudiometrie sind heutzutage 2 brauchbare Methoden zur Durchführung eines allgemeinen Neugeborenenhörscreenings verfügbar. Für die Planung zukünftiger Screeningprogramme sollte jedoch beachtet werden, dass die TEOAE-Messung bei Risikokindern - im Gegensatz zur automatisierten Hirnstammaudiometrie - eine geringe pass-rate aufweist und somit eine hohe Nachuntersuchungsrate zur Folge hat.

## Danksagung

Unserer besonderer Dank gilt den Schwestern der Geburtsklinik, die das Neugeborenenhörscreening kompetent durchführen und den Leitern des Perinatalzentrums Herrn Dr. med. Karl-Heinz Hennecke (Chefarzt der Abt. für Neonato-

logie und Intensivmedizin der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln) und Herrn Dr. med. Jörg M. Giffel (Chefarzt der Abt. für Geburtshilfe des St.-Vincenz-Krankenhauses Datteln) für die gute Zusammenarbeit.

## Literatur

- Baumann U, Schorn K (2001) Früherkennung kindlicher Hörschäden. Visuelle und automatisierte Verfahren im Vergleich. HNO 49: 118-125
- Bradford BC, Baudin J, Conway MJ, Hazell JW, Stewart AL, Reynolds EO (1985) Identification of sensory neural hearing loss in very preterm infants by brainstem evoked potentials. Arch Dis Child 60: 105-109
- Bray PJ, Kemp DT (1987) An advanced cochlear echo technique suitable for infant screening. Br J Audiol 21: 191-204
- Buser K, Krauth C, Reuter G, Lenarz T (2000) Schwerhörige Kinder unzureichend versorgt: Verbesserung durch neonatales OAE-Screening möglich und umsetzbar?. Kinderärztliche Praxis 8: 518-524
- Davis A, Wood S (1992) The epidemiology of childhood hearing impairment: factors relevant to planning of services. Br J Audiol 26: 77-90
- Doyle KJ, Burggraaff, Fujikawa S, Kim J (1997) Newborn hearing screening by otoacoustic emissions and automated auditory brainstem response. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 41: 111-119
- Doyle KJ, Fujikawa S, Rogers P, Newman E (1998) Comparison of newborn hearing screening by transient otoacoustic emissions and auditory brainstem response using ALGO-2. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 43: 207-211
- Durieux-Smith A, Picton TW, Edwards CG, McMurray B, Goodman JT (1987) Brainstem electric-response audiometry of infants in a neonatal intensive care unit. Audiology 26: 284-297
- Finckh-Krämer U, Spormann-Lagodzinski ME, Nubel K, Hess M, Gross M (1998) Wird die Diagnose bei persistierenden kindlichen Hörstörungen immer noch zu spät gestellt? HNO 46: 598-602
- Gross M, Finck-Krämer U, Spormann-Lagodzinski ME (1999) Deutsches Zentralregister für kindliche Hörstörungen. Dt. Ärztebl 96: C29-C34
- Hauser R, Probst R, Harris FP (1991) Die klinische Anwendung otoakustischer Emissionen kochleärer Distorsionsprodukte. Laryngo-Rhino-Otol 70: 123-131
- Heinemann M, Bohnert A (2000) Hörscreening bei Neugeborenen. Vergleichende Untersuchungen und Kostenanalysen mit verschiedenen Geräten. Laryngo-Rhino-Otol 79: 453-458
- Joint Committee on infant hearing (1994) Position statement. ASHA 36: 38-41
- Joint Committee on infant hearing (2000) Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. American Journal of Audiology 9: 9-29
- McClelland RJ, Watson DR, Lawless V, Houston HG, Adams D (1992) Reliability and effectiveness of screening for hearing loss in high risk neonates. Br Med J 304: 906-909
- Meyer C, Witte J, Hildmann A, Hennecke KH, Schunck KU, Maul K, Franke U, Fahnenstich H, Rabe H, Rossi R, Hartmann S, Gortner L (1999) Neonatal screening for hearing disorders in infants at risk: incidence, risk factors, and follow-up. Pediatrics 104: 900-904
- Neumann K, Gall V, Berger R (2001) Newborn hearing screening in Hessen, Germany - a pilot project. Int Pediatrics 16(2): 109-116
- Plinkert PK, Delb W (2001) EDV-gestützter Aufbau eines interdisziplinären landesweiten Hörscreenings im Saarland. HNO 49: 888-894
- Schönweiler R, Tioutou E, Tolloczko R, Pankau R, Ptok M (2002) Hörscreening mit automatisch bewerteten TEOAE und einem neuen Verfahren automatisch bewerteter FAEP. HNO 50: 649-656
- Swigonski N, Shalloo J, Bull MJ, Lemons JA (1987) Hearing screening of high risk newborns. Ear Hear 8: 26-30
- Van Straaten HLM, Groote ME, Oudesluys-Murphy AM (1996) Evaluation of an automated auditory brainstem response infant hearing screening method in at risk neonates. Eur J Pediatr 155: 702-705
- Watkin PM, Baldwin M, McEnery G (1991) Neonatal at risk screening and the identification of deafness. Arch Dis Child 66: 1130-1135
- Weichbold V, Welzl-Müller K (2000) Universelles Neugeborenen Hörscreening- Einstellung und Ängste der Mütter. HNO 48: 606-612

Neuropaediatrie 2: 104-111 (2003)

Priv. Doz. Dr. med. Petra Zwirner  
Institut für Phoniatrie und  
Pädaudiologie  
Vestische Kinder- und Jugendklinik  
Universität Witten/Herdecke  
Dr. Friedrich-Steiner-Str. 5  
D- 45711 Datteln  
pzwirner@gmx.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

# Myelitis transversa im Kindes- und Jugendalter

O. DEBUS\*, P. SCHLEGEL\*\*, B. FIEDLER\*, G. KURLEMANN\*

Universitätsklinikum Münster, \*Kinderklinik – Neuropädiatrie,  
\*\*Institut für Klinische Radiologie

## Zusammenfassung

Entzündliche Prozesse im Rückenmark sind im Kindesalter selten. Hinweisend für eine Querschnittsmyelitis sind niveauabhängige sensomotorische und autonome Funktionsstörungen, beweisend kernspintomografisch nachgewiesene Auftreibungen, Signalanhebungen oder Kontrastmittelanreicherungen. Häufige Ursachen sind postvirale Immunreaktionen, aber auch direkte infektiologische, autoimmunologische und physikalisch-chemische Noxen sind möglich. In einer eigenen Patientengruppe von 12 Kindern im Alter zwischen 11 Monaten und 15 Jahren fanden sich 1 Borreliose, 1 Multiple Sklerose, 1 ADEM und 1 Coxsackie-A5-Infektion. Bei 6 Kindern trat eine Myelitis nach einem unspezifischen viralen Infekt auf. Häufig finden sich auch klinisch inapparente zerebrale Beteiligungen, 7 von 11 untersuchten Patienten wiesen zerebrale Signalanhebungen auf. Prognostisch ist mit einer Restitutio, mäßigen oder schweren Folgeschäden in je 1/3 der Fälle zu rechnen. Borreliosen, Herpesvirusinfektionen, Multiple Sklerose oder ein Systemischer Lupus Erythematoses sind als behandelbare Ursachen auszuschließen. Die Autoren empfehlen, im Kindesalter bis zur Diagnosesicherung eine kombinierte Therapie bestehend aus einem Cephalosporin der 3. Generation und Aciclovir anzuwenden, ergänzt durch ein hochdosiertes Steroid, welches aus pathophysiologischen Überlegungen auch bei den autoimmunologisch vermittelten postviralen Myelitiden wirksam sein könnte.

## Schlüsselwörter

Myelitis transversa, Myelopathie, infektiös, parainfektiös, autoimmun, zerebrale Beteiligung, Therapie

## Acute transverse myelitis in childhood and adolescence

## Summary

Inflammation of the spinal cord is a rare condition in childhood. Clinically, sensorimotor and autonomic dysfunctions at a specific level are indicative of transverse myelitis, while hyperintense and contrast medium enhancing lesions offer effective proof. Postviral immune reactions are the most frequent causes, but direct infectious, autoimmunologic or chemico-physical noxae are also feasible. In a group of 12 children aged 11 months to 15 years, we found 1 case of borreliosis, 1 of multiple sclerosis, 1 of ADEM and 1 of Coxsackie A5 infection. 50 % of patients suffered from unspecified viral infections some days before the onset of myelitis. 7 of 11 children undergoing cerebral MRI showed areas of high signal intensity in the brain. About one third of the patients suffered from severe, and one third from mild sensorimotor disturbances, while one third showed a complete recovery. The authors believe that patients with myelitis should be treated initially with acyclovir, a 3rd generation cephalosporine, and high dose steroids until more specific diagnoses like borrelia, herpes virus infection, multiple sclerosis or systemic lupus erythematosus permit targeted treatment. Pathophysiologically, steroids might be effective in postviral autoimmune myelitis, but clinical proof of this has yet to be provided.

## Keywords

Transverse myelitis, myelopathy, infectious, parainfectious, autoimmune, cerebral involvement, therapy

## Einleitung

Als Myelitis wird eine entzündliche Affektion des Rückenmarkes bezeichnet. Diese kann Teile des Rückenmarksquerschnittes, oder - als Myelitis transversa - segmental das gesamte Mark betreffen.

Im Allgemeinen umfasst die Entzündung bei der akuten Myelitis transversa mehrere Rückenmarkssegmente. Dabei ist bei etwa 80 % der Patienten das thorakale, bei den übrigen 20 % zu etwa gleichen Teilen das zervikale und lumbale Mark befallen (2).

Neurologische Störungen finden sich am und unterhalb des betroffenen Rückenmarkssegmentes in unterschiedlicher Ausprägung in sämtlichen, d.h. motorischen, sensorischen bzw. sensiblen und autonomen Funktionsbereichen. Das Vollbild entspricht einem kompletten Querschnittssyndrom mit Plegie, Anästhesie und Blasen-Mastdarm-Störung. Gelegentlich sind Hyper- und Dysästhesien in den vom befallenen Segment innervierten Arealen zu beobachten (45). Beim Befall mittlerer zervikaler Segmente kann eine Ateminsuffizienz resultieren. Bei etwa 60 % der Patienten finden sich begleitend Rückenschmerzen, 30 % bieten klinische Zeichen einer meningealen Reizung (8). Die initial schlaffen Paresen unterhalb der Läsion des Rückenmarkes gehen innerhalb von Tagen bis Wochen in eine spastische Tonuserhöhung über.

Die neurologischen Ausfälle sind häufig komplett, selten sind klinisch manifeste zerebrale Beteiligungen zu erkennen; im Vergleich dazu finden sich bei der Multiple Sklerose in der Regel inkomplette, multifokale Ausfälle, die jeweils kaum mehr als ein Segment betreffen und fast immer mit einer zerebralen Beteiligung einhergehen (48).

Die von Jeffery et al. 1993 (26) aufgestellten Kriterien für die akute Myelitis transversa wurden kürzlich von der amerikanischen *Transverse Myelitis Working Group* (56) überarbeitet, die allerdings eine sehr umfassende Diagnostik voraussetzen (Tab. 1).

Dem Verlauf nach werden akute (Symptome entwickeln sich über Minuten bzw. Stunden) von subakuten Myelitiden (Symptomentwicklung über Tage - Wochen) unterschieden (2). Auch der Ausprä-

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Entwicklung sensorischer, motorischer oder autonomer Störungen ausgehend vom Rückenmark	Spinale Bestrahlung in den letzten 10 Jahren
bilaterale Störungen, nicht zwingend symmetrisch	Arteria-spinalis-anterior-Syndrom
eindeutige Etagenlokalisation der Störung	Arteriovenöse Malformationen
Keine Kompression des Rückenmarkes (MRT)	N. opticus-Neuritis in der Vorgeschichte
Entzündungsnachweis: Liquorpleozytose/lokale IgG-Synthese / spinale Kontrastmittelaufnahme/ggf. Wiederholung der Untersuchungen nach 2-7 Tagen	Serologische Hinweise auf Kollagenosen, Vaskulitiden, eine Sarkoidose oder ein Antiphospholipid-AK-Syndrom
Erreichen des Maximums der Defizite zwischen 4 Stunden und 21 Tagen	Nachweis einer ZNS-Infektion Zerebrale MRT-Auffälligkeiten i.S. einer MS

Tab. 1: Kriterien für die akute Myelitis transversa (56)

ungsgrad der Symptome kann sehr unterschiedlich sein. Leichte und inkomplette Myelitiden treten eher bei Erwachsenen mit MS auf (4).

Angaben über die Inzidenz dieser seltenen Erkrankungen schwanken in der Literatur zwischen 1,34 und 4,6/1Million Einwohner (7,26), wobei die Altersgruppe unter 10 Jahren deutlich seltener betroffen ist und Fälle unter 5 Jahren eine Rarität darstellen (2). Das Altersmaximum der Myelitis befindet sich zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr (7).

## Ursachen

Eine Übersicht über bislang beschriebene Ursachen von Myelitiden geben Tab. 2 und 3. Mit der vorstehenden Definition von Jeffery et al. (26) sowie im medizinischen Sprachgebrauch werden entzündliche Myelopathien nicht immer von solchen anderer Genese, wie etwa traumatischen, vaskulären bzw. thrombembolischen Affektionen, unterschieden. Letztere stellen die Hauptursache von akuten Myelopathien bei älteren Patienten dar, während Kinder vorwiegend an viralen und - in etwa 60-70 % (35,42) - *postviralen* Myelitiden erkranken (4). In dieser Übersicht soll der Schwerpunkt auf die primär entzündlichen Myelopathien, also die Myelitiden im engeren Sinne gelegt werden.

Insgesamt ist die Ätiologie der Myelitis transversa ausserordentlich vielschichtig. Autoimmunologisch-infektiösen Prozessen stehen chemisch-physikalische gegenüber. Eine weitere Gruppe stellen idiopathische Fälle ohne fassbares ätiologisches Agens dar. Selten treten Entzündungen des Myelons fortgeleitet im Rahmen von Meningitiden (8,30) auf, dabei ist auch ein isolierter Befall der motorischen Vorderhornzellen möglich (4).

Zellvermittelte Autoimmunphänomene könnten für postinfektiöse Myelitiden verantwortlich sein. Bereits 1977 konnten

Abramsky und Teitelbaum bei 70 % ihrer Myelitispatienten eine Stimulation ihrer Lymphozyten mit bovinem basischen Myelinprotein und humanem peripheren Myelin P2 nachweisen (1). Histologisch sind diese Formen von perivenösen Demyelinisierungen und lymphozytären Infiltraten begleitet, die vorwiegend die weisse Substanz des Myelons betreffen (38). Möglicherweise sind es ähnliche Prozesse, die ein bis maximal vier Wochen nach einer Primärinfektion - überwiegend bei Jugendlichen - zur Myelitis führen (3,4,7). Gleiche Mechanismen könnten ebenso paraneoplastisch verursachten Myelitiden zugrunde liegen, aber auch nach verschiedenen Tot-, Lebend-, v.a. aber nach Tetanus- und Diphtherieimpfungen (17,53) und - als Einzelfall berichtet - nach intrakutaner Tuberkulintestung (27).

Während sekundär immunologisch vermittelte Myelitiden vorwiegend viralen Ursprungs sind und dabei ein sehr breites Erregerspektrum umfassen, greifen die nicht weniger variablen, aber selteneren bakteriellen Erreger direkt und unspezifisch an. So sind hier, anders als bei den postinfektiösen Erkrankungen, Nekrosen zu finden, die auch und vor allem die graue Substanz des Myelons betreffen.

Ein weiteres ätiologisches Feld umfasst die primär autoimmunologischen Myelitiden (33), wobei sie im pädiatrischen Patientengut höchst selten sind. Beim Lupus erythematodes entwickeln sich spinale Symptome im Rahmen der häufig vorbekannten Grunderkrankung. Jedoch ist in etwa 17 % der Lupuspatienten mit Myelitis diese erstes Krankheits-symptom (6,37). Wesentlich seltener - und hier vor allem im Erwachsenenalter - sind Kollagenosen (Sklerodermie, Sjögren Syndrom, Sharp-Syndrom), ein Antiphospholipid-Syndrom oder eine Sarkoidose ursächlich (32). Gleiches gilt für die Vaskulitiden (40).

Eine Sonderstellung nimmt die Myelitis im Rahmen einer Multiplen Sklerose ein. Diese Erkrankung ist meist durch ihren po-

lyphasischen und multilokulären Krankheitsverlauf abgrenzbar. Ähnliches findet sich bei den Kollagenosen, die sich klinisch häufig durch den Befall weiterer Organe auszeichnen (32). Die Kombination einer akuten Myelitis transversa mit einer oft beidseitigen N.opticus-Neuritis ohne weitere neurologische Symptome wird als Devic-Syndrom bezeichnet. Die Zuordnung zur MS ist allerdings nicht immer berechtigt (2,12), zumal sich dabei gelegentlich nekrotische Areale im Myelon nachweisen lassen (32).

<b>viral</b>	<b>postvaxzinal</b>
HSV 1+2	Polio
Coxsacke A9, B3+4	Pocken
Echo11+18+25	Tetanus
Masern	Tollwut
Mumps	Masern
Röteln	Mumps
FSME	Influenza
EBV	Typhus
VZV	FSME
HIV	Diphtherie
HTLV 1	Röteln
CMV	HBV
HAV	Windpocken
HHV6	nach Tuberkulintest
Dengue 2	
<b>parainfektios</b>	<b>Pilzbefall</b>
nach viralen Infekten	Cryptococcus
	Neospora
	Paracoccidiomykosen
<b>bakteriell</b>	<b>parasitär</b>
Borrelia burgdorferi	Toxoplasma
Listerien	Toxocara
Brucella	Schistosoma
Staphylokokken	Brucella
Mycobacterien v.a. tuberculosis	
Treponema pallidum	<b>atypisch</b>
Rickettsien	Mycoplasmen
<b>Abszesse</b>	

Tab. 2: Bislang beschriebene infektiöse Ursachen von Querschnittsmyelitiden

<p><b>mechanisch</b> traumatisch (z. T. ohne bildgebendes Korrelat) Neoplasien Hämatome Syrinx</p> <p><b>vaskulär</b> A.-spinalis-anterior-Syndrom Kavernome AV-Malformationen Thrombophilie fibrocartilaginäre Emboli</p> <p><b>physikalisch</b> Radiatio Elektrisch</p> <p><b>alimentär</b> Vitamin-B-12-Mangel</p>	<p><b>autoimmun</b> Multiple Sklerose Neuromyelitis optica ADEM Lupus erythematodes Antiphospholipid-Syndrom Mixed connective tissue disease Guillain-Barré-Syndrom</p> <p><b>Sarkoidose</b></p> <p><b>toxisch</b> Penicillin Sulfasalazin Blei</p> <p><b>paraneoplastisch</b> akute Leukämien</p> <p><b>konversionsneurotisch</b></p> <p><b>idiopathisch</b></p>
---	---

Tab. 3: Differenzialdiagnose nicht-infektiöser Myelitiden bzw. Myelopathien

Weitere rezidivierende Myelitiden können sich im Rahmen einer multiphasischen disseminierten Enzephalomyelitis als Unterform der akuten disseminierten Enzephalomyelitis [ADEM] (11) oder als eigenständige rezidivierende Querschnittsmyelitis präsentieren (28).

**Diagnostik**

Das Flussdiagramm (s. Abb. 1) bietet eine Kurzübersicht über die Diagnostik und das Management der Querschnittsmyelitis.

**Anamnese**

In ätiologischer Hinsicht sollte die Frage nach vorangegangenen viralen Infekten an erster Stelle stehen. Aber auch nach bakteriellen Infektionen, Zeckenbissen und Impfungen sollte geforscht werden. Neben dem bisherigen Verlauf der akuten Symptome besonders auch hinsichtlich eines Harn- und Stuhlverhaltes muss die Anamnese sich gezielt auch subtilen früheren neurologischen Symptomen widmen. Dazu gehören vor allem Sehstörungen, Gefühlsstörungen und Bewegungsunsicherheiten wie auch die Frage nach vorbehandelten Systemerkrankungen oder deren Symptome, Neoplasien oder thrombembolischen Ereignissen.

**Körperliche Untersuchung**

Die ausführliche klinisch-neurologische Untersuchung sollte die Atemkapazität, den Blasenstand und die Darmfüllung ebenso abschätzen wie Kraftminderungen

oder Sensibilitätsstörungen aller Qualitäten mit einem dazugehörigen Niveau. Dafür sollten auch die Muskeleigenreflexe und die Fremdre reflexe wie Bauchhautreflexe und Analreflex herangezogen werden, letzterer fehlt bei einem hohen Prozentsatz der Patienten. Auch die Bewusstseinslage muss miterfasst werden. Die Körpertemperatur sollte gemessen, ein Meningismus geprüft und die Haut und Schleimhaut auf Ex- bzw. Enantheme, Ulzera, Lichenifizierungen etc. abgesehen werden.

**Bildgebung**

Die akute Parese mit spinalem Niveau, begleitet von Sensibilitäts- und Blasen-Mastdarmstörungen stellt einen radiologischen Notfall dar. Die sensitivste

nachweist (5,9,25,50,52). Diese können aus einer Volumenzunahme des Rückenmarkes, Hyperintensitäten im nativen T2-gewichteten Bild oder pathologischen Kontrastmittelanreicherungen bestehen. Dabei sind ausgedehntere und langstreckigere Signalveränderungen bzw. Schwellungen des Myelons insbesondere bei akuten Verläufen zu beobachten (4) (s. Abb. 2 und 3). Während die häufigeren parainfektösen Myelitiden zu einer zentral betonten und nicht immer Kontrastmittel aufnehmenden Auftreibung des Rückenmarkes führen (52) (s. Abb. 2), befallen die meist lateralen Demyelinisierungen bei der MS selten mehr als 50 % des Rückenmarksquerschnittes, die Läsionen sind zudem nicht raumfordernd (16). Spinale Demyelinisierungsherde werden bei der MS in 47-90 % vor allem in der mittleren Zervikalregion beobachtet und dehnen sich longitudinal über weniger als 2 Vertebraalsegmente aus, eine Kontrastmittelaufnahme ist meist nicht zu erkennen (18,31). Bei der Poliomyelitis sind gelegentlich Affektionen der Vorderhörner nachweisbar (47).

Für die Diagnose disseminiert - entzündlicher Prozesse sollte eine kraniale MRT erfolgen (s. Abb. 4).

Bildgebung ist die Kernspintomografie mit der Multi array- und Fast spin-Technik, die in 40 % - 100 % Veränderungen am Mark

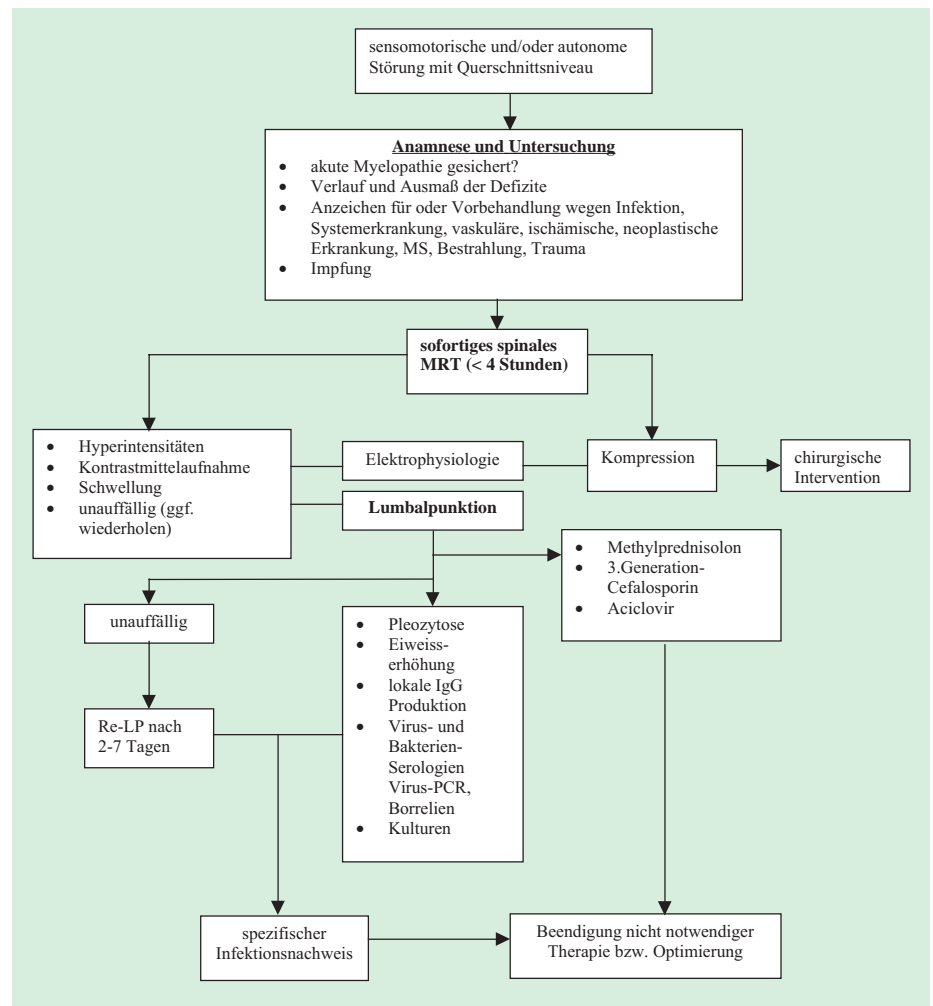


Abb. 1: Pragmatisches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Myelitisverdacht

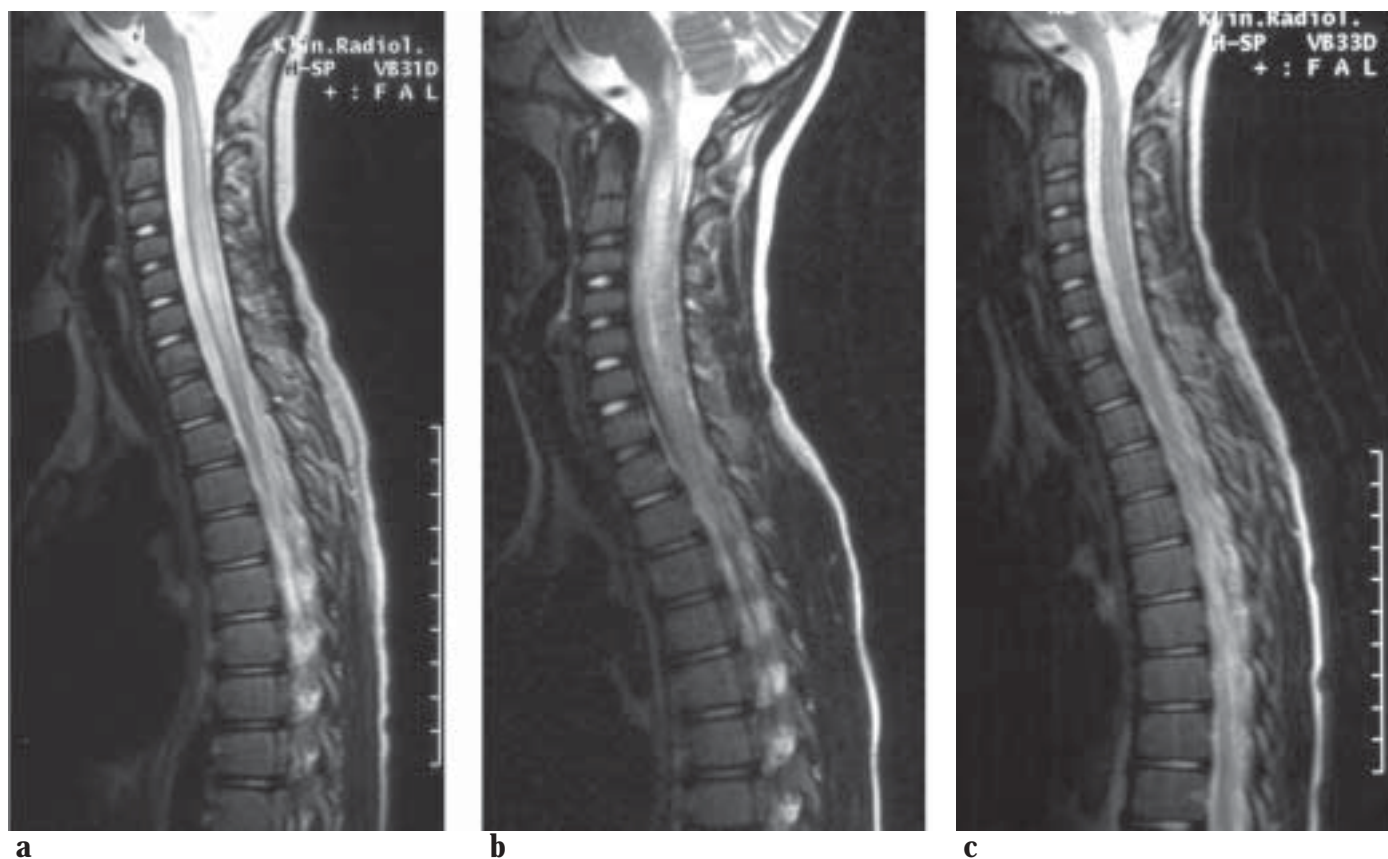


Abb. 2: Patient-Nr. 10, 5 Jahre: Spinales MRT am 4. Erkrankungstag (a) mit Auftreibungen und Signalanhebungen im Bereich des Zervikothorakalmarkes. Nach 11 Tagen (b) ist die Schwellung des Myelons maximal, die Hyperechogenitäten dehnen sich bis in den unteren Hirnstamm aus. Weitere 6 Wochen später weitgehende Befundnormalisierung (c).

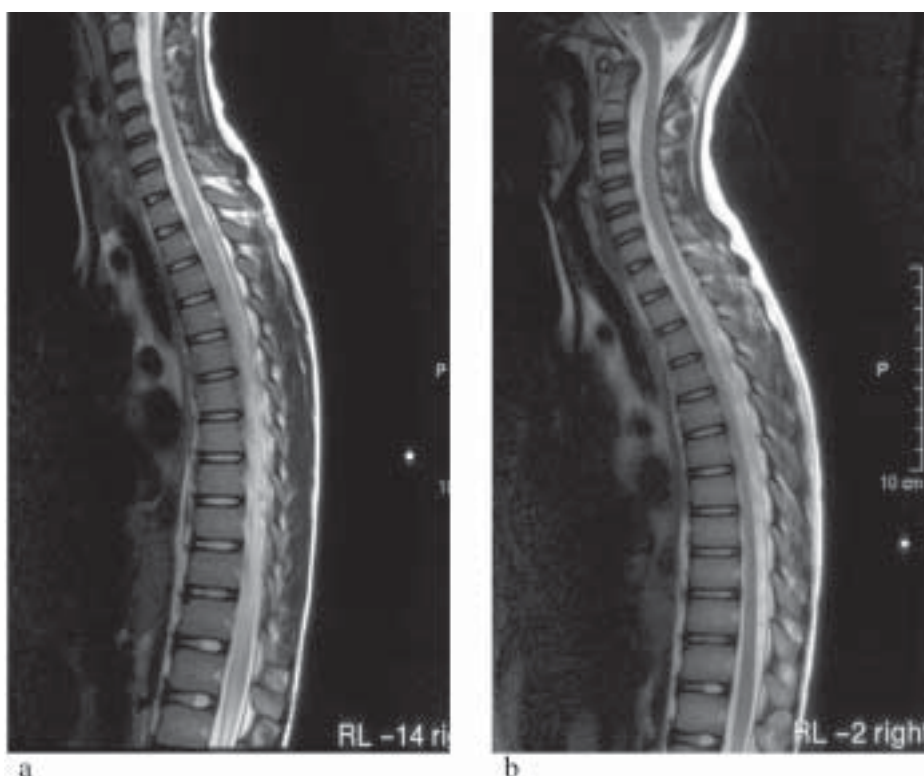


Abb. 3: Patientin-Nr. 8, 12 Jahre: Spinales MRT am 2. Erkrankungstag (a) mit Auftreibungen und Signalanhebungen im Bereich des oberen Thorakalmarkes. 4 Wochen später (b) hat sich der Befund normalisiert.

### Elektrophysiologie

Wenn möglich sollten elektrophysiologische Untersuchungen neben somatosensibel evozierten Potenzialen (SSEP) -

ggf. mit topischer spinaler Ableitung zur Etagediagnostik – unbedingt eine motorisch-sensible Nervenleitgeschwindigkeit mit F-Wellenlatenz beinhalten, um ein

Guillain-Barré-Syndrom nicht zu übersehen. Ob die Ableitung der SSEP der differenzierten neurologischen Untersuchung in der initialen Diagnostik überlegen ist, ist unklar. Auch visuell und akustisch evozierte Potenziale können zur Diagnostik eines Multisystembefalls herangezogen werden.

Motorisch evozierte Potenziale können ebenfalls zur Lokalisation der Schädigung beitragen, sind jedoch bei Kindern unter 12 Jahren wegen fehlender Reifung motorischer Bahnen nicht aussagefähig (36).

### Liquordiagnostik

Erst nach der Bildgebung sollte eine Lumbalpunktion durchgeführt werden, um durch Blutaustritt hervorgerufene Hyperintensitäten am Rand des Myelons nicht fehlzudeuten. Zudem kann eine kaudale Druckentlastung auch bei intraspinalen Raumforderungen zu einer spinalen Einklemmung mit fatalen Folgen führen.

Im Liquor findet sich bei etwa 25-50 % der Erkrankten eine mässige lymphozytäre Pleozytose (32). Der Eiweißgehalt ist in 25-50 % der Fälle erhöht, während der Glucosegehalt meist normal ist (2). Bei häufig vorhandener lokaler IgG-Synthese sind oligoklonale Banden vor allem bei der MS nachweisbar (26, 49). Positive PCR-Befunde sind nicht immer beweisend für eine ursächliche floride Infektion, negati-

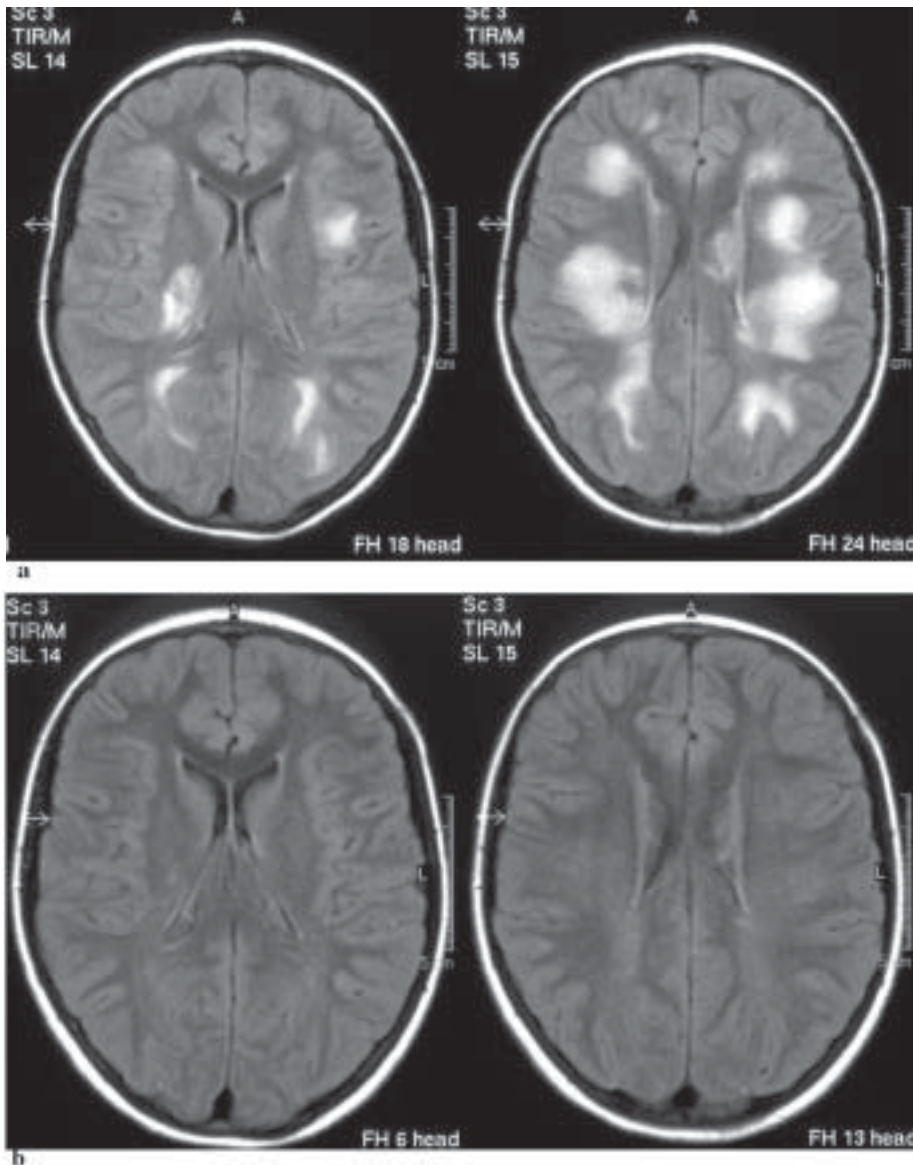


Abb. 4: Patientin-Nr. 8, 12 Jahre: Schädel-MRT am 7. Erkrankungstag (a). Die für eine ADEM typischen Signalanhebungen sind 4 Wochen später (b) nicht mehr nachweisbar.

ve bedeuten nicht unbedingt den Ausschluss einer solchen: Serologien und PCR-Untersuchungen im Blut sollten im

Zweifelsfall hinzugezogen und nach 4-8 Wochen wiederholt werden. Antikörperbestimmungen im Liquor sollten primär

HSV (22), CMV (23) und Borrelien umfassen und im negativen Fall um weitere mögliche infektiöse Noxen ergänzt werden (s. Tab. 2).

### Eigene Patientengruppe

In den letzten 13 Jahren wurden in unserer Klinik 12 Kinder im Alter zwischen 11 Monaten und 15 Jahren mit einer Myelitis transversa betreut. Eine Übersicht über die Patientengruppe gibt Tab. 4. Die Hälfte der Kinder hatten in bis zu 4 Wochen vor dem Symptombeginn einen viralen Infekt durchgemacht (s. auch Abb. 2). Eine Patientin litt sicher, ein Patient nach zwei vorgegangenen Papillitiden vermutlich an einer MS. Die Patientin mit MS wurde 4 Wochen vor Auftreten der Myelitis von einem Kind entbunden. Bei je einem Patienten ließen sich Borrelien-IgM-Titer, Coxsackie A5-Titer und eine ADEM (Abb. 3 und 4) nachweisen. Bei einer Patientin war keine Ursache einzugrenzen.

Symptome entwickelten sich in 8 Stunden bis 14 Tagen, unabhängig von der Ursache. Bei allen Patienten waren motorische, nur bei 2 Patienten keine sensorischen oder autonome Störungen erkennbar. SSEP der Nn. tibiales waren bei allen, motorische Nervenleitgeschwindigkeiten bei keinem der Kinder verzögert.

Im spinalen MRT waren bei 10 Patienten kontrastmittelaufnehmende Hyperchogenitäten nachzuweisen, bei 2 Patienten fand sich lediglich eine Auftreibung des Myelons mit Nachweis einer Liquorpleozytose respektive einer autochtonen IgG-Produktion. Zusätzliche zerebrale Hyperchogenitäten zeigten sich bei 7 von 11 untersuchten Kindern.

9 Patienten wiesen eine Liquorpleozytose zwischen 31/3 und 804/3 sämtlich überwiegend lymphomonozytärer Zellen

Patient Geschlecht / Alter	Ursache	Beginn über	Symptome			Liquor	MRT		Ausgang
			mot.	sens.	BMS		cerebral	spinal	
Patient 1 m/11J	Borrelia burgd.	12 Stunden	+	+	+	150/3 Ly, EW:880mg/l	?	S/H lumb	SpastikBMS
Patient 2 w/8J	postinf.	Tage	+	+	+	o.B.	0	S zerv	gesund (Tage)
Patient 3 m/11Mo	postinf.	4-6 Stunden	+	0	0	o.B.	0	S/H zerv/thor	akut letal
Patient 4 m/6J	postinf.	Tage	+	+	+	174/3 Ly	H	H zerv/thor	Spastik
Patient 5 w/9J	postinf.	8 Stunden	+	-	+	450/3 Ly, EW:762mg/l	H	S/H zerv	gesund (Tage)
Patient 6 w/15J	MS	Tage	+	+	+	52/3 Ly, 480mg/l oligo+	0	H zerv	Spastik
Patient 7 w/12J	Coxsackie A5	Tage	+	+	+	804/3 Ly, EW:861mg/l	H	S/H zerv-lumb	letal - Spätkomplikation
Patient 8 w/12J	ADEM	2 Tage	+	+	+	74/3 Ly, EW:1073 mg/l	H	H thor	gesund (4 Wo)
Patient 9 m/7J	postinf.	Tage	+	+	+	230/3 Ly, EW:680mg/l	H	S/H thor/lumb	Paraspastik, BMS, chron.
Patient 10 m/5J	postinf.(1Wo)	3 Tage	+	+	+	31/3 Ly	H	S/H zerv/thor	gesund (2 Wo)
Patient 11 m/2J	0	4 Tage	+	0	0	o.B. oligo+	H	S lumb	gesund (3 Wo)
Patient 12 m/10J	MS?, 2xPapillitis	7 Tage	(+)	+	+	192/3 Ly, oligo -	0	S/H zerv- lumb	gesund (2 Wo)

Tab. 4: Eigenes Patientenkollektiv mit Myelitis transversa (postinf. = postinfektiös, oligo +/- = oligoklonale Banden vorhanden/nicht vorhanden, BMS = Blasen-Mastdarm-Störung, H = herdförmige Signalanhebungen, S = Schwellung, EW = Eiweißgehalt)

auf, bei 6 war das Liquoreiweiß erhöht.

Im Krankheitsverlauf wiesen 6 Kinder eine Restitutio ad integrum auf, 4 behielten eine Spastik, 2 davon schweren Ausmaßes mit Gehunfähigkeit und Blasen-Mastdarm-Störung. Zwei Kinder verstarben, davon ein 12-jähriges Mädchen (Pat. Nr.7) unter unklaren Umständen nachts in der sonst positiv verlaufenden Rehabilitationsphase. Bei dem einzigen Säugling (Pat. Nr. 3) nahm die Erkrankung nach 14-tägigem Prodromalstadium einen foudroyanten und letalen Verlauf. Histologisch ergab sich eine unspezifische nekrotisierende Entzündung.

### Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch (s. auch Tab. 1, 2 und 3) können verschiedenartige Noxen zu einer Schädigung des Myelons führen:

Mit der Bildgebung sind *mechanische Ursachen* wie Blutungen oder Neoplasien meist gut zu erkennen. Allerdings kann beispielsweise bei der akuten Leukämie eine Myelopathie klassischen Symptomen um Monate vorausgehen (60). Auch eine Syringomyelie kann mit Symptomen eines Querschnittssyndroms einhergehen.

Auf traumatische Rückenmarksverletzungen sei der Vollständigkeit halber hingewiesen. Hier sind die oft hochzervikal gelegenen Verletzungsfolgen insbesondere bei Kindern unter 8 Jahren radiologisch nicht immer erkennbar [“SCIWORA” = spinal cord injury without obvious radiographic abnormalities (44)]. Der neuronale Verletzungsmechanismus wird in Zug- und Scherkräften gesehen.

Als *physikalische Ursachen* können radioaktive Strahlen oder Elektrounfälle zu einer Myelopathie führen. Blei ist als *toxische Ursache* für Myelopathien bekannt. Darüber hinaus sind wenige Fälle beschrieben, bei denen therapeutische Dosen von Penizillin und Sulfasalazin zu einer Querschnittsmyelopathie geführt haben (58,41)

*Vaskuläre Ursachen* lassen sich meist bildgebend nachweisen (arteriovenöse Malformationen, Kavernome). Im Falle thrombembolischer Verschlüsse spinaler Gefäße bietet sich klinisch oftmals ein perakuter Beginn mit primärem Verlust motorischer Funktionen [A.-spinalis-anterior-Syndrom (19)]. Hämostaseologisch lassen sich ggf. eine aktivierte Gerinnung (erhöhter D-Dimer-Wert) oder andere laborchemische Marker einer Thrombophilie nachweisen. Gelegentlich können sich intervertebrale fibrokarartilaginäre Emboli lösen und spinale Infarkte verursachen (59).

Das Guillain-Barré-Syndrom mit seiner aufsteigenden Paralyse als *entzündliche Ursache* mit Liquoreiweißhöhung ohne

Pleozytose und verminderter Nervenleitgeschwindigkeit wurde oben erwähnt. Eine Myelitis im Rahmen eines AIDS würde kaum ohne eine Enzephalitis auftreten (4).

Ein alimentärer Vitamin -B-12-Mangel (57) geht klinisch mit einem posterolateralen Befall des Myelons einher und kann dem bei Kindern kaum vorkommenden Tabes dorsalis im Tertiärstadium der Lues ähneln.

Gelegentlich können die Symptome auch als Ausdruck einer Konversionsneurose missgedeutet werden (54). Andererseits bieten nicht wenige adolozente PatientInnen myelitische Symptome im Rahmen einer Konversionserkrankung.

### Therapie

Die Therapie der Myelitis transversa wird nur selten kausal möglich sein. Symptomatisch bedarf der Patient der Sicherstellung der Vitalfunktionen sowie einer physiotherapeutischen Behandlung. Dazu gehört auch die Gewährleistung der Darm- und Blasenentleerung, medikamentös durch Laxantien oder Urologika oder mechanisch durch Einläufe und transurethrale oder suprapubische Blasen-katheter.

Der Einsatz von Antibiotika im Falle nachgewiesener bakterieller Infektionen (Patient 1) oder von Virostatika (Aciclovir bei HSV-, Ganciclovir bei CMV-Infektion) ist ebenso unstrittig wie die Gabe von Steroiden bei Patienten mit Multipler Sklerose.

Bei nachgewiesener TBC muss über 3 Monate eine mit einem Steroid kombinierte 4-fach-, anschließend 9 Monate eine 3-fach-Therapie angewendet werden (24).

Bei Kollagenosen oder einer Lupuserkrankung sollten Steroide mit Cyclophosphamid kombiniert werden (4,33,40).

Uneinheitlich ist jedoch die Bewertung beider Behandlungsansätze bei unbekannter Ätiologie (45). Sowohl positive Effekte wie auch fehlende Wirkung von Steroiden werden berichtet. Trotz niedriger Evidenz belegen Studien bei Kindern eher einen positiven Effekt (13,34) als Untersuchungen bei Erwachsenen (29). Dabei soll insbesondere eine raschere Restitution erreicht werden können (43,51). Einige Autoren schlagen Steroide bei nachgewiesener Schwellung des Rückenmarkes vor (14). Nach den Verläufen unserer Patienten erscheint die rasche Gabe von Steroiden als potenziell nützliche, in jedem Falle aber unschädliche Maßnahme wichtig. In Letzterem sind sich alle Autoren einig.

Bis zum Erhalt negativer Borrelien- und Herpesvirus-Serologien ist der Einsatz eines Cephalosporins der dritten Generation und Aciclovir ebenso gerechtfertigt.

Auch ohne Evidenz bezüglich der Restitutionsausmaße bzw. -geschwindigkeit sollte unbedingt frühzeitig mit einer Physiotherapie begonnen werden (52), auch um einer Kontrakturrentwicklung entgegenzuwirken.

Neben der symptomatischen Therapie einer Blasen- und Mastdarmlähmung sollte prophylaktisch dem Risiko einer Thrombose, eines Dekubitus oder einer Harnwegsinfektion Rechnung getragen werden.

Bei quälenden Tonuserhöhungen können Antispastika (z. B. Baclofen) eingesetzt werden (35).

### Prognose

Prognostisch ist der Wert der spinalen MRT, deren Befundaubeute etwa 4-5 Tage nach Beginn der Symptomatik am größten ist, zweifelhaft. In unserem Patientengut nahmen 6 von 10 Patienten mit Signalveränderungen einen ungünstigen (Defektheilung) oder fatalen Verlauf. Beschwerdefrei wurden 4 Patienten, beide mit Schwellung des Myelons, einer davon mit, der zweite ohne Signalanhebungen. Der Bildgebung könnten elektromyografische Untersuchungen überlegen sein, beschrieben sind günstige Verläufe bei Patienten, die keine distalen Denervierungszeichen als Ausdruck einer Vorderhornschädigung und erhaltene zentrale Latenzen bei sensibel evozierten Potenzialen aufweisen (29,39,59). Andersen (4) beschreibt zumindest für Erwachsene als negative Prädiktoren eine akute Symptomentwicklung innerhalb von 24h, ausgeprägte Denervierungszeichen, höheres Alter und einen unauffälligen Liquor.

Eine prognostische Bedeutung wird der Dynamik des Erkrankungsbeginns zugeschrieben. Fudroyante Verläufe ziehen eine hohe Rate von Folgeschäden nach sich, während subakute Verläufe meist zu einer Restitutio führen (8,26,52). Dies läßt sich auch an unseren Patienten zeigen (s. Tab. 4). Insgesamt muss bei etwa 10-30 % der Patienten mit schweren und dauerhaften Störungen gerechnet werden, die jenseits von 6 Monaten nicht mehr besserungsfähig sind. Bei etwa 30-50 % ist eine Ausheilung ohne wesentliche Beeinträchtigung zu erwarten, während etwa 1/3 der Patienten leichtere Schäden zurückbehalten (2,15,56). Eine Besserung von Symptomen ist jenseits von 12 Monaten kaum noch zu erwarten (3,5,26,39,48).

Eine besonders schlechte Prognose besitzt der Lupus erythematoses, auch wenn aggressiv immunsuppressiv behandelt wird (55).

In einer Studie von Ganesan und Borzowski (20) behalten 9 von 10 Kindern Bla-

senentleerungsstörungen (Detrusordyssynergien, Detrusor-Hyperreflexien) unabhängig von der Erholung motorischer Funktionen. Diese Befunde können an unserem Patientengut nicht bestätigt werden.

## Schlussbemerkungen

So sehr die Myelitis transversa klinisch als charakteristische Entität angesehen werden kann, so vielfältig ist ihre Ätiologie. Obgleich der Begriff *Myelitis* eine entzündliche Ursache unterstellt, sind pathogenetisch primär nekrotisierende und demyelinisierende Prozesse denkbar, die erst sekundär entzündliche Reaktionen bewirken. Aus diesem Grunde wird auch die treffendere Bezeichnung *Querschnittsmyelopathie* verwendet, die sich aber im allgemeinen Sprachgebrauch nicht durchgesetzt hat. Nicht immer beschränkt sich die Affektion auf das Rückenmark, zerebrale Manifestationen sind durchaus von der MS, aber auch von viralen und parainfektösen Erkrankungen bekannt und rechtfertigen dann die Diagnose einer *Enzephalomyelitis*. Je nach Umfang der bildgebenden Diagnostik dürfte der Anteil dieser Patienten beträchtlich sein. In unserem bis auf einen Patienten vollständig untersuchten Kollektiv waren 7 Kinder (knapp 60 %) betroffen. Daher ist auch eine zerebrale Bildgebung wichtig.

Im Zusammenhang mit Schwangerschaft auftretende MS-Schübe sind in der 3-6 monatigen Postpartalphase (Pat. Nr. 6) nicht typisch (46), wenngleich einige Autoren während der Schwangerschaft ein erhöhtes Erkrankungsrisiko fanden (10).

Im Säuglingsalter stellt die Myelitis transversa eine Rarität dar (21, Pat. Nr. 3).

Eine für eine Myelitis ursächliche Coxsackie-A5-Infektion ist bislang nicht beschrieben worden.

Abschließend soll nochmals auf die Notwendigkeit einer zügigen Bildgebung hingewiesen werden, die chirurgische Behandlungsmöglichkeiten bei Raumforderungen ausschließen bzw. eine Myelitis nachweisen kann. Die Wichtigkeit einer initial breiten Behandlung sei ebenfalls betont: Steroide können zumindest bei der MS, bei autoimmunologisch vermittelten (dazugehörig postinfektösen) Myelitiden aber auch bei nicht sicher auszuschließenden neoplastischen Erkrankungen eine rasche Besserung des klinischen Bildes bewirken. Bei Erhalt negativer Borrelien- bzw. HSV-Virusserologien kann die entsprechende antibakterielle bzw. antivirale Therapie abgebrochen werden.



## Literatur

1. Abramsky O, Teitelbaum D (1977) The autoimmune features of acute transverse myelopathy. *Ann Neurol* 2: 36-40
2. Aicardi J (1998), Diseases of the nervous system in childhood. Mac Keith Press, London, 445-447
3. Al Deeb SM, Yaqub BA, Bruyn GW et al. (1997) Acute transverse myelitis: a localized form of postinfectious encephalomyelitis. *Brain* 120: 1115-1122
4. Andersen O (2000) Myelitis. *Curr Opin Neurol* 13: 311-316
5. Austin SG, Zee CS, Waters C (1992) The role of magnetic resonance imaging in acute transverse myelitis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 11: 508-511
6. Baca V, Sanchez-Vaca G, Martínez-Muñiz I et al. (1995) Successful treatment of transverse myelitis in a child with systemic lupus erythematosus. *Neuropediatrics* 27: 42-44
7. Berman M, Feldman S, Alter M et al. (1981) Acute transverse myelitis: Incidence and etiologic considerations. *Neurology* 31: 966-971
8. Block F, Nolden-Koch M (2001) Klinisch-neurologische Aspekte akut-entzündlicher Hirnerkrankungen. *Radiologe* 40: 989-997
9. Campi A, Filippi M, Comi G et al. (1995) Acute transverse myelopathy: Spinal and cranial MR study with clinical follow-up. *American Journal of Neuroradiology* 1: 115-123
10. Cook DS, Troiano R, Bansil S et al. (1994) Multiple sclerosis and pregnancy. In: Devinsky O, Feldmann E and Hainline B (Hrsg.), *Neurological complications of pregnancy*, Raven Press, Ltd., New York, 83-95
11. Dale RC, de Sousa C, Chong WK et al. (2000) Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 123: 2407-2422
12. de Seze J, Stojkovic T, Ferriby D et al. (2002) Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci* 197: 57-61
13. Defresne P, Meyer L, Tardieu M, et al. (2001) Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 272-274
14. Dodge PR, Pomeroy SL (1992) Transverse myelitis or myelopathy. In: Feigin RD, Cherry JD (Hrsg.): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 462-464
15. Dunne K, Hopkins IJ, Shield LK (1986) Acute transverse myelopathy in childhood. *Developmental Medicine and Child Neurology* 28: 198-204
16. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M et al. (1999) The contributions of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 53: 448-456
17. Fenichel GM (1982) Neurological complications in immunization. *Ann Neurol* 12: 119-128
18. Filippi M, Tortorella C, Rovaris M (2002) Magnetic imaging of multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 12: 289-301
19. Foo D, Rossier A (1983) Anterior spinal artery syndrome and its natural history. *Paraplegia* 21: 1-10
20. Ganesan V, Borzyskowski M (2001) Characteristics and course of urinary tract dysfunction after acute transverse myelitis. *Dev Med Child Neurol* 43: 473-475
21. Garcia-Zozaya IA (2001) Acute transverse myelitis in a 7-month-old boy. *J Spinal Cord Med* 24: 114-118
22. Gilden D, Bennett J, Kleinschmidt-DeMasters B et al. (1998) The value of cerebrospinal fluid antiviral antibody in the diagnosis of neurological diseases produced by varicella zoster virus. *J Neurol Sci* 159: 140-144
23. Giobbia M, Carniato A, Scotton P et al. (1999) Cytomegalovirus-associated transverse myelitis in a non-immunocompromized patient. *Infection* 27: 228-230
24. Hernández-Albújar S, Arribas JR, Royo A et al. (2000) Tuberculous radiculomyelitis complicating tuberculous meningitis. *CID* 30: 915-921
25. Holtas S, Basibüyük N, Fredriksson K (1993) MRI in acute transverse myelopathy. *Neuroradiology* 35: 221-226
26. Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE (1993) Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 5: 532-535
27. Jing W, Patel M, Nathanson M et al. (1998) Acute transverse myelitis associated with tuberculin skin test (PPD). *Neurology* 50: 1921-1922
28. Kahl KG, Naumann M, Oertele E et al. (1998) Rezidivierende Querschnittsmyelitis. *Nervenarzt* 69:1115-1122
29. Kalita J, Misra UK (2001) Is prednisolone useful in acute transverse myelitis? *Spinal Cord* 39: 471-476
30. Kastenbauer S, Winkler F, Fesl G et al. (2001) Acute severe spinal cord dysfunction in bacterial meningitis in adults. *Arch Neurol* 58: 806-810
31. Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ et al. (1993) Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 43: 2632-2637
32. Knebusch M, Strassburg H, Reiners K (1998) Acute transverse myelitis in childhood: nine cases and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 40: 631-639
33. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH et al. (2000) Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 59: 120-124
34. Lahat E, Pillar G, Ravid S et al. (1998) Rapid recovery from transverse myelopathy in children treated with methylprednisolone. *Pediatr Neurol* 19: 279-282
35. Laub, M.C. (1995) Querschnittläsionen im Kindesalter. Ätiologie, Klinik, Therapie, Ciba-Geigy Verlag, Wehr, 25-27
36. Linden D, Berlit P (1994) Magnetic motor evoked Potentials (MEP) in diseases of the spinal cord. *Act Neurol Scand* 90: 348-353
37. Linssen WH, Fiselier TJ, Gabreels FJ et al. (1988) Acute transverse myelopathy as the initial manifestation of probable systemic lupus erythematosus in a child. *Neuroped* 19: 212-215
38. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR et al. (1993) Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 34: 162-168
39. Misra UK, Kalita J (1998) Can electromyography predict the prognosis of transverse myelitis? *J Neurol* 245: 741-744
40. Moore PM, Richardson B (1998) Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psych* 65: 10-22
41. Oleginski TP, Harrington TM, Carlson JP (1991) Transverse myelitis secondary to sulfasalazine. *J Rheumatol* 18: 304
42. Paine RS, Byers RK (1953) Transverse myelopathy in childhood. *Am J Dis Children* 85: 151-163
43. Pandit L, Pao S (1996) Recurrent Myelitis. *J Neurosurg Psychiatry* 60: 336-338
44. Pang D, Pollack IF (1989) Spinal cord injury without radiographic abnormality in children – the SCIWORA syndrome. *J Trauma* 29: 654-664
45. Ropper AH, Poskanzer DC (1978) The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 4: 51-59
46. Sadovnick AD, Eisen K, Hashimoto SA et al. (1994) Pregnancy and multiple sclerosis. A prospective study. *Archives of Neurology* 51: 1120-1124
47. Schellinger PD, Schmitzhard E, Fiebach JB et al. (2000) Poliomyelitic-like illness in central European encephalitis. *Neurology* 55: 299-302
48. Scott T, Weikers N, Hospodar M et al. (1994) Acute transverse myelitis: A retrospective study using magnetic resonance imaging. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 21: 133-136
49. Scott TF, Bhagavatula K, Snyder PJ et al. (1998) Transverse myelitis: comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. *Neurology* 50: 429-433
50. Scotti G, Gerevini S (2001) Diagnosis and differential diagnosis of acute transverse myelopathy. The role of neuroradiological investigations and review of the literature. *Neurol Sci* 22: 69-73
51. Sébire G, Hollenberg H, Meyer L et al. (1997) High dose methylprednisolone in severe acute transverse myelopathy. *Arch Dis Child* 76: 167-168
52. Spitzer C, Krings T, Block F (2001) Entzündliche Erkrankungen des Myelons. *Radiologe* 41: 968-975
53. Swaiman KF (1989) *Pediatric Neurology*, The C.V. Mosby Company, 927
54. Teasell RW, Shapiro AP (2002) Misdiagnosis of conversion disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 81: 236-240
55. Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Negrete-Pulido RO et al. (2001) Longitudinal myelitis associated with systemic lupus erythematosus: clinical features and magnetic resonance imaging of six cases. *Lupus* 10: 851-856
56. Transverse Myelitis Working Group (2002) Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurol* 59: 499-505
57. Vasconcellos LF, Correa RB, Chimelli L et al. (2002) [Myelopathy due to vitamin B12 deficiency presenting as transverse myelitis]. *Arq Neuropsiquiatr* 60: 150-154
58. Weir MR, Fearnow RG (1983) Transverse myelitis and Penicillin. *Pediatrics* 71: 988
59. Wilmshurst JM, Walker MC, Pohl KR (1999) Rapid onset transverse myelitis in adolescence: implications for pathogenesis and prognosis. *Arch Dis Child* 80: 137-142
60. Yavuz H, Cakir M (2001) Transverse myelopathy: an initial presentation of acute leukemia. *Pediatr Neurol* 24: 382-384

Neuropaediatric 2: 112-120 (2003)

Dr. med. Otfried Debus  
 Universitätsklinikum Münster  
 Kinderklinik – Neuropädiatrie  
 Albert-Schweitzer-Str. 33  
 D- 48129 Münster  
 debuso@uni-muenster.de

## 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](mailto:Maja.steinlin@insel.ch), Internet: [www.neuropaediatry.com](http://www.neuropaediatry.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.

### Personalia

Prof. Dr. Florian Heinen, (Kinderklinik und Poliklinik im bisher Chefarzt der Kinderklinik des Klinikums Duisburg, hat den Ruf auf die C3-Professur für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie an der Universität München (Kinderklinik und Poliklinik im Dr.-von Haunerschen Kinderspital des Klinikums der Universität München) angenommen und mit Wirkung vom 1. April 2003 seinen Dienst in München angetreten.

### Verbände

Die Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie hat 1998 eine Arbeitsgruppe (Herrn Thorbecke, Dres. Berkenfeld, Dennig, Eckel) beauftragt, eine Definition von Schwerpunktpraxen zu erarbeiten (Epilepsieblätter 13:20-31, 2000) und die Möglichkeiten zu untersuchen, solche Praxen zu etablieren. Das Anerkennungsverfahren für Schwerpunktpraxen wird seit dem 01.09.2002 durchgeführt.

Zuständig ist die Kommission Schwerpunktpraxen (Dres.: Mayer, Bethel; Berkenfeld, Neukirchen-Vlyn; Dennig, Stuttgart; Eckel, Osterholz-Scharmbeck; Garvelmann, Knittlingen). Der Antrag kann formlos gestellt werden. Das offizielle Antragsformular findet sich auf der Webseite der Liga (<http://www.ligaepilepsie.de>): **Anträge auf Anerkennung einer epileptologischen Schwerpunktpraxis**

können bei Dr. Thomas Mayer, Epilepsiezentrum Kleinwachau e.V., Wachauerstr. 30, 01465 Liegau-Augustusbad, Email: [t.mayer@epilepsiezentrum-kleinwachau.de](mailto:t.mayer@epilepsiezentrum-kleinwachau.de) gestellt werden. Voraussetzungen für eine Zertifizierung ist u.a. die Mitgliedschaft in der Deutschen Sektion der internationalen Liga gegen Epilepsie und das Zertifikat Epileptologie plus.

Die Ballaststoffmischung von Milupa basiert auf ausschließlich natürlichen Rohstoffen und wird aus Milchzucker und der Zichorienwurzel gewonnen. Die Eltern erkennen die positive Wirkung der neuen prebiotischen Ballaststoffe in Milumil an dem sich einstellenden weichen Stuhl, der dem gestillter Säuglinge sehr ähnlich ist.

Die Ballaststoffmischung von Milupa basiert auf ausschließlich natürlichen Rohstoffen und wird aus Milchzucker und der Zichorienwurzel gewonnen. Die Eltern erkennen die positive Wirkung der neuen prebiotischen Ballaststoffe in Milumil an dem sich einstellenden weichen Stuhl, der dem gestillter Säuglinge sehr ähnlich ist.

Weitere Informationen:  
Milupa GmbH & Co. KG, Wissenschaftliche Information,  
Bahnstraße 14-30, 61381  
Friedrichsdorf, Tel. 0 61 72/99 14  
49, Fax 99 12 50  
E-Mail: [wissinfo@milupa.de](mailto:wissinfo@milupa.de)  
Weitere Presse- Informationen:  
Milupa GmbH & Co. KG, Abt.  
Öffentlichkeitsarbeit,  
Dr. Rainer Siewert/ Angela  
Sandtner Tel.: 0 61 72/99 13 42  
Fax: 99 39 342, E-Mail:  
[pr@milupa.de](mailto:pr@milupa.de)

## Industrie

### Seit März 2003: Prebiotische Ballaststoffe jetzt in allen Milumil-Anfangsnahrungen

Alle Milumil-Anfangsnahrungen haben jetzt das Gesundheitsplus für flaschenernährte Babys: Natürliche prebiotische Ballaststoffe fördern, nach dem Vorbild Muttermilch, eine gesunde Darmflora und diese stärkt die Abwehrkräfte der Säuglinge.

Friedrichsdorf, im April 2003. Seit März 2003 enthalten auch die Milumil-Milchnahrungen Milumil Pre, Milumil 1, Milumil HA 1 und Milumil HA 2 die prebiotischen Ballaststoffe. Bereits im vergangenen Jahr hatte der Babynahrungshersteller Milupa GmbH & Co. KG aus Friedrichsdorf seine Innovation aus der Muttermilchforschung in den Folgemilchen Milumil 2 und Milumil 3 umgesetzt.

Prebiotische Ballaststoffe sind natürlicherweise in Muttermilch enthalten. Sie sättigen nicht zusätzlich, sondern gelangen unverdaut in den kindlichen Darm. Als Nährstoffe der bereits vorhandenen guten Darmbakterien bewirken sie dort eine Vermehrung der Bifidusbakterien. Dies erzeugt auf natürliche Weise eine gesunde Darmflora, die vor allem für Säuglinge wichtig ist, da ihre Abwehrkräfte noch nicht voll entwickelt sind und der Darm umso mehr als Schutzschild vor negativen Einflüssen dient.

In einer aktuellen Studie wurde die prebiotische Wirkung der Milupa Ballaststoffmischung untersucht. In diese randomisierte, doppelblinde Studie – veröffentlicht im Journal of Pediatrics, Gastroenterology and Nutrition (2002) – wurden Säuglinge im Alter von vier bis zwölf Wochen aufgenommen, die bereits mindestens vier Wochen eine Flaschennahrung erhalten haben. Eine Gruppe erhielt eine herkömmliche Flaschennahrung ohne prebiotische Ballaststoffe, die andere erhielt eine Flaschennahrung mit prebiotischen Ballaststoffen von Milupa. Eine Referenzgruppe erhielt Muttermilch. Nach vier und nach sechs Wochen wurde der Anteil der Bifidusbakterien an der gesamten Darmflora ermittelt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Säuglinge, die die Flaschennahrung mit prebiotischen Ballaststoffen erhalten haben, eine signifikante Steigerung der Bifidusbakterien aufwiesen. Sie hatten wie die gestillten Säuglinge eine bifidusdominante Darmflora.

Prebiotische Ballaststoffe in Milumil fördern somit eine gesunde Darmflora und diese stärkt die Abwehrkräfte der Babys. Ein gesundheitsfördernder Effekt, der bislang gestillten Säuglingen vorbehalten war.

Milumil Pre und Milumil 1 sind von Geburt an geeignet. Milumil HA 1 ist die hypoallergene Anfangsnahrung ab dem 1. Fläschchen und Milumil HA 2 ist die hypoallergene Folgenahrung

### Neu im PKU-Konzept von Milupa: PKU 2-shakes und PKU 3-advanta

Friedrichsdorf, 06. Mai 2003. Mit einem wissenschaftlich fundierten PKU-Konzept, das mittlerweile 10 PKU-Produkte umfasst, bietet der Säuglingsnahrungshersteller und Stoffwechselexperte Milupa GmbH & Co. KG, Friedrichsdorf, mehr Abwechslung in der PKU-Diät und eine optimale Bedarfsdeckung für alle Altersgruppen.

Neu erhältlich für Kinder ab 9 Jahre sind zwei leckere PKU 2-shakes in den Geschmacksvarianten Erdbeer-Vanille und Schoko-Karamell. Speziell für Jugendliche und Erwachsene ab 15 Jahre bietet Milupa die neue Aminosäurenmischung PKU 3-advanta mit optimiertem Mikronährstoffprofil an.

Auch die Aminosäurenmischungen für seltene Störungen im Eiweißstoffwechsel, wie

z.B. der Ahornsirupkrankheit (MSUD), wurden an das PKU-Konzept angelehnt und entsprechen damit ebenfalls aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen.

Alle Produkte sind frei von künstlichen Aromen, Farb- und Süßstoffen.

Umfangreiches Informationsmaterial zu den Produkten und der speziellen Ernährung bei seltenen Stoffwechselstörungen kann unter dem Service-Telefon 06172-99-1187 oder über Email: [spezial@milupa.de](mailto:spezial@milupa.de) angefordert werden.

Milupa GmbH & Co. KG,  
Friedrichsdorf  
Spezialnahrungen / Metabolics  
Bahnstrasse 14-30  
61381 Friedrichsdorf  
Telefon: 06172-99-1187 oder via  
Email: [spezial@milupa.de](mailto:spezial@milupa.de)

### Desitin startet finale Phase III Studie mit einer Retardformulierung von Oxcarbazepin

Nach erfolgreich abgeschlossener Phase I-Entwicklung fiel am 1. April 2003 deutschlandweit der Start-

schuss zu einer Phase III-Multi-centerstudie mit einer innovativen, modifiziert freisetzenden Arzneiform des Antiepilepti-

kums *Oxcarbazepin*. Die Studienmedikation stellt die weltweit erste Retardentwicklung eines Antiepileptikums der neueren Generation dar.

Die Eigenentwicklung des Neurologiespezialisten Desitin in Hamburg weist ein günstiges pharmakokinetisches Profil auf, welches ein Dosisregime

mit einmal täglicher, abendlicher Gabe ermöglicht. Auf Grund geringerer Plasmaspitzenkonzentrationen, bei bioäquivalenter Wirkstoffexposition, wird eine noch bessere Verträglichkeit gegenüber dem zur Zeit zugelassenen Fertigarzneimittel Timox® und eine vergleichbar hohe Wirksamkeit

erwartet. Unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Hermann Stefan, Erlangen sollen an 30 Zentren in Deutschland insgesamt 300 Epilepsiepatienten mit Indikation zur Oxcarbazepin Mono- oder Add-on-Therapie in die Studie eingeschlossen werden. Es handelt sich um eine der

weltweit größten Studien mit dem Wirkstoff *Oxcarbazepin*. Die zweiarmsige Studie vergleicht Therapieregime der bereits zugelassenen Arzneiform (Timox®) mit der modifiziert freisetzenen Arzneiform. Der Abschluss der Studie wird im Oktober 2004 erwartet.

## Kongresse

10.-15.07.2003

Prag, Tschechische Republik

6<sup>th</sup> International Brain Research Organisation (IBRO) World Congress of Neuroscience

Auskunft: ibro2003@guarant.cz  
Web site: www.uemweb.bismed.cas.cz/ibro2003.htm

10.-19.07.2003

San Servolo Insel, Venedig, Italien

International Course: From basic knowledge to rational prescribing in epilepsy

Auskunft: Prof. Dr. Giuliano Avanzini  
email: avanzino@istituto-besta.it

30.08.-02.09.2003

Helsinki, Finnland

7<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)

Web site: www.kenes.com

03.-06.09.2003

Szeged, Ungarn

8<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle Society

Auskunft: Prof. Dr. L. Dux  
email: dux@biochem.szote.u-szeged.hu  
Web site: www.wms2003.com

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

11.10.2003

Berlin

EURAP-Seminar

Auskunft: PD Dr. Bettina Schmitz  
email: eurap.germany@charite.de

12.-16.10.2003

Lissabon / Portugal

25<sup>th</sup> International Epilepsy Congress

Web site: www.epilepsycongresses.org

23.-26.10.2003

Taormina Area/Sizilien

5<sup>th</sup> Congress of the European Paediatric Neurology Society EPNS

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

22.-23.11.2003

Heidelberg

12. Neuropädiatrie-Seminar „Der ungelöste Fall“

Auskunft: Prof. Dr. D. Rating  
Email: Rita\_Rohs@med.uni-heidelberg.de

13.12.2003

Ravensburg

9. Weissenauer Epilepsie-Tagung: Aktuelle Epileptologie 2003

Auskunft: Prof. Dr. W. Fröscher  
Sekretariat: 0751/76012390

06.03.2004

Recklinghausen

12. Dattelner Neuropädiatrisches Kolloquium

Auskunft: Prof. Dr. F. Aksu  
email: F.Aksu@kinderklinik-datteln.de

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.-17.09.2005

Göteborg / Schweden

6<sup>th</sup> Congress of the European Paediatric Neurology Society EPNS

## Vorschau für das Heft 4/2003

### ● Originalien / Übersichten

„Neuroendokrinologie“: Gehirn und Hormone

Dr. T. Reinehr, Prof. Dr. W. Andler, Datteln  
**Endokrinologische Krankheitsbilder in der Neuropädiatrie**

Dr. T. Reinehr, Prof. Dr. W. Andler, Datteln  
**Ursachen der Adipositas im Kindesalter**

**CDG-Syndrome:**

Dr. V. Peters, Dr. J. Fang, Prof. Dr. G. F. Hoffmann, Heidelberg  
**Genetisch bedingte Erkrankungen der Glykoproteinbiosynthese (CDG)**

### ● Kasuistik

Dr. A. Steinweg, Dr. T. Reinehr et al., Datteln  
**Ungewöhnliche Erstmanifestation eines Gitelman-Syndroms**

### ● Anzeigeschluss: 01.09.2003

Änderungen vorbehalten