

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

03
2010

Official Journal of the Academy of Education of the Society for Neuropediatrics
(Gesellschaft für Neuropädiatrie)

Herausgeber: F. Aksu, Datteln

Originalien / Übersichten

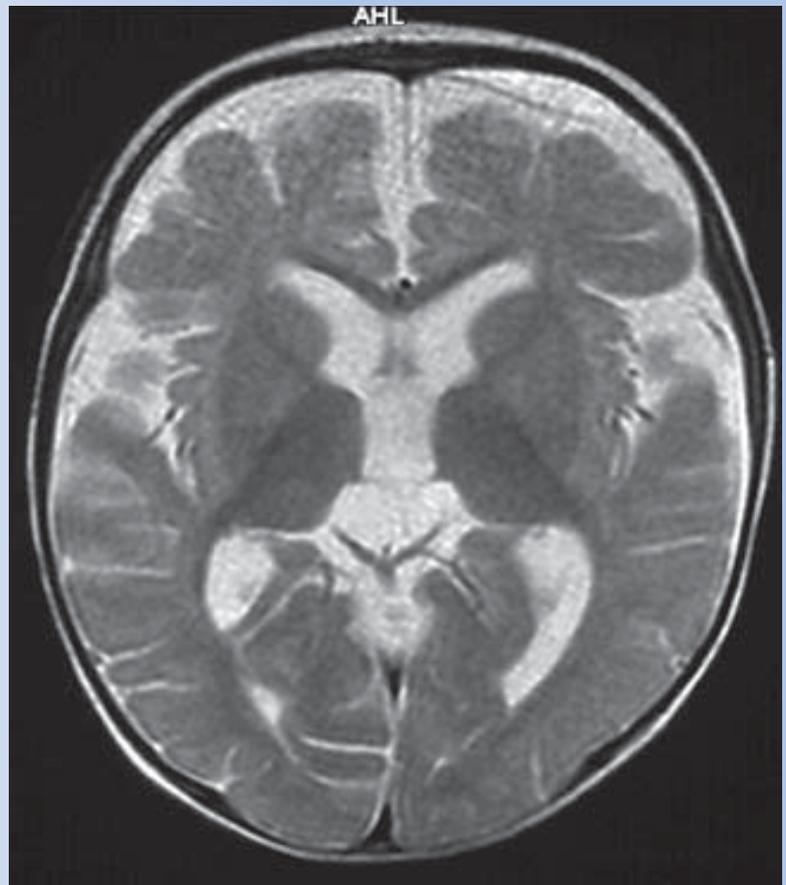
- **Alimentärer Vitamin-B12-Mangel**
- **FLIP&FLAP-Schulungsprogramm für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie**
- **Neurokutane Erkrankungen**

Kasuistiken

- **Multiple Epiphysäre Dysplasie und L-Dopa-responsive Dystonie**

Mitteilungen

- **Verbände**
- **Verschiedenes**
- **Kongresse**
- **Vorschau**



www.neuropaediatrie-online.com · This journal is listed in Index Medicus

Das 1. Antiepileptikum mit EMEA-Zulassung speziell für die Zusatztherapie des **Lennox-Gastaut-Syndroms**

INOVELON®

Sturzanfälle **stark** abfedern.



INOVELON®
rufinamid

Leben leichter machen

Inovelon® 200 mg / 400 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Rufinamid. **Zus.:** Filmtabl. Inovelon® 200 mg / 400 mg: 200 mg / 400 mg Rufinamid. **Sonst. Bestandt.:** Kern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Natriumdo-decylsulfat, hochdisp. Siliciumdioxid. Filmüberzug: Opadry 00F44042, bestehend aus: Hypromellose, Macrogol 8000, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen (III)-oxid (E172). **Anw.:** Zusatztherap. zur Behandl. v. Anfällen bei Lennox-Gastaut-Syndrom ab 4. Lebensj. **Gegenanz.:** Überempf. geg. Rufinamid, Triazolderivate o. sonst. Bestandt.. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Schläfrigkeit, Kopfschm., Schwindelgef., Übelk., Erbr., Müdigk.. *Häufig:* Pneumonie, Influenza, Nasopharyngitis, Infekt. d. Ohrs, Sinusitis, Rhinitis, Anorexie, Essstör., Appetitmind., Angst, Schlaflosigkeit, Stat. epileptic., Anfall, anomale Koord., Nystagmus, psychomot. Hyperakt., Tremor, Diplopie, verschwom. Sehen, Schwindel, Epistaxis, Schmerz. i. Oberbauch, Obstipat., Dyspepsie, Diarrhoe, Ausschlag, Akne, Rückenschm., Oligomenorrhoe, Gangstör., Gewichtsabn., Kopfverletz., Contusio. *Gelegentl.:* allerg. Reakt., Erhö. d. Leberenz. **Verschreibungspflichtig. Stand: März 2009. Eisai Ltd., Hatfield, Hertfordshire, UK. Vertrieb in Deutschland: Eisai GmbH, Lyoner Str. 36, 60528 Frankfurt a. Main, kontakt@eisai.net.**



Offizielles Organ
der Fortbildungs-
akademie der
Gesellschaft für
Neuropädiatrie e.V.

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

Heft 3/2010

Impressum

Herausgeber: F. Aksu, Datteln

Redaktion: F. Aksu (verantwortlich)
· M. Blankenburg, Datteln · S.
Friedrichsdorf, Minneapolis/St. Paul
· Angela M. Kaindl, Paris/Berlin

Wissenschaftlicher Beirat:

H. Bode, Ulm · E. Boltshauser, Zürich
· C. G. Bönnemann, Philadelphia ·
U. Brandl, Jena · H.-J. Christen,
Hannover · F. Ebinger, Heidelberg
· S. Friedrichsdorf, Minneapolis/
St. Paul · Jutta Gärtner, Göttin-
gen · F. Heinen, München · G. F.
Hoffmann, Heidelberg · C. Hübner,
Berlin · O. Ipsiroglu, Vancouver
· R. Korinthenberg, Freiburg · G.
Kurlemann, Münster · E. Mayatepek,
Düsseldorf · P. Meinecke, Hamburg ·
B. Neubauer, Gießen · C. Panteliadis,
Thessaloniki · Barbara Plecko, Graz
· Ulrike Schara, Essen · B. Schmitt,
Zürich · Maja Steinlin, Bern · Sylvia
Stöckler-Ipsiroglu, Vancouver · V.
Straub, Newcastle upon Tyne · Ute
Thyen, Lübeck · Ingrid Tuxhorn,
Cleveland · S. Unkelbach, Volkach/
Main · T. Voit, Paris · B. Wilken,
Kassel · B. Zernikow, Datteln

Layout: Atelier Schmidt-Römhild

Anschrift der Redaktion: Redaktion
Neuropädiatrie, Vestische Kinder-
und Jugendklinik Datteln, Postfach
1351, D-45704 Datteln, Telefon
02363/975 230, Fax 02363/975 393,
E-mail: neuropaediatric@schmidt-
roemhild.com

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:
anzeigen@schmidt-roemhild.com

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

Bezugsmöglichkeiten: Einzelheft
€ 12,- zzgl. Versandkosten;
Jahresabonnement € 46,- 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 Beiträ-
ge und Fotos lehnt der Verlag die
Verantwortung ab.

© 2010 Die Zeitschrift und alle
in ihr enthaltenen Beiträge und
Abbildungen sind urheberrecht-
lich 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 Bear-
beitung in elektronischen Systemen.

ISSN 1619-3873

Inhalt · Contents

Originalien/Übersichten · Original/Review articles

Alimentärer Vitamin B12 – Mangel im Säuglings- und Kleinkindesalter – Entwicklung einer Epilepsie unter adäquater Substitutionstherapie: Zwei Kasuistiken und Literaturübersicht

Nutritional infantile vitamin B12 deficiency –
New-onset epilepsy during replacement therapy: two cases
and review of the literature

B.J. Fiedler, O. Schwartz, C. Abels, G. Kurlemann..... 72

Evaluation des FLIP&FLAP-Schulungsprogramms für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie und deren Eltern

The efficacy of a the FLIP&FLAP programme for children
and adolescents with epilepsy, and their parents

E. Müller-Godeffroy, U. Thyen..... 78

Klinisches Management neurokutaner Erkrankungen – ein Update

Clinical management of neurocutaneous disorders –
update

C. Hagel, C.P. Panteliadis..... 88

Kasuistiken · Case reports

Die Multiple Epiphysäre Dysplasie als Differentialdiagnose zur L-Dopa-responsiven Dystonie

Multiple epiphyseal dysplasia as a differential diagnosis in
patients with L-Dopa responsive dystonia

T. Opladen, U. Moog, M. Herm,
G. Schmidt-Mader, G.F. Hoffmann..... 93

Mitteilungen · Communications

Verbände · Societies..... 97

Verschiedenes · Miscellaneous 100

Kongresse · Congress announcements 102

Vorschau · Preview 102

www.neuropaediatric-online.com

Titelbild:
MRT eines 14,5 Monate
alten Jungen mit
alimentärem Vitamin-
B12-Mangel
(B.J. Fiedler et al., 2010)

Alimentärer Vitamin-B12-Mangel im Säuglings- und Kleinkindesalter – Entwicklung einer Epilepsie unter adäquater Substitutionstherapie: Zwei Kasuistiken und Literaturübersicht

B. J. FIEDLER, O. SCHWARTZ, C. ABELS, G. KURLEMANN

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Neuropädiatrie, Universitätsklinikum Münster

Zusammenfassung

Eine ausgewogene Ernährung spielt in jedem Lebensabschnitt eine wichtige Rolle. Mangelerscheinungen sind in Mitteleuropa sicher nicht mehr so häufig, müssen aber weiterhin bei einigen Symptomen mit in Betracht gezogen werden.

Der Vitamin-B12-Mangel bei Säuglingen und Kleinkindern ist bei uns selten. Vor allem eine vegane Ernährung des Kindes, bei voll gestillten Kindern die vegane Ernährung der Mutter oder eine atrophische Gastritis der Mutter können die Ursache sein. Angeborene Störungen des Vitamin-B12-Stoffwechsels sind sicherlich eine Rarität. Ein Vitamin-B12-Mangel führt bei Kindern und Säuglingen zu einer Vielfalt von neurologischen Symptomen, wie z. B. einer psychomotorischen Retardierung, Verlernen erlernter Fähigkeiten, Mikrozephalie und Apathie. Häufig liegt bei den Kindern auch eine Gedeihstörung vor. Die Entwicklung einer Epilepsie wird eher selten beobachtet.

Wir berichten von zwei Kindern (Mädchen: 5 Monate; Junge: 14,5 Monate), die bei Vitamin-B12-Mangel eine Epilepsie entwickelt haben, und zwar interessanterweise erst unter der eingeleiteten Substitutionstherapie.

Die Epilepsie ließ sich bei dem Mädchen gut mit Vigabatrin behandeln, der Junge erhielt über 4 Wochen Clonazepam und längerfristig eine Kombinationstherapie mit Oxcarbazepin und Phenobarbital. Die Vitamin-B12-Substitution wurde in beiden Fällen nicht unterbrochen. Die antikonvulsive Therapie konnte nach 7 Monaten bzw. 13 Monaten beendet werden, beide Kinder sind weiterhin anfallsfrei. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich bei beiden über 20 Monate. Das Mädchen ist altersentsprechend entwickelt, der

Junge hat eine deutliche Sprachentwicklungsverzögerung bei sonst regelrechter Entwicklung. Bei ihm ist im Verlauf eine Anfallsbereitschaft im Schlaf-EEG neu aufgetreten.

Gute Screeningparameter für einen Vitamin-B12-Mangel sind die Metabolite, wie die Methylmalonsäure im Urin und Homocystein im Plasma. Eine megaloblastäre Anämie ist wegweisend für die Diagnose, muss aber trotz klinischer Symptome nicht zwangsläufig vorliegen.

Zusammenfassend sollte bei Gedeihstörungen und unspezifischen neurologischen Auffälligkeiten an das Vorliegen eines Vitamin-B12-Mangels gedacht werden. Epilepsien unter Vitamin-B12-Mangel werden beschrieben, sind aber nicht das führende Symptom. In unseren Fällen muss auch der Zusammenhang zwischen der Substitutionstherapie und der Epilepsieentwicklung diskutiert werden, was für das Behandlungsmanagement eines Vitamin-B12-Mangels nicht unerheblich scheint.

Schlüsselwörter

Vitamin-B12-Substitutionstherapie – Cobalamin – Epilepsie – Kinder – neurologische Symptome

Nutritional infantile vitamin B12 deficiency – New-onset epilepsy during replacement therapy: two cases and review of the literature

Abstract

In European infants Vitamin B12 (cobalamin) deficiency is rare. The most common cause is maternal depletion of the

vitamin in exclusively breastfed infants. There are two main causes of maternal vitamin B12 deficiency: strict vegetarian diet and malabsorption, mainly due to atrophic gastritis (pernicious anemia). Inherited disorders of cobalamin are rare.

Common symptoms of a vitamin B12 deficiency include failure to thrive, neurodevelopmental delay or regression, microcephaly and apathy. Seizures are mentioned but have never been reported as the most striking symptom.

We report on two infants, a 5 month old girl and a 14,5 month old boy, diagnosed with vitamin B12 deficiency who developed beside common symptoms new-onset seizures, the latter after initiation of vitamin B12 treatment.

The girl developed hypsarrhythmia in the EEG without clinical seizures within the first 4 weeks after starting vitamin B12 replacement therapy. Vigabatrin therapy was successful. In a 20 months follow-up she shows appropriate neurodevelopment.

The boy showed a tremor and jerks after 5 days of vitamin B12 intravenous replacement. EEG recording revealed a bifrontal status epilepticus which was not related to the jerks. Giving clonazepam intravenously several times and adding it temporarily to an oral anticonvulsive treatment consisting of phenobarbital and oxcarbazepine the EEG improved. After cessation of the anticonvulsive therapy and a 20 months follow-up the boy is still seizure free, but shows a delayed language development. After a year EEG recording revealed new onset of sharp waves during sleep.

Laboratory screening of vitamin B12 deficiency includes urine-methylmalonic acid and plasma-homocysteine. A megaloblastic anemia is a leading feature but can be absent.

In evaluation of failure to thrive and developmental disturbance vitamin B12 deficiency should be taken into account. Epilepsy is a possible but not a leading symptom of vitamin B12 deficiency. In our cases an association between replacement therapy and the development of epilepsy can not be excluded. In management of vitamin B12 supplementary treatment this should be considered.

Key words

Vitamin B12 replacement therapy – cobalamin – epilepsy – seizures – infants – neurological symptoms

Bibliography

Neuropaediatric 2010; 9: 72-77, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

Einleitung

Vitamin B12 (Cobalamin) ist für den Menschen ein essenzielles Vitamin, welches mit der Nahrung zugeführt werden muss. Der menschliche Körper ist nicht in der Lage, das Vitamin selbst zu synthetisieren. Vitamin B12 kann nur über tierische Nahrungsmittel aufgenommen werden. Die Resorption erfolgt im terminalen Ileum nach Bindung an den Intrinsic-Faktor. Im Blut wird das Vitamin an das Transportmolekül Transcobalamin II gebunden und über einen speziellen Rezeptor resorbiert. Die intrazelluläre biochemische Modifikation erfolgt über mehrere Schritte, die hier möglichen genetischen Störungen (cblA-, cblB-, cblC-, cblE- und cblG-Defekt) sind selten. Bei Vorliegen ist aber eine lebenslange parenterale Substitution notwendig (26).

Vitamin B12 kommt im menschlichen Gewebe in zwei Coenzymformen vor. Ersteres liegt mitochondrial vor und ist Coenzym für die Methylmalon-CoA-Mutase, die Methylmalon-CoA zu Succinyl-CoA umwandelt. Die zweite, zytosolische Form ist Coenzym für die Synthese von Homocystein zu Methionin. Der Vitamin-B12-Stoffwechsel spielt dadurch eine wichtige Rolle in der DNA- und RNA-Synthese. Bei einem Mangel sind dadurch vor allem teilungsaktive Gewebe wie das hämatopoetische System (megaloblastäre Anämie), das gastrointestinale System (Glossitis, Diarrhoen) und das neuronale System (Myelopathie mit Polyneuropathie). Die klinischen Symptome treten häufig erst bei Mangel über 1-2 Jahre hinweg auf, da in der Leber bis zu 1 mg Vitamin B12 gespeichert werden kann. Bei Säuglingen

und Kleinkindern ist die Speicherkapazität der Leber noch nicht ausgereift, sodass bei ihnen ein Mangel schon deutlich früher symptomatisch werden kann. So haben zum Termin geborene Neugeborene normalerweise ein Vitamin-B12-Depot von 25–50 µg. Dieser reicht für einen Zeitraum von 6–8–(12) Monaten aus. Mangelerscheinungen während dieser Zeit weisen daher auf einen bereits mütterlich bestanden Vitamin-B12-Mangel während der Schwangerschaft hin. (16, 25). Die neurologischen Symptome bei Säuglingen und Kleinkindern sind vielgestaltig. Beschrieben wird eine allgemein psychomotorische Entwicklungsverzögerung, auch das Verlernen von erlernten Fähigkeiten kann beobachtet werden. Nicht selten tritt eine Muskelhypotonie, Apathie und Irritabilität auf. Die gastrointestinalen Symptome zeigen sich in Gedeihstörungen und Diarrhoen. Die Eltern beschreiben häufig auch Ernährungsschwierigkeiten. Eine Anämie muss nicht immer vorliegen. MR-tomographisch lässt sich oft eine zerebrale Atrophie nachweisen, konsekutiv kann sich eine Mikrozephalie entwickeln (6, 9).

Die Ätiologie des Vitamin-B12-Mangels lässt sich in 3 Gruppen unterteilen:

- a) alimentär (reduziertes Angebot in der Nahrung),
- b) Resorptionsstörung (z. B. Imerslund-Gräsbeck-Syndrom, Zöliakie) oder
- c) angeborene Störungen im Vitamin-B12-Transportstoffwechsel/intrazellulärem Stoffwechsel (z. B. Transcobalamin-II-Mangel, cbl-Defekte).

Die häufigste Ursache für einen symptomatischen Vitamin-B12-Mangel bei Säuglingen und Kleinkindern ist alimentär (22). Gefährdet sind vor allem vollgestillte Säuglinge, deren Mütter sich entweder streng vegan ernähren und damit die einzige Vitamin-B12-Quelle – nämlich tierische Produkte – meiden oder aber deren Mütter an einer (meist asymptomatischen) atrophischen Gastritis mit Mangel an Intrinsic-Faktor und konsekutiver Resorptionsstörung leiden.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass der Vitamin-B12-Bedarf in der Schwangerschaft ansteigt. Vitamin B12 wird aktiv über die Plazenta zum Feten transportiert, der fetale Vitamin-B12-Spiegel wird dabei doppelt so hoch gehalten wie der der Mutter (12). Der Tagesbedarf für Erwachsene wird mit 2,4 µg/Tag festgelegt, derjenige für Schwangere mit 6 µg/Tag (11). Es besteht eine inverse Korrelation zwischen dem Vitamin-B12-Serumspiegel der Mutter und dem Homocysteinspiegel des Neugeborenen. Da der Vitamin-B12-Stoffwechsel eng mit dem Folsäurestoffwechsel verknüpft ist, kann ein Vitamin-B12-Mangel während der

Schwangerschaft prädisponierend für die Entstehung von Neuralrohrdefekten sein (17, 18).

Ein Vitamin-B12-Mangel führt bei Säuglingen und Kleinkindern unter anderem zu Gedeihstörungen, psychomotorischer Retardierung – oft auch mit Verlust von erlernten Fähigkeiten – Mikrozephalie und Apathie. Die Entwicklung einer Epilepsie wird eher selten beobachtet (3, 6, 12, 14).

Wir berichten von zwei Kindern, die im Rahmen eines Vitamin-B12-Mangels neben den oben beschriebenen Symptomen auch eine Epilepsie entwickelt haben, dies allerdings erst unter der eingeleiteten Substitutionstherapie.

Kasuistik 1

Ein 5 Monate altes Mädchen wurde schwer apathisch mit der Verdachtsdiagnose einer Enzephalopathie vorgestellt. Das Mädchen war das 4. Kind gesunder Eltern, die Schwangerschafts- und Geburtsanamnese waren unauffällig. Das Mädchen wurde voll gestillt und hatte sich regelrecht entwickelt. Seit 3 Wochen war es nun ruhiger und wirkte zunehmend apathisch. Zudem waren Entwicklungsrückschritte zu beobachten: sie konnte nicht mehr gezielt greifen, die Kontaktaufnahme war deutlich reduziert und das Mädchen fixierte nur noch intermittierend. Die Mutter zeigte sich recht distanziert gegenüber ihrer Tochter und schien die Schwere der Erkrankung nicht voll wahrzunehmen. Nach Gesprächen mit der Mutter und in Anbetracht des initialen, sich so rasch entwickelten klinischen Bildes bestand sogar kurzzeitig der Verdacht auf eine Kindesmisshandlung, der sich aber erfreulicherweise nicht bestätigte. Der augenärztliche Befund, das erste Wach- und Schlaf-EEG und das cMRT waren altersphysiologisch. Die Routinelaborordiagnostik zeigte keine pathologischen Befunde, das Blutbild war mit einem Hämoglobinwert von 11,7 g/dl und einem MCV-Wert von 91,7 fl in der Altersnorm. Bei der erweiterten Stoffwechseldiagnostik fanden sich eine deutlich erhöhte Ausscheidung von Methylmalonsäure sowie ein mit 103 µmol/l erhöhtes Homocystein im Plasma (<8,1 µmol/l). Der daraufhin bestimmte Vitamin-B12-Spiegel im Serum zeigte sich mit 42 pmol/l (243–894 pmol/l) deutlich erniedrigt. Es folgte eine intravenöse Substitutionsbehandlung mit Hydroxycobalamin jeweils 1000 µg über 5 Tage, danach wurden über 8 Tage 1000 µg jeden 2. Tag subkutan verabreicht. Darunter normalisierten sich die Vitamin-B12-Metabolite im Urin, der Vitamin-B12-Spiegel im Serum stieg deutlich an.

Auch klinisch machte das Mädchen Entwicklungsfortschritte. In einer EEG-Routinekontrolle am Tag 22 zeigte sich das Vollbild einer Hypsarrhythmie (Abb. 1). Die Patientin hatte bis dahin keine eindeutigen zerebralen Anfälle gezeigt, bei zunächst unklarem neurologischen Bild war aber mit einer antikonvulsiven Therapie mit Phenobarbital begonnen worden. Es folgten nun Therapieversuche mit Vitamin B6 und Sultiam, die ohne Erfolg blieben. Das EEG konnte schließlich unter Vigabatrin saniert werden. Die antikonvulsive Therapie konnte nach 7 Monaten beendet werden, die Patientin ist auch 20 Monate nach Erstdiagnose anfallsfrei und hat sich altersentsprechend entwickelt.

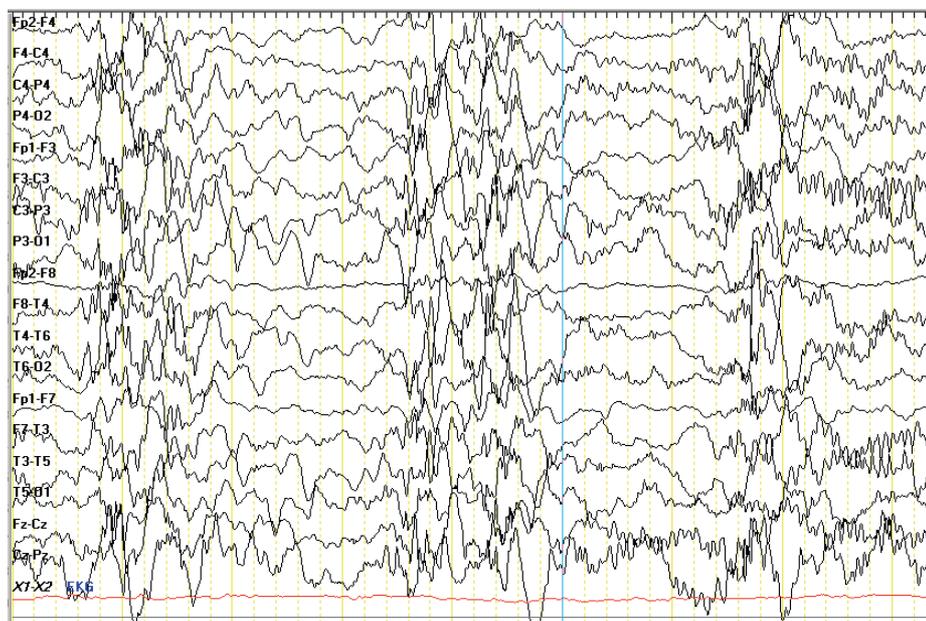


Abb. 1: Kasuistik 1: 5 Monate altes Mädchen, Tag 22 der Vitamin-B12-Substitutionstherapie. Nachweis einer Hypsarrhythmie in der Routine-EEG-Kontrolle. Keine klinischen Anfälle sichtbar

Die im Verlauf abgeleiteten EEGs waren altersphysiologisch, in einem Schlaf-EEG zeigte sich einmalig ein generalisierter Spike-Wave-Paroxysmus.

Als Ursache des Vitamin-B12-Mangels wurde eine alimentäre Mangelversorgung bei voll gestilltem Kind vermutet. Das Blutbild der Mutter war unauffällig, Die Metabolite des Vitamin-B12-Stoffwechsels, Methylmalonsäure im Urin und Homozystein im Plasma, aber erhöht, das Vitamin B12 im Serum war erniedrigt. Muttermilch konnte in diesem Fall nicht untersucht werden. Bei der weiteren Diagnostik zeigte sich ein pathologischer Schillingtest, sodass die Diagnose einer atrophischen Gastritis bei der Mutter gestellt werden konnte. Während der Behandlung der Mutter wurde diese psychisch zunehmend stabiler, auch die Interaktion zwischen Mutter und Tochter normalisierte sich, was eindrücklich die möglichen psychischen Symptome eines Vitamin-B12-Mangels widerspiegelt.

Kasuistik 2

Ein 14,5 Monate alter Junge wurde im Rahmen einer Pneumonie stationär versorgt. Bei den laborchemischen Untersuchungen fiel eine megaloblastäre Anämie auf (Hämoglobin 10,7 g/dL, MCV 107 fl), im Weiteren bestätigte sich der Verdacht eines Vitamin-B12-Mangels (Methylmalonsäure im Urin deutlich erhöht, Homozystein im Plasma 45,1 $\mu\text{mol/l}$ ($< 8,1 \mu\text{mol/l}$), Vitamin B12 im Serum 62,7 pg/ml (243-894 pmol/l)). Der Junge war das 6. Kind der gesunden Eltern, die Schwangerschaft war kompliziert durch vorzeitige Wehen und einem vorzeitigem Blasensprung. Die Mutter erlitt während der Schwanger-

wurde. Es folgte neben der Pneumoniebehandlung die Substitution von Vitamin B12 mit Cyanocobalamin. Am 1. Tag erhielt der Junge 1000 μg intravenös, an Tag 2-7 500 $\mu\text{g/d}$, am Tag 8 wurde die Substitution pausiert, an Tag 9-11 erhielt er Hydroxycobalamin 2500 $\mu\text{g/d}$ intravenös, was an Tag 12-14 auf 1500 $\mu\text{g/d}$ reduziert wurde und an Tag 15-23 auf 2,5 μg p.o. umgestellt wurde. Die Substitutionstherapie erfolgte so lange, da zunächst eine Resorptionsstörung nicht sicher auszuschließen war. Unter der Therapie normalisierten sich die Vitamin-B12-Metabolite rasch. Allerdings entwickelte der Junge unter intravenöser Substitution von Cyanocobalamin ab dem 5. Tag einen Tremor und Myoklonien. Im EEG zeigte sich am Tag 7 ein bifrontaler Status epilepticus im Wachen, die epilepsietypischen Potenziale waren unabhängig von den Myoklonien, sodass wir diesen Status epilepticus als subklinisch eingestuft haben (Abb. 2). Die Myoklonien sistierten rasch, das elektroenzephalographische Statusbild war nahezu täglich ableitbar, sodass fast täglich Clonazepam intravenös zur Statusunterbrechung bis Tag 21 verabreicht wurde, danach erhielt der Patient über 4 Wochen Clonazepam p.o. Darunter und unter der begonnen antikonvulsiven Dauertherapie mit Phenobarbital und Oxcarbazepin konnte das EEG saniert werden. MR-tomographisch zeigte sich eine recht deutliche bifrontale Hirnatrophie (Abb. 3). Die antikonvulsive Therapie konnte nach 13 Monaten abgesetzt werden. Der Patient ist weiterhin anfallsfrei. Das EEG war zunächst anhaltend saniert, zeigte aber nach etwa einem Jahr eine wenig lebhaftere rechts-frontale Anfallsbereitschaft in Form von Sharp-Wave-Komplexen im Schlaf, im Wachen ist das EEG weiterhin altersphysiologisch. 20 Monate nach Erstdiagnose ist der Patient weiterhin anfallsfrei und motorisch altersentsprechend entwickelt. Er zeigt aber eine deutliche Sprachentwicklungsverzögerung, die seine Geschwister in diesem Maße nicht hatten. Das Essverhalten hat sich normalisiert, ebenso die Gewichts- und Wachstumsentwicklung.

Die Ursache des Vitamin-B12-Mangels ist auch in diesem Fall alimentär. Bei der Mutter konnte eine Resorptionsstörung ausgeschlossen werden. Sie ernährt sich vegan, was sie auch in den anderen Schwangerschaften und Stillperioden getan hat. Bei ihr bestand laborchemisch kein Vitamin-B12-Mangel, allerdings konnte in der Muttermilch ein erniedrigter Vitamin-B12-Spiegel von 36 pg/ml (Referenzwert aus der Literatur: 200-1500 pg/ml [12]) nachgewiesen werden.



Abb. 2: Kasuistik 2: 14,5 Monate alter Junge, Tag 7 der Vitamin-B12-Substitutionstherapie. Nachweis eines subklinischen bifrontalen Status epilepticus. Klinisch wurden bereits 2 Tage zuvor Tremor und Myoklonien unabhängig von den EEG-Veränderungen beobachtet



Abb. 3: Kasuistik 2: 14,5 Monate alter Junge. In der kraniellen Magnetresonanztomographie (MRT) bifrontale Atrophie bei regelrechter Myelinisierung

Diskussion

Bei Gedeihstörungen, Entwicklungsverzögerung, Apathie und muskulärer Hypotonie sollte auch im Säuglings- und Kleinkindesalter an das Vorliegen eines Vitamin-B12-Mangels gedacht werden. Die Ursache ist in den meisten Fällen alimentär bedingt. Da die wichtigste Vitamin-B12-Quelle für den Menschen tierische Nahrungsprodukte sind, haben Veganer ein erhöhtes Risiko, einen Mangel auszubilden. In der Schwangerschaft sinkt der Vitamin-B12-Spiegel der Schwangeren kontinuierlich ab, was bei normaler Ernährung in der Regel kein Risiko für Mutter und Kind bedeutet. Bei veganer Kost kann es aber durchaus schon während der Schwangerschaft zu assoziierten Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie, Neuralrohrdefekten, intrauteri-

ner Wachstumsverzögerung und vorzeitiger Plazentaablösung kommen (21, 24).

Bei veganen Müttern steigt zudem das Risiko für die Kinder unter ausschließlicher Muttermilchernährung in den ersten Lebensmonaten einen klinisch manifesten Vitamin-B12-Mangel zu entwickeln. Daneben stellt die atrophische Gastritis der Mutter mit gestörter Vitamin-B12-Resorption durch den fehlenden Intrinsic-Faktor eine wichtige Ursache für den infantilen Vitamin-B12-Mangel dar (27). Bei unseren beiden Patienten lagen demnach die häufigsten Ursachen für einen infantilen Vitamin-B12-Mangel vor, wobei die Mütter klinisch asymptomatisch waren. Laborchemisch lagen im ersten Fall Mangelscheinungen vor, im zweiten Fall (noch) nicht. Im zweiten Fall ergab aber die Untersuchung der Muttermilch einen erniedrigten Vitamin-B12-Wert, der die Mangelversorgung unterstreicht.

In einer gepoolten Analyse von zumeist einzeln berichteten Kasuistiken stellen Dror und Allen 2008 die Symptome eines infantilen Vitamin-B12-Mangels zusammen. Häufige neurologische Symptome sind Muskelhypotonie, Entwicklungsverzögerung, Lethargie und Mikrozephalie. Anfälle oder Tremor traten nur in 33% bei maternaler perniziöser Anämie als Ursache des Vitaminmangels und in 23% bei mütterlicher veganer Ernährung als Ursache auf. Eine EEG-Verlangsamung oder andere abnorme EEG-Befunde zeigten sich in 50% bzw. 33% der Fälle. Mit 100% wird der Nachweis einer megaloblastären Anämie angegeben. Eine Wachstumsverzögerung und unzureichende Gewichtszunahme sind ebenfalls häufige Symptome. Interessanterweise berichten Eltern

häufig über Probleme beim Zufüttern, sodass die Kinder oft länger gestillt werden als gesunde Kinder. Die Ursache dieses Phänomens ist noch unklar, die Muskelhypotonie und dadurch bedingte Schwierigkeiten, festere Nahrung aufzunehmen, werden diskutiert (6). Gerade die beschriebenen neurologischen Symptome passen gut zu unseren beiden Fällen. Auch die beim Jungen MR-tomographisch nachgewiesene Hirnatrophie wird beobachtet (5). Eine megaloblastäre Anämie konnte hingegen nur bei dem Jungen nachgewiesen werden und war in diesem Fall wegweisend. Liegt diese Pathologie nicht vor, ist die Diagnosestellung häufig verzögert, wie auch im Fall unseres Mädchens (20). Hier haben die erhöhten Metabolite des Vitamin-B12-Stoffwechsels den entscheidenden Hinweis zur Diagnosefindung gegeben. In einer älteren Studie zeigte sich, dass Patienten mit Vitamin-B12-Mangel zu etwa 30% laborchemisch keine megaloblastäre Anämie aufweisen (8). Passend zu der Zusammenfassung von Dror und Allen 2008 (6) berichteten die Eltern des Jungen zudem, dass sie deutliche Schwierigkeiten mit der Akzeptanz von Beikost hatten, sodass sich die Mutter nicht anders zu helfen wusste, als den Sohn auch noch mit 14,5 Monaten voll zu stillen.

Epilepsien unter Vitamin-B12-Mangel werden beschrieben, sind aber nicht das führende Symptom (3, 6, 12, 14). Durchaus bekannt sind Bewegungsstörungen mit Tremor und Myoklonien, die unter der Vitamin-B12-Substitutionstherapie auftreten, aber ohne EEG-Veränderungen einhergehen (10, 19). Die am Tag 5 aufgetretenen Bewegungsstörungen in unserer zweiten Kasuistik könnten diesem Phänomen entsprochen haben. Die Myoklonien, die sowohl die Extremitäten betrafen als auch perioral zu beobachten waren, zeigten keine Korrelation zu den epilepsietypischen Potenzialen im EEG. Aufgrund des elektrophysiologisch nachweisbaren, rekurrenden fokalen Status epilepticus ist zudem die Diagnose einer Epilepsie zu stellen. Ein EEG vor Cobalamintherapie wurde nicht abgeleitet, dennoch muss ein Zusammenhang zwischen der Substitutionstherapie und der Epilepsieentwicklung diskutiert werden. Etwas eindeutiger scheint hingegen der Zusammenhang in der ersten Kasuistik. Das bei Aufnahme abgeleitete EEG war normal, die Hysarrhythmie entwickelte sich erst unter der Substitutionstherapie. Benbir und Mitarbeiter beschreiben 3 ähnliche Fälle mit Beginn einer Epilepsie unter Vitamin-B12-Substitutionstherapie. Gerade die erste Kasuistik – ein 13 Monate alter Junge – ähnelt vom EEG-Befund und dem Bewegungsmuster – auch hier

zeigten sich elektroenzephalographisch keine parallelen epilepsietypischen Potenziale zu den Myoklonien – unserer 2. Kasuistik. Die Lokalisation der kontinuierlichen Spike-Wave-Aktivität war ebenfalls frontal betont. Auch in der zweiten Kasuistik von Benbir und Mitarbeitern werden kontinuierliche Spike-Wave-Entladungen beschrieben. In beiden Fällen konnte eine suffiziente Therapie mit Clonazepam erfolgen, die Anfälle sistierten rasch, das EEG normalisierte sich nach wenigen Monaten (2). Als Ursache für Bewegungsstörungen unter Vitamin-B12-Substitution werden einerseits ein kurzzeitiges Ungleichgewicht des Vitamin-B12-Metabolismus bei anhaltendem Mangel und plötzlichem Überangebot des Vitamins bei Substitution, andererseits Veränderungen im Aminosäurestoffwechsel diskutiert. Für die Entwicklung einer Epilepsie aufgrund eines Vitamin-B12-Mangels könnte die konsekutive Erhöhung der Homocystein-konzentration eine Ursache darstellen. In Tierstudien wurde ein pro-convulsiver Effekt der Hyperhomocysteinämie beobachtet, bei Menschen wird dies weiterhin kontrovers diskutiert (13, 15, 23). Zudem wird vermutet, dass Neurone, deren Myelinscheiden sekundär durch den Vitamin-B12-Mangel geschädigt wurden, empfindlicher auf Glutamat als exzitatorischem Transmitter reagieren (1).

Ein West-Syndrom bei Vitamin-B12-Mangel wird von Erol und Mitarbeitern beschrieben. Initial erfolgte die Therapie mit ACTH, bei Nachweis des Vitaminmangels wurde zusätzlich die entsprechende Substitutionstherapie durchgeführt, worunter sich sowohl der Allgemeinzustand des Kindes als auch die Epilepsie besserten (7). Eine Entwicklung einer Hypsarrhythmie unter Hydroxycobalamingaben wurde nach unserem Wissen bisher noch nicht beschrieben.

Der Beginn und Verlauf der Epilepsie in unseren beiden Fällen ist vergleichbar mit den drei von Benbir beschriebenen Fällen. Unter antikonvulsiver Therapie waren die Patienten rasch anfallsfrei, die EEG-Befunde besserten sich nach Wochen bis Monaten. Alle Kinder sind im Follow-up über jeweils 20 Monate auch nach Beendigung der Therapie anfallsfrei geblieben. Das Mädchen hat sich altersentsprechend entwickelt, der Junge zeigt eine deutliche Sprachentwicklungsverzögerung, ist aber sonst altersentsprechend entwickelt.

Die neurologische Gesamtprognose der Kinder mit Vitamin-B12-Mangel wird in der Literatur variabel beschrieben. Korenke und Mitarbeiter stellten 30 Fälle mit infantilem Vitamin-B12-Mangel aus der Literatur zusammen. In dieser Übersicht zeigten 13 Patienten eine normale Ent-

wicklung, 9 zeigten Entwicklungsdefizite, ein Patient konnte nicht eingeordnet werden und bei 7 Patienten fehlten Angaben. Einen für die neurologische Entwicklung prädiktiven Laborwert bei Diagnosestellung scheint es nicht zu geben. Die Prognose ist aber wahrscheinlich abhängig vom Alter und der Dauer der Symptome, d. h. je jünger die Kinder und je länger die Symptome bereits andauern, desto schlechter ist die Gesamtprognose (12).

Gute Screeningmethoden bei Verdacht auf einen Vitamin-B12-Mangel sind die Metabolite des Vitamin-B12-Stoffwechsels, also Methylmalonsäure im Urin und Homocystein im Plasma. Die Metabolite sind häufig schon erhöht, wenn der Vitamin-B12-Spiegel noch normal ist und auch das Blutbild noch keine Auffälligkeiten zeigt (4). Die Sensitivität des Screenings kann durch die zusätzliche Bestimmung von Holotranscobalamin im Serum noch verbessert werden (11).

Schlussfolgerungen

Ein Vitamin-B12-Mangel sollte bei Gedeihstörungen und neurologischen Auffälligkeiten wie Entwicklungsverzögerung, Apathie, muskulärer Hypotonie und selten auch Epilepsie im Säuglings- und Kleinkindesalter mit in Betracht gezogen werden. Eine megaloblastäre Anämie ist in den meisten Fällen wegweisend, kann aber initial fehlen. Die häufigste Ursache ist alimentär, sodass bereits die Ernährungsanamnese der Mutter bei voll gestilltem Kind wichtige Hinweise geben kann. Die rasche Diagnosestellung und anschließende Substitutionstherapie ist entscheidend für die neurologische Prognose der Kinder. Unter der Vitamin-B12-Therapie kann es zu Bewegungsstörungen wie Myoklonien und Tremor kommen, ebenso kann sich potenziell eine Epilepsie entwickeln. Die Bewegungsstörungen sind meist passager, die bisher unter Substitutionstherapie berichteten Epilepsien antikonvulsiv gut zu therapieren, sodass diese Fälle keine Einschränkung in der Vitamin-B12-Substitutionstherapie darstellen dürfen. Ein Monitoring der Therapie mittels EEG könnte aber ratsam sein. Eine Vitamin-B12-Einnahme in der Schwangerschaft ist insbesondere Müttern zu empfehlen, die sich konsequent vegan ernähren.

Literatur

1. Akaike A, Tamura Y, Sato Y et al. (1993) Protective effects of a vitamin B12 analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. *Euro J Pharmacol* 241: 1-6
2. Benbir G, Uysal S, Saltik S et al. (2007) Seizures during treatment of Vitamin B12 deficiency. *Seizure* 16: 69-73

3. Biancheri R, Cerone R, Schiaffino MC et al. (2001) Cobalamin (Cbl) C/D deficiency: clinical, neurophysiological and neuroradiologic findings in 14 cases. *Neuropediatrics* 32: 14-22
4. Campbell CD, Ganesh J, Ficioglu C (2005) Two newborns with nutritional vitamin B12 deficiency: challenges in newborn screening for vitamin B12 deficiency. *Haematologica* 90: ECR 45.
5. Casella EB, Valente M, de Navarro JM et al. (2005) Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain Dev* 27: 592-594
6. Dror DK, Allen LH (2008) Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infant: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 66: 250-255
7. Erol I, Alehan F, Gümüş A (2007) West syndrome in an infant with vitamin B12 deficiency in the absence of macrocytic anaemia. *Dev Med Child Neurol* 49: 774-776
8. Fine EJ, Soria ED (1991) Myths about vitamin B12 deficiency. *South Med J* 84: 1475-1481
9. Graham SM, Arvela OM, Wise GA (1992) Long-term neurological consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 121: 710-714
10. Grattan-Smith PJ, Wilcken B, Procopis PG et al. (1997) The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: Developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord* 12: 29-46
11. Herrmann W, Obeid R (2008) Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel. *Dtsch Arztebl* 105: 680-685
12. Korenke GC, Hunnemann DH, Eber S et al. (2004) Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 163: 196-201
13. Kubova H, Folbergrova J, Mares P (1995) Seizures induced by homocysteine in rats during ontogenesis. *Epilepsia* 36: 750-756
14. Kumar S (2004) Recurrent seizures: an unusual manifestation of vitamin B12 deficiency. *Neurol India* 52: 122-123
15. Marangos PJ, Loftus T, Weisner J et al. (1990) Adenosinergic modulation of homocysteine-induced seizures in mice. *Epilepsia* 31: 239-246
16. McPhee AJ, Davidson GP, Leathy M et al. (1988) Vitamin B12 deficiency in a breast fed infant. *Arch Dis Child* 63: 921-923
17. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC et al. (2008) Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant and child development. *Food Nutr Bull* 29: S101-S111
18. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF et al. (2009) Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics* 123: 917-923
19. Ozer EA, Turker M, Bakiler AR et al. (2001) Involuntary movements in infantile cobalamin deficiency appearing after treatment. *Pediatr Neurol* 25: 81-83
20. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS (2001) Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 138: 10-17
21. Refsum H (2001) Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. *Brit J Nutr* 85: S109-S113

22. Rosenblatt DS, Whitehead VM (1999) Cobalamin and folate deficiency: acquired and inherited disorders in children. *Semin Hematol* 36: 19-34
23. Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O et al. (2006) Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure* 15: 79-85
24. Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scot JM (2009) Cobalamin, folic acid, and homocysteine. *Nutr Rev* (67): S69-S72
25. Von Schenck U, Bender-Götze C, Koletzko B (1997) Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infants. *Arch Dis Child* 77: 137-139
26. Whitehead VM (2006) Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Brit J Haematol* 134: 125-136
27. Zengin E, Sarper N, Kilic SC (2008) Clinical manifestations of infants with nutritional vitamin B12 deficiency due to maternal dietary deficiency. *Acta Paed* (98): 98-102

Dr. med. Barbara J. Fiedler
 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
 – Allgemeine Pädiatrie –
 Bereich Neuropädiatrie
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Str. 33
 D-48149 Münster, Germany
 eMail: barbara.fiedler@ukmuenster.de

Hinweise für die Autoren

I. Allgemeines

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

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

Den Autoren stehen 25 Sonderdrucke ihrer Arbeiten kostenfrei zur Verfügung.

II. Redaktionsanschrift

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

Herrn Prof. Dr. Fuat Aksu

Vestische Kinder- und Jugendklinik
 Datteln

Zentrum für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie (Z.N.E.S.)

Postfach 1351,
 D- 45704 Datteln

Email: neuropaediatrie@schmidt-roemhild.com

III. Gestaltung der Manuskripte

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie der folgenden Gliederung entsprechen: Titelblatt: Titel des Manuskriptes, Namen der Autoren (mit Initialen der Vornamen), Klinik/Institutsangaben und ggf. Danksagungen.

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

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

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

IV. Texterstellung

Der gesamte Text, einschl. Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist auf DIN-A4-Papier, einseitig geschrieben, 1- oder 2-zeilig mit maximal 30 Zeilen je Seite, einzureichen. Der linke Rand soll 3 cm betragen. Die im Text zitierten Arbeiten sind nach dem jeweils

ersten Autorennamen alphabetisch anzuordnen und arabisch durchzunummerieren. Im Text sind nur die Zitatnummern in Klammern zu verwenden.

Beispiele für das Zitieren:

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

Buchbeiträge:

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

V. Manuskripte auf Diskette und/oder CD

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

Pixelorientierte Abbildungen sind mit folgenden Auflösungen zu speichern:

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

Evaluation des FLIP- & FLAP-Schulungsprogramms für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie und deren Eltern

E. MÜLLER-GODEFFROY, U. THYEN

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

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit des Schulungsprogramms FLIP & FLAP für Kinder mit Epilepsie und deren Eltern wurde unter Einsatz standardisierter Instrumente evaluiert. Das Epilepsieschulungsprogramm **Flip & Flap** (S. Jantzen, T. Hallfahrt-Krisl) richtet sich an weitgehend altersangemessen entwickelte, antikonvulsiv behandelte Kinder und Jugendliche mit Epilepsie im Alter von 6 bis 16 Jahren und ihre Eltern. Schulungsziele sind Verbesserung des Krankheitswissens und -verständnisses, der Selbständigkeit und sozialen Kompetenz des Kindes und Abbau elterlicher Sorgen und Ängste. Die Durchführung erfolgt als Gruppenschulung in getrennten Gruppen für Kinder, Jugendliche und Eltern. Die Erkrankung wird Kindern und Eltern an einem kindgerechten Modell erklärt, das Epilepsie als fehlerhafte Informationsübertragung zwischen kräftigen und gesunden (FLIPs) und etwas ‚schwächeren‘ Nervenzellen (FLAPs) darstellt. Psychosoziale Aspekte der Epilepsie werden mit Hilfe des familien- und verhaltenstherapeutischen Methodeninventars bearbeitet. Die Evaluation erfolgte an 10 Epilepsiezentren als Längsschnittuntersuchung mit 2 Messzeitpunkten innerhalb von 6 Monaten im Wartekontrollgruppen-Design. Die 21 Kinder (8–11 Jahre), 44 Jugendliche (12–16 Jahre) und 72 Eltern der Interventionsgruppe (IG) wurden unmittelbar vor Schulung und 6 Monate später mit standardisierten Fragebögen befragt; die 31 Kinder, 39 Jugendlichen und 72 Eltern der Wartekontrollgruppe (KG) 6 Monate vor Schulung und unmittelbar davor. Die IG zeigte gegenüber der KG eine signifikante Verbesserung des Krankheits- und Behandlungswissens mit mittlerer bis großer Effektstärke (Varianzanalyse mit Messwiederholung, $d = 0,6-1,4$). Die Eltern der IG berichteten eine größere Selbständigkeit beim Krankheitsmanagement und bessere Fähigkeit ihrer Kinder, die Erkrankung an-

deren Menschen zu erklären ($d = 0,7-0,8$) sowie eine Abnahme der eigenen krankheitsbezogenen Sorgen ($d = 0,5$). Die Kinder und Jugendlichen der IG berichteten im Vergleich zur KG über Verbesserung deren Lebensqualität im Bereich der sozialen Ausgrenzung ($d = 0,3$).

Das FLIP- & FLAP-Programm erscheint geeignet, die Bedürfnisse epileptiekranker Kinder und Jugendlicher sowie deren Eltern zu erfüllen. Es wird derzeit an verschiedenen Epilepsie-Zentren in Deutschland angeboten. In Schleswig-Holstein wurde bereits die Kostenübernahme im Einzelfall durch die meisten Krankenkassen auf der Grundlage des § 43 SGB V erreicht. Weitere Anträge sind geplant, um bundesweit die Finanzierung der Kurse zu sichern.

Schlüsselwörter

Epilepsie – Schulung – Kinder – Jugendliche – Eltern – Evaluation

The efficacy of a the FLIP & FLAP-Programme for Children and Adolescents with Epilepsy, and their Parents

Abstract

The objective of the study was to evaluate the efficacy of FLIP & FLAP, a health education programme for children and adolescents with epilepsy, and their parents.

The FLIP & FLAP epilepsy-programme is mainly directed at age-appropriately developed children and adolescents between 6 and 16 years who take antiepileptic drugs. It is conducted as an ambulant group training programme; children and parents are grouped separately. It aims at conveying epilepsy knowledge in an age-appropriate manner, teaching individual coping strategies, and encouraging child autonomy.

To evaluate the efficacy of the programme, we performed a multi-centre non-randomised two-group pre/post trial using a waiting-list control group design. 10 German epilepsy centres participated. The intervention group, IG (21 children 8–11 years, 44 adolescents 12–16 years, 72 parents) completed standardised questionnaires immediately before the FLIP & FLAP course and 6 months later; the waiting control group, WCG (31 children, 39 adolescents, 72 parents) 6 months before and immediately before the course. Compared to the WCG, the children and parents of the IG showed significantly improved knowledge of epilepsy, with medium to large effect sizes (univariate analysis of variance with repeated measurements, $d = 0.6$ to 1.4). Parents of the IG reported improved self-management skills ($d = 0.7$) and communication skills ($d = 0.8$) of their child and fewer epilepsy-related worries ($d = 0.5$). Children and adolescents of the IG reported improved HRQOL in the Social Exclusion dimension ($d = 0.3$). The programme has been acknowledged by the German Health Insurance in the state of Schleswig-Holstein in northern Germany as a model project to prove its usefulness in routine care.

Key words

Epilepsy – training programme – children – adolescents – parents – evaluation

Bibliography

Neuropaediatrie 2010; 9: 78–87, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619–3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

Einleitung

Epilepsien gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Internationale Studien

ermittelten Prävalenzen von 0,5 bis 0,8%. Schätzungen für diese Altersgruppe (0–15 Jahre) ergaben für Deutschland eine Inzidenz von 60/100000 *per annum* (8).

Ein großer Teil der Epilepsien erweist sich als medikamentös gut behandelbar, nur etwa ein Drittel der Betroffenen muss dauerhaft mit Anfällen leben und nur 15% derjenigen, die als Kinder an Epilepsie erkrankten, sind als Erwachsene durch die Erkrankung erheblich beeinträchtigt.

In scheinbarem Widerspruch zu diesen guten medizinischen Behandlungserfolgen steht die Tatsache, dass Epilepsien ein deutlich erhöhtes Risiko psycho-sozialer Störungen mit sich bringen. Erkrankte Kinder leiden vermehrt an niedrigem Selbstbewusstsein, erhöhter Abhängigkeit vom Elternhaus, depressiven Verstimmungen und Einschränkungen der Lebensqualität (7, 17, 19, 21) und zwar auch im Vergleich zu Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen wie Asthma oder Diabetes (6, 10, 11). Ein ebenfalls auffallender Unterschied zwischen Epilepsien und anderen chronischen Erkrankungen ist der geringe Wissensstand, den Epilepsie-Patienten bezüglich ihrer Erkrankung haben. Kinder und Jugendliche mit Epilepsie fühlen sich weniger gut über ihre Erkrankung informiert und häufiger vom Gespräch mit Ärzten ausgeschlossen, als solche mit Diabetes oder Asthma (13).

Trotz guter medikamentöser Behandlung besteht also hinsichtlich der psychosozialen Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie und ihren Familien ein unerfüllter Versorgungsbedarf.

Um diese Versorgungslücke zu füllen, haben sich Patientenschulungsprogramme, die sowohl auf medizinische wie auf psychosoziale Aspekte der Erkrankung eingehen, als nützlich erwiesen. Standardisierte Programme sind Teil der Regelversorgung bei vielen chronischen Erkrankungen. Für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie stehen bisher international nur sehr wenige derartige Programme zur Verfügung, von denen wiederum nur ein kleiner Teil ausreichend evaluiert wurde (1, 3, 12, 18, 23, 25, 28). In Deutschland gibt es zurzeit zwei Schulungsprogramme für diese Zielgruppe: das Programm FAMOSES (29) und – Gegenstand dieses Artikels – die Epilepsieschulung FLIP & FLAP. Dieses Programm für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie sowie deren Eltern wurde an der Universitätskinderklinik Lübeck in Kooperation mit anderen Kliniken in den Jahren 2000 bis 2003 in einem aufwendigen mehrstufigen Prozess unter Verwendung vorwiegend qualitativer Methoden (formative Evaluation) entwickelt; die Wirksamkeit des Programms wurde anschließend unter Verwendung quantitativer

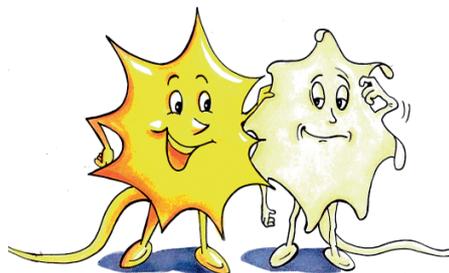


Abb. 1: Die Nervenzellen FLIP & FLAP

Methoden evaluiert (summative Evaluation). Über das Schulungsprogramm selbst und dessen Entwicklung wurde in dieser Zeitschrift bereits ausführlich informiert (14; vgl. auch 9); im Folgenden wird daher nur kurz auf Inhalt und Struktur des Programms eingegangen und im Wesentlichen über die Ergebnisse der summativen Effekt-Evaluation berichtet.

Die Intervention: FLIP-&-FLAP-Epilepsieschulung

Die Schulung soll den Teilnehmern altersangemessen und bedarfsorientiert Wissen um physiologische und medizinisch-therapeutische Sachverhalte und Bewältigungsstrategien für den offenen und selbstbewussten Umgang mit der Erkrankung vermitteln und das eigenverantwortliche Krankheitsmanagement der Kinder u. a. bei der Medikamenteneinnahme verbessern.

Die Bearbeitung belastender Emotionen – z. B. von Angst, Schuld- und Schamgefühlen – soll die Eltern entlasten, eine altersentsprechende Autonomie der Kinder fördern und ihnen helfen, das häufig als Stigma empfundene Anfallsgeschehen anzunehmen.

Namensgeber des Programms und Kernstück der medizinischen Erklärungen im Kinder- und Jugendlichenkurs sind die Nervenzellen „Flip“ und „Flap“, mit deren Hilfe die neuronalen Grundlagen der Erkrankung anschaulich und altersgerecht vermittelt werden.

Um den krankheitsbezogenen Dialog zwischen Eltern und Kindern zu unterstützen wird das FLIP-&-FLAP-Modell auch als Aufhänger der medizinischen Erklärungen im Elternkurs verwandt.

Methodisch basiert das Programm auf familien- und verhaltenstherapeutischen Ansätzen wie ressourcenorientiertem Fragen, Imaginationstechniken und Rollenspielen. Die Wissensvermittlung im Kinder- und Jugendlichenkurs erfolgt unter Verzicht auf Frontalunterricht mit Techniken des erlebnisorientierten Lernens.

Das Programm wird ambulant in 14–16 Stunden von vorher geschulten Trainern/Trainerinnen durchgeführt. Eltern und Kinder werden getrennt voneinander in Gruppen von 6–12 Teilnehmern von einem interdisziplinären Team (Arzt/Ärztin, Psychologe/Psychologin, Kinderkrankenschwester/-pfleger) geschult (9).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Inhalte des Programms.

Die summative Evaluation sollte überprüfen, ob sich durch das Programm FLIP & FLAP Krankheitswissen und Krankheitsmanagement verbessern, die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhöht und die elterliche Belastung abnimmt.

Auswirkungen auf einige medizinische Parameter sollten ebenfalls überprüft werden.

Im Einzelnen wurden folgende Endpunkte untersucht:

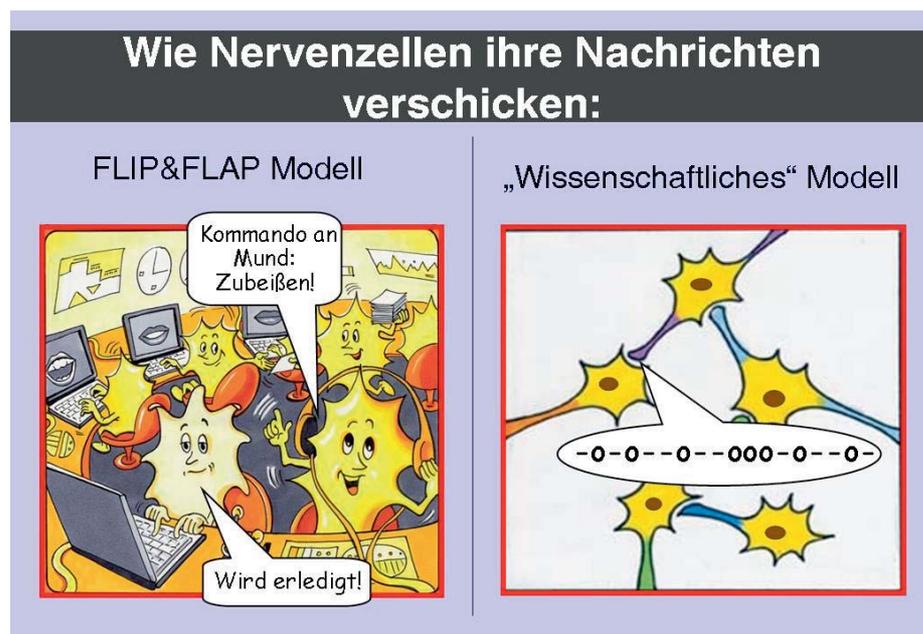


Abb. 2: FLIP & FLAP im Elternkurs

Inhalte der Schulungen für Kinder- und Jugendliche	
Modul 1:	Einstieg/Kennenlernen
Modul 2:	Selbständige Medikamenteneinnahme
Modul 3:	Das FLIP- ϵ -FLAP-Modell: Was geschieht bei einem epileptischen Anfall im Körper?
Modul 4:	Was kann man gegen Anfälle tun?
Modul 5:	Situationen, in denen Anfälle gefährlich sein können
Modul 6:	Epilepsie hat viele Gesichter: Wie sehen epileptische Anfälle aus?
Modul 7:	Klinische Untersuchungsmethoden
Modul 8:	Von Epilepsie erzählen
Inhalte der Schulungen für Eltern	
Modul 1:	Basiswissen Epilepsie
Modul 2:	Grundlagen der Epilepsiebehandlung/Zusammenarbeit zwischen Arzt, Patient und Eltern
Modul 3:	Wie erlebe ich die Epilepsie meines Kindes?
Modul 4:	Krankheitsmanagement: Umgang mit der Erkrankung außerhalb der Familie, Vorsichtsmaßnahmen im Alltag, Epilepsie ϵ Recht
Modul 5:	Wie kann ich mein Kind bei der selbständigen Medikamenteneinnahme unterstützen?

Tab. 1: Schulungsinhalte für Kinder, Jugendliche und Eltern

- das Krankheitswissen von Kindern, Jugendlichen und Eltern
- die Selbständigkeit der Kinder/Jugendlichen im Krankheitsmanagement
- die Selbständigkeit der Kinder/Jugendlichen im Alltag
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder/Jugendlichen
- elterliche Ängste und Sorgen bezüglich der Epilepsie
- medizinische Parameter (Anfallshäufigkeit und stationäre Aufenthalte)

Zusätzlich wurde der Informationsbedarf der Eltern vor und nach der Schulung erfragt. Außerdem wurde die Schulungszufriedenheit der Kinder, Jugendlichen und Eltern als Parameter der Prozess-Evaluation erfasst.

Patienten/ Methodik

Das FLIP- ϵ -FLAP-Programm wurde von August 2003 bis Dezember 2004 in einer multizentrischen Studie unter Beteiligung von 10 deutschen Kinderkliniken evaluiert. Die Studie wurde als Längsschnittuntersuchung mit 2 Messzeitpunkten im Wartekontrollgruppen-Design durchgeführt.

Eingeschlossen wurden epilepsiekranke Kinder und Jugendliche im Alter von 8-16 Jahren unter antikonvulsiver Behandlung, die weitgehend altersentsprechend entwickelt waren und über zumindest ers-

te Lesekenntnisse verfügten. Außerdem musste die Bereitschaft mindestens eines Elternteils zur Teilnahme an der Schulung vorliegen. Ausgeschlossen wurden Kinder mit erheblichen Lernschwierigkeiten und geistiger Behinderung sowie Kinder und Eltern mit zu geringen deutschen Sprachkenntnissen, da diese nicht in der Lage gewesen wären, das Programm zu verstehen. Bei Familien mit Kindern unter 8 Jahren wurden nur die Eltern eingeschlossen; Kinder unter 8 Jahren wurden lediglich telefonisch zu ihrem Krankheitswissen und Krankheitsverständnis befragt, füllten aber keine Fragebögen aus.

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck luden die beteiligten Kliniken alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, zur Teilnahme am FLIP- ϵ -FLAP-Epilepsieprogramm ein. Alle Kliniken führten im Abstand von ca. 6 Monaten zwei Schulungsdurchgänge durch. Die Familien, die am ersten Schulungsdurchgang teilnahmen, bildeten die Interventionsgruppe (IG), diejenigen, die am zweiten Schulungsdurchgang teilnahmen, die Wartekontrollgruppe (KG). Die Zuteilung zu den beiden Gruppen geschah aus Gründen der Zumutbarkeit auf Wunsch der Teilnehmer und nicht zufällig. Eltern und Jugendliche erklärten schriftlich ihr Einverständnis mit der Teilnahme an der

Studie, Kinder wurden mündlich über die Studie informiert und gefragt, ob sie teilnehmen möchten.

Die Schulungsgruppe wurde unmittelbar vor ihrer Schulung (t0) sowie 6 Monate nach der Schulung (t1) zu den Zielgrößen der Studie befragt, die Wartekontrollgruppe 6 Monate vor ihrer Schulung (t0) sowie unmittelbar vor dieser (t1). Erfasst werden sollten damit Veränderungen in der Schulungsgruppe im Zeitraum von 6 Monaten (Schulungseffekte) im Vergleich zu Veränderungen im entsprechenden Zeitraum in der Kontrollgruppe, die noch keine Schulung erhalten hatte.

Zur Evaluation der Prozessqualität wurden zudem beide Gruppen 6 Wochen nach Ende der Schulung zu ihrer Zufriedenheit mit der Schulung befragt. Zusätzlich wurde zu diesem Zeitpunkt noch einmal das Wissen über die Erkrankung erfasst, um sicherzustellen, dass auch die Kontrollgruppe von der Schulung profitiert hatte. Die so erweiterte Datenbasis wurde ebenfalls genutzt, um den Einfluss des Bildungsstands auf den Schulungserfolg zu überprüfen.

Die Fallzahlberechnung ergab für mittlere Effektstärken (Unterschied von 5 Punkten in der Verbesserung zwischen den Gruppen auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten in einem Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) eine notwendige Fallzahl von $N = 92$ pro Gruppe, damit Veränderungen mit der vorgegebenen Sicherheit (Teststärke von 80% bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05, einseitige Testung) statistisch erkannt werden.

Fragebögen

Medizinische Parameter (Diagnose, Erkrankungsdauer, Klassifikation der Anfälle, Medikation) und soziodemographische Daten wurden in der Erstbefragung erhoben, Informationen zur Anfallshäufigkeit und Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung zusätzlich bei der Nachbefragung. Da die Eltern sich während der Phase der formativen Evaluation der Schulung (14) häufig sehr unsicher in der Einschätzung der Anfallshäufigkeit gezeigt hatten, wurde diese durch die Erfassung ‚anfallsfreier Episoden‘ operationalisiert. Inanspruchnahme wurde durch die Anzahl von Kontakten mit dem/der behandelnden Arzt/Ärztin während der vergangenen 6 Monate erfasst.

Epilepsiewissen: Das Krankheitswissen der Eltern wurde mit einer deutschen Adaptation des Epilepsy Knowledge Profile (EKP-G) (15, 16) erfasst. Der Fragebogen besteht aus 55 dichotomen Items (34 zu medizinischem Wissen, 21 zu sozialem

Wissen) und weist zufriedenstellende psychometrische Kennwerte (Skala *Medizinisches Wissen* $\alpha = 0,63$, Skala *Soziales Wissen*: $\alpha = 0,49$) auf (15). Der Fragebogen wurde im Rahmen der Studie übersetzt (zwei unabhängige Vorwärtsübersetzungen durch deutsche Muttersprachlerinnen, anschließend Harmonisierung der Versionen und Rückübersetzung durch einen englischen Muttersprachler). Da der Fragebogen eigentlich für erwachsene Patienten mit Epilepsie entwickelt worden ist, wurden beide Skalen im Wortlaut leicht modifiziert und um einige Items ergänzt, um den Problemen von Eltern mit einem an Epilepsie erkrankten Kind gerecht zu werden. Die adaptierte Version umfasste 57 dichotome Items, 35 Items auf der Skala *Medizinisches Wissen* und 22 Items auf der Skala *Soziales Wissen*; 9 weitere Items zu Anfallsauslösern wurden ebenfalls in den Fragebogen aufgenommen. Die Elternversion des EKP-G wurde für die Gruppe der Jugendlichen adaptiert, indem Formulierungen möglichst vereinfacht und einige Items weggelassen wurden. Die adaptierte Version des EKP-G für Jugendliche umfasste insgesamt 50 Items, 33 Items auf der Skala *Medizinisches Wissen*, 17 Items auf der Skala *Soziales Wissen* sowie zusätzlich 9 Items zu Anfallsauslösern. Um das Krankheitswissen der Kinder zu messen, wurde im Rahmen der Studie ein 27-Item-Fragebogen entwickelt, der sowohl medizinische als auch soziale Aspekte der Epilepsie erfasste. Die interne Konsistenz des Instruments betrug $\alpha = 0,58$ in der Stichprobe (IG, Erstbefragung).

Selbständigkeit der Kinder: Die Eltern berichteten mit einer 4 Items umfassenden Skala (*Eigenentwicklung*) darüber, wie sie die Medikamenteneinnahme der Kinder kontrollierten. Höhere Werte bezeichneten weniger rigide Kontrollmaßnahmen durch die Eltern und eine größere Selbständigkeit der Kinder. Die interne Konsistenz der Skala betrug $\alpha = 0,69$ im Studienkollektiv (IG, Erstbefragung).

Die Eltern berichteten ebenfalls mit einem 13 Items umfassenden Fragebogen über die Selbständigkeit der Kinder im Alltag (*Eigenentwicklung*). Die Fragen betrafen soziale Aktivitäten wie Übernachtungen bei Freunden oder Teilnahme an Schulausflügen. Die interne Konsistenz der Skala betrug $\alpha = 0,68$ im Studienkollektiv (IG, Erstbefragung).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health related quality of life*, HRQOL) wurde mit dem DISABKIDS-Fragebogen gemessen. Das Instrument ist modular aufgebaut und umfasst ein chronisch-generisches Modul (DCGM-37) mit 37 Items auf sechs Skalen (*Unabhängigkeit*,

Körperliches Wohlbefinden, *Emotionales Wohlbefinden*, *Soziale Exklusion*, *Soziale Inklusion*, *Medikation*) sowie verschiedene krankheitsspezifische Module, unter anderem ein Epilepsie-Modul. Während das chronisch-generische Modul Aspekte der HRQOL erfasst, die bei unterschiedlichen chronischen Erkrankungen auftreten, bezieht sich das ergänzende Epilepsie-Modul auf krankheitsspezifische Aspekte der Lebensqualität, wie z. B. Angst vor Anfällen. Das Epilepsie-Modul umfasst 10 Items auf 2 Skalen (*Beeinträchtigung und Soziale Aspekte*). Die interne Konsistenz lag zwischen $\alpha = 0,70$ (*Soziale Inklusion*) und $0,90$ (*Beeinträchtigung*); höhere Werte auf den 0–100 Skalen geben eine bessere HRQOL wieder (2, 24, 27).

Sorgen der Eltern: Um die epilepsiebezogenen Sorgen der Eltern zu erfassen, entwickelten wir einen kurzen Fragebogen mit 13 Items. Die Itementwicklung basierte auf Gesprächen mit Eltern im Rahmen vorangegangener Forschungsarbeiten, insbesondere Ergebnisse aus der formativen Evaluation des FLIP- $\&$ -FLAP-Programms sowie aus der Entwicklung des DISABKIDS-Fragebogens; die Fragen beziehen sich auf Sorgen über das Anfallsgeschehen, die Entwicklung und soziale Integration des Kindes. Der Fragebogen zeigte in der Stichprobe (IG, t0) gute interne Konsistenz (Cronbach's $\alpha = 0,82$); höhere Werte geben eine höhere Belastung an.

Epilepsie erklären: Kinder und Jugendliche (Selbstreport) sowie Eltern (Proxy-Report) wurden mit einer 5-stufigen Antwortskala nach der Fähigkeit des Kindes befragt, anderen die Krankheit zu erklären. Höhere Werte geben eine größere Fähigkeit des Kindes an.

Informationsbedarf: Die Eltern wurden nach ihrem Informationsbedarf in Bezug auf krankheitsrelevante Bereiche befragt. Zu jedem der Bereiche *Epilepsie des Kindes*, *Medikamente*, *Untersuchungen*, *Verhaltensregeln im Alltag/was das Kind tun darf und was nicht*, *zusätzliche Hilfsangebote* konnten sie angeben, ob sie „genug“, „teilweise genug“ oder „nicht genug“ Informationen von den behandelnden Ärzten bzw. Pflegekräften erhalten hatten.

Schulungszufriedenheit: Die Zufriedenheit der Eltern mit der Intervention wurde mit dem 8 Items umfassenden Fragebogen zur Patientenzufriedenheit (ZUF-8) (26) erhoben. Das Instrument weist gute psychometrische Kennwerte auf und wurde vielfach erprobt. Kinder und Jugendliche gaben ihre Zufriedenheit mit der Schulung auf einer fünfstufigen "Smiley-Skala". Höhere Werte geben eine größere Schulungszufriedenheit an.

Statistische Analyse

Deskriptive Statistiken werden als Mittelwerte/Häufigkeiten \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Effekte der Intervention auf die Zielvariablen (abhängige Variablen) wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung analysiert, wobei der Gruppenstatus (IG oder KG) und die Zeit als unabhängige Variablen definiert wurden. Veränderungen der Anfallshäufigkeit (anfallsfreie Episoden) von t0 zu t1 zwischen den Gruppen wurden mittels χ^2 -Test geprüft, Unterschiede zwischen IG und KG bei der Erstbefragung mittels χ^2 -Test, Mann-Whitney-Test und T-Test. Um den Einfluss des Bildungsstands auf die Veränderung des Epilepsiewissens zu überprüfen, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt, bei der das Epilepsiewissen als abhängige Variable und Bildungsstand und Zeit als unabhängige Variable definiert wurden. Wir berichteten für die Zielparame-ter kleine ($d \geq 0,2$), mittlere ($d \geq 0,5$) und große ($d \geq 0,8$) Effektstärken nach Cohen (5).

Ergebnisse

Rücklauf und Studienkollektiv

Von den 448 eingeladenen Familien nahmen 141 (31,5%) an einem FLIP- $\&$ -FLAP-Kurs teil. Für 75% der kontaktierten Familien konnten wir auswerten, ob sich die Familien, die an der Schulung teilnehmen wollten, von Familien unterschieden, die nicht an einer Teilnahme interessiert waren. Schulungsteilnehmer und Nicht-Teilnehmer unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter und Geschlecht des Kindes, Schultyp, den das Kind besuchte, und Diagnose (χ^2 -Test). Keine Angaben hatten wir über den Bildungsstand der Eltern. Auffällig war jedoch, dass viele Eltern, die an der Studie teilnahmen, eine höhere Schulbildung hatten.

Die Baseline-Erhebung erfasste die Daten von 22 Kindern, 45 Jugendlichen und 77 Eltern aus der Interventionsgruppe, sowie von 32 Kindern, 42 Jugendlichen und 79 Eltern aus der Wartekontrollgruppe. Hinzu kamen 17 Kinder unter 8 Jahren, die nur mit qualitativen Methoden befragt wurden. An der Nachbefragung nach 6 Monaten nahmen 21 Kinder, 44 Jugendliche und 72 Eltern in der IG und 31 Kinder, 39 Jugendliche und 72 Eltern in der KG teil. Insgesamt schie- den bis zur Follow-up-Untersuchung weniger als 10% der Familien aus der Studie aus.

Tabelle 2 beschreibt die soziodemographischen und klinischen Merkmale der Stichprobe zum Zeitpunkt der Erstbefragung.

	N	Interventionsgruppe	N	Kontrollgruppe
Mädchen, N (%)	78	43 (55,1)	82	45 (54,9)
Alter des Kindes MW ± SD, (range)	78	11,6 ± 3,0 (6-17)	82	11,7 ± 2,5 (6-16)
Höchster Schulabschluss der Eltern Haupt-, Förderschule, keiner Realschule (Fach-)Hochschulreife	70	13 (19,6) 21 (30,0) 36 (51,4)	73	14 (19,1) 28 (38,4) 31 (42,4)
Berufliche Tätigkeit, N (%)	74	50 (67,6)	76	58 (76,3)
Mutter berufstätig	64	57 (89,1)	69	67 (97,1)
Vater berufstätig				
Klassifikation epileptischer Syndrome	67		59	
fokal, symptomatisch		22 (32,8)		22 (37,3)
focal, nicht-symptomatisch ¹		14 (20,9)		22 (37,3)
generalisiert, idiopathisch		31 (46,3)		14 (23,7)
andere				1 (1,7)
Klassifikation der Anfälle	65		58	
tonisch-klonische		19 (29,2)		22 (37,9)
komplexe partielle		15 (23,1)		15 (25,9)
einfache partielle		4 (6,2)		7 (12,1)
Absencen		13 (20,0)		3 (5,2)
myoklonische		3 (4,6)		1 (1,7)
andere		11 (16,9)		10 (17,2)
Anfallsfreie Episoden	78		73	
> 6 Monate		42 (53,8)		48 (65,8)
3-6 Monate		7 (9,0)		4 (5,5)
1-3 Monate		7 (9,0)		13 (17,8)
< 1 Monate		7 (9,0)		6 (8,2)
< 1 Woche		15 (19,2)		2 (2,7)
Komorbidität				
vorhanden, N, %	75	24 (32,0)	75	13 (17,3)
Erkrankungsdauer	78		76	
Jahre, MW ± SD		4,7 ± 4,0		5,6 ± 3,7
Anzahl AED, N (%)	69		72	
1		29 (42,0)		39 (54,2)
2		23 (33,3)		23 (31,9)
> 2		17 (24,6)		10 (13,9)

¹ beinhaltet sowohl idiopathische als auch kryptogene fokale Epilepsien

Tab. 2: Soziodemographische und klinische Beschreibung der Stichprobe

Zielvariable	Interventionsgruppe MW (SD)		Kontrollgruppe MW (SD)		F-Werte Effekte			Auskunft geben:
	Erstbefragung	Nachbefragung 6 Monate	Erstbefragung	Nachbefragung 6 Monate	Zeit-	Interaktions- Zeit X Gruppe	Gruppen-	
Wissen Kinder ¹	18,19 (3,09)	22,57 (2,94)	19,06 (3,12)	20,03 (3,45)	31,87***	12,98***	1,19	Kinder
Wissen Jugendliche ¹								Jugendliche
Medizinische Aspekte (modifiz., EKP)	19,52 (4,42)	24,91 (3,57)	21,00 (4,51)	21,31 (4,31)	40,99***	32,61***	1,71	
Soziale Aspekte (modifiz., EKP)	8,18 (2,46)	9,50 (2,47)	8,26 (2,56)	8,74 (2,06)	11,88***	2,52	0,55	
Anfallsauslöser	4,89 (1,32)	5,73 (1,62)	4,87 (1,52)	4,69 (1,36)	2,46	5,86 *	4,68*	
Wissen Eltern ¹								Eltern (Selbstreport)
Medizinische Aspekte (EKP)	27,54 (3,72)	29,83 (2,51)	27,97 (3,34)	28,92 (2,95)	37,84***	6,55*	0,26	
Soziale Aspekte (modifiz., EKP)	12,28 (2,41)	14,97 (2,16)	13,64 (1,97)	13,72 (2,40)	49,24***	43,51***	0,03	
Anfallsauslöser	6,00 (1,53)	7,00 (1,26)	5,84 (1,29)	5,78 (1,33)	15,43***	19,52***	11,98***	
Selbständigkeit des Kindes beim Krankheitsmanagement ²	2,31 (0,74)	2,83 (0,70)	2,35 (0,66)	2,41 (0,69)	30,65***	19,64***	3,05	Eltern (Proxy-Report)
Selbständigkeit des Kindes im Alltag ⁴	10,38 (2,30)	11,01 (1,78)	10,57 (1,95)	10,73 (1,81)	8,78**	3,23 (p = 0,08)	0,02	Eltern (Proxy-Report)
„Epilepsie erklären“ ³	2,62 (1,17)	3,56 (0,99)	2,93 (1,04)	2,94 (1,08)	22,77***	21,39***	1,01	Eltern (Proxy-Report)
„Epilepsie erklären“ ³	2,93 (1,18)	3,28 (1,28)	2,75 (1,29)	3,00 (1,33)	9,27**	0,21	1,13	Kinder/Jugendliche
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DISABKIDS) ⁵								Kinder/Jugendliche
Unabhängigkeit	71,18 (19,17)	71,11 (18,56)	78,05 (17,49)	80,35 (13,80)	0,58	0,66	7,89**	
Emotionale Funktionsfähigkeit	72,09 (25,65)	74,85 (23,44)	76,94 (23,43)	81,44 (17,99)	5,28*	0,31	2,12	
Körperliche Funktionsfähigkeit	75,82 (18,24)	78,79 (17,95)	79,96 (16,44)	84,52 (12,33)	9,21**	0,41	3,21	
Soziale Exklusion	74,07 (21,10)	79,94 (18,55)	82,95 (17,93)	83,73 (15,67)	6,45*	3,78*	4,01*	
Soziale Inklusion	70,14 (15,25)	76,30 (31,77)	71,56 (16,43)	76,61 (13,89)	7,04**	0,07	0,08	
Medikation	66,34 (25,39)	66,78 (24,79)	72,86 (23,43)	74,66 (23,38)	0,38	0,14	2,99	
Epilepsie/Beeinträchtigung	65,36 (27,32)	71,82 (28,23)	67,37 (26,30)	70,85 (25,75)	6,68*	0,60	0,01	
Epilepsie/Soziale Aspekte	72,12 (24,41)	76,79 (25,23)	78,90 (27,09)	81,10 (20,19)	3,02 (0,09)	0,39	1,78	Eltern (Selbstreport)
Elterliche Sorgen ⁶	3,03 (0,69)	2,67 (0,68)	2,95 (0,70)	2,77 (0,68)	28,79***	3,38 (p = 0,07)	0,01	Eltern (Selbstreport)
Inanspruchnahme gesundheitlicher Leistungen in den letzten 6 Monaten	3,32 (4,41)	3,10 (4,41)	2,03 (2,88)	2,00 (2,63)	0,14	0,08	5,11*	Eltern (Selbstreport)
Anfallsfreie Episoden	N	N	N	N	Change IG N (%)	Change WCG N (%)	Chi ²	
	> 6 Monate: 37 4-6 Monate: 6 1-3 Monate: 7 1-4 Wochen: 7 < 1 Woche: 13	> 6 Monate: 44 4-6 Monate: 9 1-3 Monate: 6 1-4 Wochen: 6 < 1 Woche: 5	> 6 Monate: 48 4-6 Monate: 4 1-3 Monate: 13 1-4 Wochen: 6 < 1 Woche: 2	> 6 Monate: 51 4-6 Monate: 11 1-3 Monate: 5 1-4 Wochen: 4 < 1 Woche: 2	(+): 23 (33) (-): 7 (10) (=): 40 (57)	(+): 18 (25) (-): 7 (10) (=): 48 (66)	1,26	Eltern (Proxy-Report)

Höhere Werte bedeuten: ¹ besseres Krankheitswissen, ² bessere Fähigkeit zum Selbstmanagement, ³ bessere Fähigkeit, Epilepsie zu erklären, ⁴ größere Selbstständigkeit des Kindes, ⁵ bessere HROOL, ⁶ mehr elterliche Sorgen, ⁷ (+) gebessert, (-) verschlechtert, (=) keine Veränderung
* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 zweiseitige Testung

Tab. 3: Zielvariablen in IG und KG

IG und KG unterschieden sich in der Erstbefragung hinsichtlich der anfallsfreien Episoden ($\chi^2 = 12,89, p < 0,05$) und des Vorliegens einer Komorbidität ($\chi^2 = 4,34, p < 0,05$), wobei die Kontrollgruppe jeweils weniger stark betroffen war. Bezüglich anderer soziodemographischer und klinischer Merkmale fanden sich initial keine Unterschiede. Eltern der IG zeigten bei der Erstbefragung gegenüber Eltern der KG ein besseres Wissen über soziale Aspekte der Epilepsie (T-Test, $T = 3,68, p < 0,0001$) und berichteten häufigere Inanspruchnahme der gesundheitlichen Versorgung in den vergangenen 6 Monaten (Mann-Whitney-Test, $p < 0,05$). Kinder und Jugendliche der IG berichteten im Vergleich zur KG über geringere Lebensqualität auf der Skala *Soziale Exklusion* des DGCM-37 (T-Test, $T = 2,15, p < 0,05$). Hinsichtlich der übrigen Zielparame- ter der Studie gab es initial keine signifikanten Unterschiede zwischen IG und KG.

Interventionseffekte

Tabelle 3 beschreibt die Zielvariablen für IG und KG zu beiden Befragungszeitpunkten und stellt die Interventionseffekte dar.

Krankheitswissen: Bei der Erstbefragung zeigten Kinder (69% richtige Antworten) und Jugendliche (*EKP Medizinische Aspekte* 61%, *EKP Soziale Aspekte* 49%) ein mittleres Niveau an Wissen über die Epilepsie, während das medizinische Krankheitswissen der Eltern als hoch (*EKP Medizinische Aspekte* 89%) bezeichnet werden kann. Das soziale Krankheitswissen war auch bei den Eltern mittelhoch (*EKP Soziale Aspekte* 59%).

6 Monate nach der FLIP- $\&$ -FLAP-Epilepsieschulung zeigten die Kinder der IG (N = 21) im Vergleich zur KG (N = 31) einen erhöhten Zuwachs an Wissen über

ihre Erkrankung (signifikanter Interaktionseffekt). Die Jugendlichen der IG (N = 44) zeigten gegenüber der KG (N = 39) einen signifikanten Wissenszuwachs bei medizinischen Aspekten der Epilepsie und Anfallsauslösern (signifikante Interaktionseffekte). Beide Gruppen zeigten ebenfalls erheblichen Wissenszuwachs bezüglich sozialer Aspekte der Epilepsie (signifikanter Zeiteffekt), der Unterschied zwischen den Gruppen war allerdings nicht signifikant.

Eltern der IG (N = 69) zeigten gegenüber Eltern der KG (N = 72) in den Bereichen Medizinisches und Soziales Wissen sowie Anfallsauslöser einen signifikant höheren Wissenszuwachs (signifikante Interaktionseffekte). Die Effektstärken (IG) waren auf allen Skalen der Wissenstests mittelhoch bis hoch ($d = 0,6-1,4$).

Tabelle 4 zeigt die Beziehung zwischen Bildungsstand und Krankheitswissen bei der Erstbefragung und 6 Wochen, nachdem beide Gruppen (IG und KG) jeweils die Schulung durchlaufen hatten.

Das Wissen über medizinische und soziale Aspekte der Epilepsie war linear mit dem Bildungsstand assoziiert: Eltern mit niedrigerem Bildungsstand verfügten vor Schulung über signifikant geringeres Krankheitswissen, insbesondere im Bereich medizinischer Aspekte der Epilepsie (ANOVA, $p < 0,05$, zweiseitige Testung). Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung, bei der der Bildungsstand als Gruppenvariable definiert wurde, erwies jedoch, dass alle Eltern unabhängig von ihrem Bildungsstand in etwa gleichem Maße von der Schulung profitiert hatten (signifikante Zeiteffekte, keine Interaktionseffekte).

Bei den Kindern und Jugendlichen war der Besuch von Haupt- und Förderschule ebenfalls mit geringerem medizinischen und sozialen Krankheitswissen assoziiert,

verglichen mit Kindern, welche die Realschule oder das Gymnasium besuchten (N=64, ANOVA, $p < 0,01$ und $p = 0,05$, zweiseitige Testung). Alle Kinder und Jugendlichen konnten jedoch durch die Schulung ihr Wissen über medizinische und soziale Aspekte der Epilepsie verbessern, unabhängig vom besuchten Schultyp (Varianzanalyse mit Messwiederholung und dem Schultyp als Gruppenvariable, signifikante Zeiteffekte, keine Interaktionseffekte).

Psychosoziale Zielvariablen

Die Eltern der IG bevorzugten zum 2. Befragungszeitpunkt (N = 67) gegenüber denen der KG (N=67) indirekte Methoden zur Kontrolle der Medikamenteneinnahme ihrer Kinder (signifikanter Interaktionseffekt); die Kinder und Jugendlichen zeigten demnach eine größere **Selbstständigkeit** bei der Einnahme der Medikamente. Die Eltern berichteten ebenfalls im Vergleich zur KG über größere Selbstständigkeit ihrer Kinder bei sozialen Aktivitäten im Alltag (signifikanter Interaktionseffekt bei einseitiger Testung). Die Effektstärken auf den Selbstständigkeitsskalen war mittelhoch bis hoch ($d = 0,7-0,8$).

Die Fähigkeit ihrer Kinder, anderen Menschen die **Epilepsie zu erklären**, war im Elternbericht bei der IG (N = 66) im Vergleich zur KG (N = 68) deutlich gestiegen (signifikanter Interaktionseffekt): Die Kinder und Jugendlichen selbst berichteten zum 2. Befragungszeitpunkt ebenfalls über eine Verbesserung (signifikanter Zeiteffekt), es zeigte sich aber zwischen IG (N = 58) und KG (N = 59) kein signifikanter Unterschied.

Die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** der Kinder und Jugendlichen war zum 2. Befragungszeitpunkt höher (signifikante Zeiteffekte im Summenwert und auf den Skalen *Emotionale Funktionsfä-*

Bildungsstand	N	Medizinische Aspekte (EKP) ¹ MW (SD)		Soziale Aspekte (EKP) ¹ MW (SD)		Anfallsauslöser ¹ MW (SD)	
		vor Schulung	6 Wochen nach Schulung	vor Schulung	6 Wochen nach Schulung	vor Schulung	6 Wochen nach Schulung
Eltern							
Niedriger Abschluss ²	22	26,2 (3,0)	27,7 (3,0)	12,4 (2,3)	13,3 (2,0)	6,0 (1,4)	6,1 (1,0)
Mittlerer Abschluss ³	46	27,9 (3,3)	29,4 (2,8)	13,4 (2,4)	14,6 (2,0)	5,8 (1,4)	6,4 (1,5)
Höherer Abschluss ⁴	63	28,4 (3,5)	30,0 (2,5)	13,1 (2,1)	14,5 (2,4)	6,1 (1,4)	6,5 (1,5)
Jugendliche							
Haupt-, Förderschule	27	18,0 (4,3)	20,9 (4,4)	7,3 (2,5)	8,4 (2,2)	4,7 (1,3)	4,9 (1,7)
Realschule	18	20,7 (4,0)	23,0 (3,6)	8,8 (2,6)	9,4 (2,5)	4,9 (1,7)	4,8 (1,4)
Gymnasium	17	22,9 (5,4)	26,5 (3,6)	9,1 (1,6)	10,5 (1,9)	5,0 (1,1)	6,2 (1,6)

¹ Höhere Werte geben besseres Krankheitswissen an

² Haupt-, Förderschule, kein Abschluss ³ mittlere Reife, Realschule ⁴ Fachhochschulreife, Abitur

Tab. 4: Bildungsstand und Krankheitswissen

higkeit, Körperliche Funktionsfähigkeit, Soziale Exklusion, Soziale Inklusion und epilepsiespezifischer Beeinträchtigung). Die Effektstärken waren jedoch klein ($d = 0,2$) und es bestanden im Zuwachs an Lebensqualität auf den meisten Skalen keine signifikanten Unterschiede zwischen IG und KG: Ausnahme war die Skala *Soziale Exklusion*, in der Kinder und Jugendliche der IG ($N = 54$) einen signifikanten Zuwachs an Lebensqualität gegenüber der KG ($N = 61$) berichteten (signifikanter Interaktionseffekt bei einseitiger Testung, $d = 0,3$).

Bei den Eltern der IG ($N = 72$) konnte im Vergleich zur KG ($N = 71$) eine signifikante Abnahme krankheitsbezogener Sorgen festgestellt werden (signifikanter Interaktionseffekt bei einseitiger Testung, $d = 0,5$).

Medizinische Parameter

23 Eltern der IG ($N = 70$) und 18 der KG ($N = 73$) berichteten über eine Verbesserung und je 7 Eltern aus beiden Gruppen über eine Verschlechterung bei der Anfallshäufigkeit ihrer Kinder (anfallsfreie Episoden). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht bedeutsam (χ^2 -Test). Die Intervention hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Inanspruchnahme der medizinischen Versorgung.

Zufriedenheit mit der FLIP- $\&$ -FLAP-Schulung

76% der Kinder und Jugendlichen ($N=98$) beurteilten die Schulung als *sehr gut* oder *gut*.

96% der Eltern gaben bei einer möglichen Spannweite von 1-4 die Werte 3 oder 4 an; der mittlere Zufriedenheitswert bei den Eltern lag bei 3,4.

Die folgende Abbildung gibt den Informationsbedarf der Eltern vor und nach der Schulung wieder. Die Daten beziehen sich auf die Eltern der Interventionsgruppe ($N = 72$).

Während die meisten Eltern vor der Schulung angaben, genug Informationen zu medizinischen Fragen (Medikamenten 70%), Untersuchungen 83%) erhalten zu haben, fand sich ein erheblicher unerfüllter Informationsbedarf in Bereichen, die den Umgang mit der Epilepsie des Kindes im Alltag betrafen (nicht hinreichende Informationen über Verhaltensregeln 43%) sowie in Bezug auf zusätzliche Hilfsangebote, wie Selbsthilfegruppen oder Kontaktadressen (nicht hinreichende Informationen 75%). Nach der Schulung zeigten sich die größten positiven Veränderungen in dem Bereich der Verhaltensregeln: hier hat der Anteil an Eltern, die

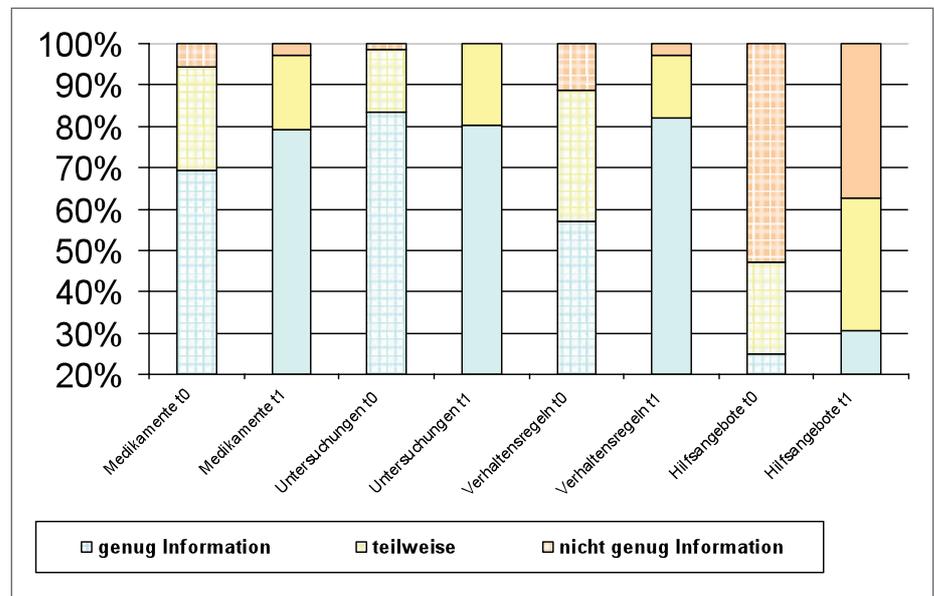


Abb. 3: Informationsbedarf der Eltern vor und nach Schulung (IG, $N = 72$)

angaben, nur teilweise oder nicht hinreichend Informationen erhalten zu haben, erheblich abgenommen (18%). Im Bereich der Information über zusätzliche Hilfsangebote wurde hingegen auch weiterhin ein erheblicher unerfüllter Informationsbedarf angegeben (70%).

Diskussion

Die Ergebnisse der quantitativen Evaluation des FLIP- $\&$ -FLAP-Programms sind insgesamt als gut zu bezeichnen. Eltern und Patienten der IG zeigten im Vergleich zur KG besseres Wissen über die Erkrankung und Behandlung, mit mittlere bis hohe Effektstärken sowohl bezüglich medizinischer wie sozialer Aspekte des Krankheitswissens. Dass bei Patienten nach einer Schulung eine Verbesserung des Krankheitswissens gemessen werden kann, könnte als selbstverständlich angesehen werden. Dieses Ergebnis ist aber in diesem Fall nicht trivial, weil das Krankheitswissen anhand eines kindgerechten Modells (Zusammenarbeit der Nervenzellen FLIP und FLAP) vermittelt wurde. Offenbar gelang es den Kindern und Jugendlichen, das sehr bildliche FLIP- $\&$ -FLAP-Modell in medizinisches Sachwissen umzusetzen, wie es in standardisierten Fragebögen erfasst wird.

Eltern mit geringerem Bildungsstand profitierten ebenso von der Schulung wie solche mit höherem Bildungsstand. Auch die Kinder und Jugendlichen profitieren unabhängig von ihrem Alter und dem Schultyp, den sie besuchen, von der Wissensvermittlung in den FLIP- $\&$ -FLAP-Kursen. Der Versuch, der Heterogenität der Gruppe bezüglich Vorbildung und Entwicklungsstand gerecht zu werden, scheint also geglückt.

Im psychosozialen Bereich konnten die krankheitsbezogenen Ängste der Eltern durch die FLIP- $\&$ -FLAP-Kurse reduziert werden. Auch verwendeten die geschulten Eltern bei der Medikamenteneinnahme ihrer Kinder weniger direkte Kontrollmaßnahmen als die Teilnehmer der KG. Ein kleiner, aber signifikanter kursbedingter Zuwachs ist zudem bei der Selbständigkeit der Kinder im Alltag (z. B. Übernachten bei Freunden, Teilnahme an Schulveranstaltungen) zu verzeichnen. Diese Ergebnisse erscheinen wichtig in Hinblick auf das bekannte Risiko einer Verzögerung der Autonomieentwicklung und das in der Literatur beschriebene überbehütende Verhalten der Eltern epilepsiekranker Kinder (19, 22).

Ein genereller Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen konnte nicht festgestellt werden. Auf der Skala *Soziale Exklusion* erreichten die Mitglieder der IG jedoch eine größere Verbesserung als die KG. Dieses Ergebnis erscheint deshalb wichtig, weil soziale Stigmatisierung und Ausgrenzung und diesbezügliche Ängste noch immer zu den schwerwiegendsten Problemen von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie gehören (19, 20).

Insbesondere die Eltern zeigten sich sehr zufrieden mit der Schulung. Bei den Kindern und Jugendlichen beurteilten 76% die Schulung als gut oder sehr gut. Anhand einiger Anmerkungen in den Fragebögen ist zu vermuten, dass einige Kinder und Jugendliche zwischen der Schulung und der Studie nicht unterschieden haben. Typisch für Kinder mit geringerer Schulungszufriedenheit waren Kommentare, in denen die Schulung gelobt wurde, aber das Ausfüllen der Fragebogen als ne-

gativ beschrieben wurde. Es ist demnach anzunehmen, dass die tatsächliche Schulungszufriedenheit auch bei den Kindern und Jugendlichen noch höher liegen dürfte als die angegebene Bewertung.

Im Vorfeld der Schulung erfragten wir den Informationsbedarf der Eltern. Diese gaben insbesondere zu dem Bereich „Verhaltensregeln im Alltag“ erhebliche Informationsdefizite an. Bereits in der formativen Evaluation der Studie hatten sich viele Eltern von bestimmten Verhaltensweisen oder kleineren Leistungsschwächen ihrer Kinder ausgesprochen verunsichert gezeigt und wussten weder, wie sie diese einordnen noch wie sie darauf reagieren sollten. Diesem Thema wurde daraufhin in der Schulung eine größere Bedeutung eingeräumt (9). Die Eltern der Interventionsgruppe gaben nach der Schulung erheblich weniger Informationsdefizite in diesem Bereich an. Nach der Schulung bestand jedoch nach wie vor in erheblichem Maße ein Bedarf nach Informationen über zusätzliche Hilfsangebote wie Selbsthilfegruppen und Kontaktadressen. In diesem Informationsbedürfnis schlägt sich der Wunsch nach Kontakt zu anderen betroffenen Eltern nieder. Der Austausch mit anderen Betroffenen wird von Eltern häufig als sehr hilfreich bewertet und ist ein wichtiges Element in Patientenschulungen. Die Informationsvermittlung über Selbsthilfeorganisationen und andere epilepsiespezifische Angebote sollte zukünftig Bestandteil des Schulungscurriculums sein: dies ist leicht umzusetzen und kann zu einer Verbesserung des Selbstmanagements der betroffenen Familien beitragen.

Die Intervention hatte keinen signifikanten Einfluss auf Anfallshäufigkeit und Inanspruchnahme der medizinischen Versorgung. Letzteres mag darauf zurückzuführen sein, dass die Versorgung hochroutinisiert mit in der Regel vierteljährlichen Vorstellungen erfolgt und vor Studienbeginn keine Veränderung in dieser Routine eingeplant wurde.

Die Studie weist einige Begrenzungen und Schwächen auf: Zum einen ist es uns nicht gelungen, wie ursprünglich geplant, die teilnahmewilligen Familien zufällig einer Interventions- und einer Wartekontrollgruppe zuzuordnen, da die Familien deutlicher Präferenzen für die eine oder andere Gruppe (d. h. den früheren oder späteren Schulungszeitpunkt) äußerten. Dies kann dazu geführt haben, dass in der KG häufiger Familien mit etwas weniger schwer betroffenen Kindern waren. Außerdem wurde insgesamt eine geringere Anzahl an Familien eingeschlossen, als durch die Fallzahlberechnung vorgegeben, was sich negativ auf die Teststärke auswirkte.

Eine Begrenzung des Schulungsprogramms selbst liegt darin, dass es in seiner gegenwärtigen Form nicht für Kinder mit erheblichen kognitiven Beeinträchtigungen geeignet ist. Unsere Ergebnisse sind daher nicht für alle Familien mit einem an Epilepsie erkrankten Kind zu verallgemeinern.

Diese Begrenzung des Programms ist insbesondere für die Eltern schwer beeinträchtigter Kinder bedauerlich; trotzdem sollte in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass die Homogenität der Schulungsgruppen ein wichtiger Bestandteil für den Schulungserfolg ist. Eltern, die über Erfahrung mit offenen Diskussionsgruppen, an denen auch Eltern mit kognitiv schwer beeinträchtigten Kindern teilgenommen haben, verfügen, berichten häufig, dass solche heterogenen Gruppen nicht gut funktionieren. Sie fühlen sich in diesen Gruppen marginalisiert und mit ihren Ängsten und Befürchtungen von den anderen Eltern schlecht angenommen. Sie äußerten weiter, dass es ihnen angesichts der Belastungen von Eltern mit sehr schwer betroffenen Kindern auch selbst unangenehm sei, über ihre eigenen Ängste und Probleme zu sprechen.

Die Veränderungen einiger Zielvariablen sind im Vergleich zwischen Schulungs- und Kontrollgruppe nicht signifikant geworden. Bei vielen dieser Variablen zeigten sich aber deutliche Zeiteffekte: In den sechs Monaten, die zwischen den beiden Messzeitpunkten lagen, fanden auch in der Kontrollgruppe Verbesserungen statt, wenn auch nicht im selben Ausmaß wie in der Interventionsgruppe. Aus der Literatur ist bekannt, dass oft bereits die Zusage, bald an einer Intervention teilnehmen zu dürfen, Belastungen und Ängste der künftigen Teilnehmer zu reduzieren vermag. Zudem kann sich eine Durchführung eines solchen Schulungsprogramms in einer Klinik auch indirekt auf die Behandlung von Patienten auswirken, die nicht daran teilnehmen, da sich die Fähigkeit des Personals, im Klinikalltag auf die Patienten einzugehen, durch die Durchführung der Kurse verbessern kann (sog. Verschmutzungseffekt). So lassen sich viele didaktische Elemente des FLIP- & FLAP-Programms gut in die Arztprechstunde oder in die stationäre Pflege integrieren, der intensive Austausch mit den Patienten und dem interdisziplinären Team sensibilisiert für Aspekte der Erkrankung, die sonst im Klinikalltag leicht unbeachtet bleiben. Ein solcher sekundärer Effekt auf die Behandlung aller Epilepsie-Patienten einer Klinik wäre ausgesprochen wünschenswert, da die Analyse der Stichprobe ebenso wie Studien zu anderen Patientenschulungsprogrammen deutlich machen, dass

Patienten mit niedrigem Bildungsstand schwer mit traditionellen Schulungsangeboten zu erreichen sind. Darüber hinaus sollten sich die behandelnden Ärzte und Ärztinnen sowie das Pflegepersonal bewusst machen, dass Familien mit geringerem Bildungsstand in besonderer Weise Ermutigung zur Teilnahme an solchen Schulungsprogrammen benötigen.

Abschließend seien folgende Stärken des FLIP- & FLAP-Programms hervorgehoben:

- der in der Praxis entwickelte und bewährte kindgerechte pädagogische Ansatz,
- die breite Themenpalette (medizinisch, psychologisch, neuropsychologisch, sozialrechtlich),
- das abwechslungsreiche Spektrum psychologischer Interventionen,
- die systemisch-familientherapeutische Grundhaltung, die deutlich wird in der guten Vernetzung der Eltern- und Kinderkurse,
- die detaillierten und sorgfältig erstellten Arbeitsmaterialien und Trainer-Leitfäden, in die die Erfahrungen der Kursleiter aus der Entwicklungsphase auch in Form von Hintergrundinformationen und Empfehlungen zur Durchführung einzelner Interventionen einfließen.

FLIP & FLAP in der Praxis

Im Anschluss an die Evaluationsstudie haben nahezu alle teilnehmenden Kliniken ihre Bereitschaft signalisiert, das Schulungsprogramm auch in Zukunft anzubieten zu wollen.

Angeregt wurde, das Programm an einigen Stellen zu kürzen und die Eltern- und Kinderschulung parallel zueinander stattfinden zu lassen. Die Schulungsmaterialien wurden daraufhin nochmals überarbeitet, sodass künftig neben der dreitägigen auch eine zweitägige komprimierte Version des Programms durchführbar ist und Eltern und Kinder parallel geschult werden können. Die Kurzversion beginnt im Regelfall am Samstagvormittag und endet am Sonntagabend.

Das FLIP- & FLAP-Programm wird derzeit an verschiedenen Epilepsie-Zentren in Deutschland angeboten. In Schleswig-Holstein wurde bereits die Kostenübernahme durch die meisten Krankenkassen auf der Grundlage des § 43 SGB V erreicht. Weitere Anträge sind geplant, um bundesweit die Finanzierung der Kurse zu sichern.

Voraussetzung dafür, als Trainer einen FLIP- & FLAP-Kurs anbieten zu dürfen, ist neben der entsprechenden Berufszugehörigkeit der Besitz eines Trainer-Zertifikats, das durch die Teilnahme an einem eintä-

gigen Workshop erworben werden kann. Diese Trainerseminare finden etwa einmal jährlich statt, um die Verbreitung des Programms in interessierten Einrichtungen, die nicht an der Studie teilgenommen haben, zu ermöglichen (<http://www.epilepsieschulung.de>).

Danksagung

Wir danken allen Kindern, Jugendlichen und deren Eltern für ihre Geduld beim Ausfüllen der Fragebögen. Wir bedanken uns bei den Kolleginnen und Kollegen aus dem Katholischen KKH Wilhelmstift, Hamburg, dem Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg, der Kinderklinik Oldenburg, der Prof.-Hess-Kinderklinik, Bremen, dem SPZ Campus Virchow-Klinikum, Berlin, der Städtischen Kinderklinik Köln-Riehl, dem Sana-Klinikum, Remscheid, der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Jena, und dem Krankenhaus am Bürgerpark, Bremerhaven, für Ihre Kooperation bei der Durchführung der Studie. Wir danken Herrn Dipl.-Päd. Stefan Häger für die Organisation und Durchführung der Befragungen. Unser Dank gilt an dieser Stelle noch einmal Herrn Prof. Dr. F. Aksu, Vestische Kinder- und Jugendklinik, Datteln, Herrn Dr. B. Püst, Herrn Dr. B. Kohl, Katholisches KKH Wilhelmstift, Hamburg, Herrn Prof. Dr. A. Redlich, Universität Hamburg, Herrn Prof. Dr. J. Sperner, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Lübeck, Herrn Dr. Patrick Orban, Zürich, Herrn Dr. M. Kappes und Dr. H.-J. Zienert, Universität Hamburg, für die Beratung und Unterstützung insbesondere bei der Entwicklung und formativen Evaluation der Schulung sowie der Janssen-Cilag GmbH (Neuss, Germany) und der Friedrich-Bluhme-und-Else-Jepsen-Stiftung (Lübeck) für die finanzielle Förderung von Schulungsentwicklung und Evaluation.

Erstpublikation

Eine ausführliche Darstellung der Schulungsentwicklung und formativen Evaluation findet sich in *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* (2003), 2 (2): 57-62; die Hauptergebnisse der summativen Evaluation wurden publiziert in *Seizure* (2009), 18: 478-486.

Literatur

- Amdam A, Langset B, Holmseth T (2001) The Penguin a teaching plan for children with epilepsy. In: *Comprehensive care for people with epilepsy* (Eds. Pfäfflin M, Fraser RT et al.) London, Libbey
- Baars RM, Atherton CI, Koopman HM et al. (2005) The European DISABKIDS project: development of seven condition-specific modules to measure health related quality of life in children and adolescents. *Health Qual Life Outcomes* 3:70
- Barlow JH, Ellard DR (2004) Psycho-educational interventions for children with chronic disease, parents and siblings: an overview of the research evidence base. *Child Care Health Dev.* 30(6): 637-645
- Cheung C, Wirrell E (2006) Adolescents' perception of epilepsy compared with other chronic diseases: "through a teenager's eyes". *J Child* 21(3): 214-22
- Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. 2nd ed., Erlbaum, Hillsdale, NJ
- Davies S, Heyman I, Goodman R (2003) A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 45(5): 292-5
- Freilinger M, Reisel B, Reiter E et al. (2006) Behavioral and emotional problems in children with Epilepsy. *J Child Neurol* 21(11): 939-945
- Freitag CM, May TW, Pfäfflin M et al. (2001) Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents – a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia* 42(8): 979-985
- Halfahrt T (2007) „FLIP & FLAP“ – Schulungsprogramm bei Epilepsie im Kindes- und Jugendalter. *Kinderkrankenschwester* 26 (12): 516-521
- Hoare P, Mann H (1994) Self-esteem and behavioural adjustment in children with epilepsy and children with diabetes. *J Psychosom Res* 38(8): 859-69
- Hoare P, Mann H, Dunn S (2000) Parental perception of the quality of life among children with epilepsy or diabetes with a new assessment questionnaire. *Qual Life Res* 9(6): 637-44
- Hoare P, Kerley S (1992) Helping parents and children with epilepsy cope successfully – The outcome of a group programme for parents. *J Psychosom Res* 36(8): 759-767
- Houston EC, Cunningham CC, Metcalfe E et al. (2000) The information needs and understanding of 5 to 10 year old children with epilepsy, asthma or diabetes. *Seizure* 9: 340-343
- Jantzen S, Krisl T, Sperner J et al. (2003) Entwicklung und Evaluation eines Schulungsprogramms für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie und ihre Eltern. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2 (2): 57-62
- Jarvie S, Espie CA, Brodie MJ (1993) The development of a questionnaire to assess knowledge of epilepsy: 1--General knowledge of epilepsy. *Seizure* 2(3): 179-185
- Jarvie S, Espie CA, Brodie MJ (1993) The development of a questionnaire to assess knowledge of epilepsy: 2--Knowledge of own condition. *Seizure* 2(3): 187-193
- Keene DL, Manion I, Whiting S et al. (2005) A survey of behavior problems in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 6(4): 581-6
- Lewis MA, Hatton CL, Salas I et al. (1991) Impact of the Children's Epilepsy Program on Parents. *Epilepsia* 32(3): 365-374
- McEwan MJ, Espie CA, Metcalfe J et al. (2004) Quality of life and psychosocial development in adolescents with epilepsy: a qualitative investigation using focus group methods. *Seizure* 13: 15-31
- MacLeod JS, Austin JK (2003) Stigma in the lives of adolescents with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 4(2): 112-117
- Miller V, Palermo TM, Grewe SD et al. (2003) Quality of life in pediatric epilepsy: demographic and disease-related predictors and comparison with healthy controls. *Epilepsy Behav* 4(1): 36-42
- Murray JA, Haynes MP (1996) The benevolent overreaction: nursing assessment and intervention in families coping with seizure disorder. *J Neurosci Nurs* 28(4): 252-258
- Regan KJ, Banks GK, Beran RG (1993) Therapeutic recreation programmes for children with epilepsy. *Seizure* 2: 195-200
- Simeoni MC, Schmidt S, Muehlan H et al. (2007) Field testing of a European quality of life instrument for children and adolescents with chronic conditions: the 37-item DISABKIDS Chronic Generic Module. *Qual Life Res* 16(5): 881-893
- Snead K, Ackerson J, Bailey K (2004) Taking charge of epilepsy: the development of a structured psychoeducational group intervention for adolescents with epilepsy and their parents. *Epilepsy Behav* 5(4): 547-556
- Schmidt J, Nübling R (2002) ZUF- 8. Fragebogen zur Messung der Patientenzufriedenheit. In: Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie, Eds. Brähler E, Schumacher J, Strauß B, Hogrefe, Göttingen, Germany: 392-396
- The DISABKIDS Group Europe (2006) The DISABKIDS Questionnaires. Quality of Life Questionnaires for Children with Chronic Conditions. Handbook. Pabst, Lengerich, Germany
- Tiefenberg JA, Wood EI, Alonso A et al. (2000) A randomized field trial of ACINDES – a child-centered training model for children with chronic illnesses (asthma and epilepsy). *J. Urban Health* 77(2): 280-297
- Wohrlab GC, Rinnert S, Bettendorf U et al. (2007). Famoses: A modular educational program for children with epilepsy and their parents. *Epilepsy Behav* 10 (1): 44-48

Dipl.-Psych. E. Müller-Godeffroy
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck, Germany
eMail:
mueller-g@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Klinisches Management neurokutaner Erkrankungen – ein Update

C. HAGEL¹, C. P. PANTELIADIS²

¹ Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

² 3. Kinderklinik und Abteilung für Neuropädiatrie und Entwicklungsneurologie, Universität Thessaloniki

Zusammenfassung

Der Begriff „neurokutane Erkrankungen“ bezeichnet eine heterogene Gruppe von kongenitalen, zumeist hereditär-familiär auftretenden Leiden, welche sich überwiegend in Geweben neuroektodermalen Ursprungs manifestieren. Aufgrund der Ätiologie der Leiden ist eine ursächliche Therapie derzeit nicht möglich. Dennoch zeichnen sich in den letzten Jahren neue Behandlungsoptionen ab, die einerseits aus dem wachsenden Verständnis über die Ursachen und beteiligten Signalwege bei den neurokutanen Erkrankungen erwachsen, zum anderen aus einer interdisziplinären medizinischen Betreuung der Patienten und einem individuell angepassten, in vielen Fällen durchaus aggressiven therapeutischen Vorgehen. Beispiele hierfür sind die Heilversuche mit anti-angiogenetischen Substanzen bei vestibulären Schwannomen bei Neurofibromatose 2 wie auch die Applikation von Rapamycin bei tuberöser Sklerose. Der Text gibt einen aktuellen Überblick über die Therapie neurokutaner Erkrankungen, namentlich der Neurofibromatose 1 und 2, der tuberösen Sklerose, dem Sturge-Weber-Syndrom, dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom, dem Louis-Bar-Syndrom, dem Gorlin-Goltz-Syndrom, dem Bloch-Sulzberger-Syndrom, der Hypomelanosis Ito sowie der neurokutanen Melanose und dem Klippel-Trénaunay-Syndrom.

Schlüsselwörter

Therapie – neurokutane Erkrankungen – Review

Clinical management of neurocutaneous disorders – update

Abstract

The term ‚neurocutaneous disorders‘ refers to a heterogeneous group of congenital, mostly inherited diseases which

manifest in tissues of neuroectodermal origin. Because of their aetiology a causative therapy of these medical conditions is not possible at present. Nevertheless, new therapeutic options are emerging as a result of a growing knowledge about the signal cascades involved in the diseases as well as the interdisciplinary medical care of the patients and individualized, often quite aggressive therapeutical regimens. The application of anti-angiogenetic substances against vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2 and the treatment with rapamycin in tuberous sclerosis are just two examples in this context. The article gives an update on the therapy of neurocutaneous syndromes, namely neurofibromatosis type 1 and 2, tuberous sclerosis, Sturge-Weber syndrome, Von-Hippel-Lindau syndrome, Louis-Bar syndrome, Gorlin-Goltz syndrome, Bloch-Sulzberger syndrome, Hypomelanosis Ito, neurocutaneous melanosis and Klippel-Trenaunay syndrome.

Key words

Therapy – neurocutaneous disorders – review

Bibliography

Neuropaediatrie 2010; 9: 88-92, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

Einleitung

Der Begriff „Neurokutane Erkrankungen“ bezeichnet eine heterogene Gruppe von kongenitalen, zumeist hereditär-familiär auftretenden Leiden, welche sich überwiegend in Geweben neuroektodermalen Ursprungs manifestieren. Tabelle 1 zeigt synoptisch die klinischen Charakteristika der wichtigsten neurokutanen Erkrankungen (25). Aufgrund der Komplexität und Seltenheit der Krankheitsbilder sollten Patienten mit neurokutanen

Erkrankungen nach Möglichkeit interdisziplinär in speziellen Sprechstunden/Zentren betreut werden. Die Aufklärung der Ätiologie der klinischen Symptomatik verlangt eine breit angelegte Diagnostik und nach Diagnosestellung eine Beratung der Familienangehörigen sowie entsprechende therapeutische Maßnahmen. Im Folgenden soll schwerpunktmäßig auf die evidenzbasierte Therapie der wichtigsten neurokutanen Leiden eingegangen werden.

Neurofibromatose (NF) 1

Die regelmäßige klinische Untersuchung mit Überprüfung des Visus und eine gründliche Schulung des Patienten über seine Erkrankung bildet die Basis des klinischen Managements. Die Patienten sollten auf alle Änderungen bzw. neu auftretenden Symptome achten, die in Zusammenhang mit der Neurofibromatose stehen könnten – insbesondere Schmerzen, neu hinzutretende neurologische Ausfälle, schnelles Wachstum eines Tumors oder Änderungen seiner Konsistenz (4, 12). Die weitere Therapie der einzelnen Manifestationen der NF1 richtet sich nach dem betroffenen Organ.

Symptomatische kutane Neurofibrome sollten durch einen mit diesen Tumoren vertrauten plastischen Chirurgen entfernt werden. Die CO₂-Laserbehandlung bietet gegenüber der konventionellen chirurgischen Exzision hierbei keine Vorteile. Nach der Entfernung der Läsionen besteht das Risiko einer hypertrophen Narbenbildung. Rezidive können prinzipiell auftreten; das Risiko einer Malignisierung durch wiederholte Operationen erhöht sich nach den vorliegenden Daten jedoch nicht (13).

Durch die Infiltration angrenzenden Gewebes und die reiche Vaskularisation gestaltet sich die Entfernung plexiformer Neurofibrome vielfach schwierig und sollte daher ebenso durch einen entsprechend erfahrenen plastischen Chirurgen erfolgen. Eine Reihe von Medikamenten zur Wachstumshemmung symptomatischer

plexiformer Neurofibrome befindet sich derzeit in der klinischen Erprobung. Eine pädiatrische Phase-I-Studie mit dem antifibrotischen Agens Pirfenidone (Handelsname Deskar) an 16 NF1-Patienten (Alter 3–19 Jahre) mit plexiformen Neurofibromen ergab jedoch kein objektivierbares Ansprechen der Tumoren auf die Behandlung (1). Eine weitere pädiatrische Phase I Studie mit dem Farnesyltransferaseinhibitor Tipifarnib ergab bei 17 NF1-Patienten (Alter 2–18 Jahre) ebenfalls keine objektivierbare Tumorreduktion (32). Eine Radiatio der benignen plexiformen Tumoren verbietet sich aufgrund der Gefahr einer Malignisierung der Neurofibrome, sodass derzeit zur chirurgischen Therapie keine Alternativen bestehen.

Die Therapie der *MPNST* besteht bei Operabilität in einer möglichst radikalen chirurgischen Entfernung des Tumors mit einem Sicherheitsabstand im gesunden Gewebe. Eine adjuvante Radiatio kann bei Läsionen > 5 cm erwogen werden bzw. bei inkompletter Resektion. Ifosfamid und Doxorubicin werden für palliative Zwecke eingesetzt bei metastasierten *MPNST*. In einer Studie an 51 NF1-Patienten mit *MPNST* zeigten 7 pädiatrische Patienten im Alter zwischen 1 und 17 Jahren hinsichtlich der Überlebenszeit keine Unterschiede gegenüber Erwachsenen (14). Wie bei Erwachsenen ergaben sich die längsten Überlebenszeiten für Patienten, bei denen der Tumor in den Gliedmaßen lokalisiert war und eine Amputation der betroffenen Extremität erfolgte. Chemotherapie und Radiatio zeigten keinen fortdauernden therapeutischen Effekt (33).

Listernick et al. (20) haben evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen für NF1-Patienten mit Optikusgliom gegeben, nach denen Kinder zunächst beobachtet werden. Bei Tumorprogress mit entsprechenden Symptomen erbringt eine Chemotherapie mit Carboplatin und Vincristin die besten Resultate. Eine Bestrahlung wird aufgrund des Risikos einer Entwicklung von Zweittumoren bzw. einer strahleninduzierten Vaskulopathie nach Möglichkeit vermieden. Eine operative Entfernung intraorbitaler Anteile des N. opticus kann bei hochgradigem Exophthalmus und vollständiger oder weitgehender Erblindung auf dem betroffenen Auge aus kosmetischen Gründen durchgeführt werden.

Hinsichtlich der Behandlung von Aufmerksamkeitsstörungen bei NF1 erbrachte eine Studie an 20 Kindern mit NF1 und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivität Syndrom (*ADHS*) und 26 Kontrollkindern mit NF1 sowie 14 Kindern mit *ADHS* eine signifikante Besserung der Aufmerksamkeit im „Test of Variables of Attention“ (*TOVA*) bei gering dosierter Administrati-

on von Methylphenidat (5–15 mg) in der *NF1-ADHS*-Gruppe sowie eine signifikante Besserung des Verhaltens in der „Child Behavior Checklist“ (CBCL) in der Verlaufskontrolle nach einem Jahr (22).

Bezüglich der Behandlung von Skelettanomalien und der bei Neurofibromatose 1 zu beobachtenden Osteoporose ist auf den rezenten Review von Elefteriou (11) zu verwiesen.

Neurofibromatose (NF) 2

Allgemeines Ziel der Therapie ist ein möglichst langer Erhalt der neurologischen Funktion. Entscheidend für die optimale Versorgung ist ein multidisziplinärer Ansatz auf der Grundlage eines regelmäßigen Follow-up. Bei früher Diagnose von vestibulären Schwannomen besteht die Chance, das bilaterale Hören bei NF2-Patienten zu erhalten (29). Eine konservativ zu wartende Haltung wird bei klinisch und neuroradiologisch nicht-progredienten Tumoren empfohlen. Für Patienten, bei denen die Tumorkalisation oder deren Allgemeinbefinden eine Operation nicht erlaubt, bzw. die eine Operation ablehnen, kann eine stereotaktische Bestrahlung erwogen werden. Hierbei ist insbesondere bei Kindern eine mögliche radiogene Induktion sekundärer Neoplasien zu beachten. In aktuellen Heilversuchen an erwachsenen NF2-Patienten mit einem Antikörper (Bevacizumab) gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGF-R) konnte eine Verbesserung der Hörfähigkeit und in mehr als der Hälfte der Patienten auch eine in der Bildgebung nachvollziehbare Volumenreduktion bei vestibulären Schwannomen erreicht werden (23, 27). Wie bei den vestibulären Schwannomen besteht die Standardtherapie für die ebenfalls bei Neurofibromatose 2 gehäuft auftretenden Meningeome und Ependymome sowie für Schwannome in anderer Lokalisation in der operativen Entfernung.

Tuberöse Sklerose (TS)

Bei der Mehrzahl der Patienten steht eine konsequente Kontrolle epileptischer Anfälle im Zentrum der therapeutischen Bemühungen. Insbesondere bei den häufigen BNS-Anfällen wurde die hervorragende Wirksamkeit von Vigabatrin in zahlreichen Studien bestätigt (6, 9), so dass Vigabatrin trotz des bekannten Risikos irreversibler Gesichtsfeldausfälle hier weiterhin als Mittel der ersten Wahl gilt. Bei therapieresistenten Krampfanfällen ist eine frühzeitige epilepsiechirurgische Intervention empfehlenswert, da bei chirurgischer Entfernung eines als epileptogen

identifizierten Tubers gute Chancen für eine langfristige Anfallsfreiheit bestehen (19). In einer Studie an 13 Patienten korrelierte eine postoperative Anfallsfreiheit mit jungem Alter bei Operation und kurzer Epilepsiedauer (35). Subependymale Riesenzellastrozytome können durch eine Blockade des Foramen Monroi zu einem Hydrozephalus internus führen und müssen dann neurochirurgisch angegangen werden (Tumorresektion, endoskopische Ventrikulostomie oder Shunt-Implantation).

Durch die molekulargenetische Aufklärung der TS gibt es erstmals auch Hoffnung auf eine kausale Therapie. Das für andere Indikationen bereits als Arzneimittel zugelassene Rapamycin inhibiert die mTOR-Hyperaktivität (mTOR=mammalian target of rapamycin) bei TS-Patienten. Erste Studien zeigten, dass Rapamycin die Größenzunahme renaler Angiomyolipome und fazialer Angiofibrome wirksam unterdrücken kann (16, 24). Auch in der Behandlung multipler Nierenzellkarzinome bei TS erwies sich Rapamycin bei einem Kind als wirksam (28). In Tierexperimenten konnte eine Epilepsie-Prävention durch Rapamycin gezeigt werden (36). Die TSC Association hat Richtlinien für die Beratung von Patienten herausgegeben (www.tuberous-sclerosis.org).

Sturge-Weber-Syndrom

Die Therapie ist symptomatisch und zeigt häufig unbefriedigende Ergebnisse. Die im Vordergrund stehenden Krampfanfälle werden mit Antiepileptika (z. B. Oxcarbazepin) behandelt. Gegebenenfalls ist es erforderlich, frühzeitig den epileptogenen Fokus neurochirurgisch zu reseziieren. Eine komplette Resektion des Angioms unter visueller Kontrolle (10) oder eine Hemisphärektomie (2, 3) zeigten dabei die besten Ergebnisse hinsichtlich der Anfallsfreiheit. Ob die bei manchen Patienten häufigen „stroke like episodes“ durch eine Dauertherapie mit niedrigen Dosen von Acetylsalicylsäure verhindert werden können, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion (8). Ein Glaukom kann mit Carbonhydrasehemmern (Acetazolamid) und durch einen augenärztlich-chirurgischen Eingriff behandelt werden. Da die fazialen Hautveränderungen hypertrophieren können, kann sich bei manchen Patienten eine frühzeitige Behandlung mit einem Farbstofflaser als günstig erweisen, auch wenn ein vollständiges Entfernen der Gefäßveränderung meist nicht möglich ist. Ein neuropsychologisches Follow-up sowie augenärztliche Kontrollen und die Bestimmung des Blutbildes/Gerinnungsfaktoren sind essentiell bei allen Kindern mit SWS.

Tab. 1: Synopsis wichtiger neurokutaner Syndrome

Syndrom	Genetik/Epidemiologie	Hautmanifestationen	Manifestationen im Nervensystem	Andere Organe
Neurofibromatose Typ 1	Autosomal-dominant, Neurofibromin Gen auf Chromosom 17q11.2; Inzidenz 1:3.000, Diagnosekriterien vorhanden	Café-au-lait-Flecken, Kutane Neurofibrome-plexiformes Neurofibrom, -Axilläre/inguinale sprossenartige Pigmentierungen	Kognitive Einschränkungen (50–60%), ADHD (30–80%), Epilepsie, Aquäduktstenose, Optikusgliome, zerebrale Gliome	Keilbeinflügeldysplasie, Makrokephalie, Pseudoarthrosen, Lisch-Knötchen, Skoliose, Nierenarterienstenose, Phäochromozytom
Neurofibromatose Typ 2	Autosomal-dominant, Merlin (Schwannomin) Gen auf Chromosom 22q11.2; Inzidenz 1:35.000–40.000, Diagnosekriterien vorhanden	Kutane Schwannome nicht selten, sonst keine Hauterscheinungen, Tinnitus oder Gleichgewichtsstörung, sporadisch familiäres Vorkommen	Schwannome (bilaterales Akustikuschwannom), Meningeome, Gliome, gliale Hamartome, Ependymome, zerebrale Kalzifikationen	Katarakt, okuläre Defizite
Von-Hippel-Lindau	Autosomal-dominant VHL-Gen auf Chromosom 3p25–26, Neumutationen, 1:40.000	Keine Hauterscheinungen	Frühe Sehstörungen, zerebelläre Dysfunktionen, Hämangioblastom (Retina, Kleinhirn, Großhirnhemisphären)	Zystische Tumoren im Pankreas, Nieren, Nebenhoden, Phäochromozytom
Tuberöse Sklerose (Bourneville-Pringle)	Autosomal dominant, 2 Gene TSC1 und TSC2 auf Chromosom 9q34 (TSC1) und 16p13.3 (TSC2), Neumutationen, 1:6.000, Diagnosekriterien vorhanden	Faziale Angiofibrome, hypomelanotische Flecken, epidermale Plaques („shagreen patch“), periunguale Fibrome, Prävalenz	Kortikale und subkortikale Hamartome, subependymale Riesenzellastrozytome (WHO-Grad I), epileptische Anfälle (West-Syndrom)	Kardiale Rhabdomyome, intestinale Polypen, viszerale Zysten, renale Angiomyolipome, pulmonale Lymphangio-Leiomyomatose
Ataxia-Teleangiektasia (Louis-Bar-Syndrom)	Autosomal-rezessiv, Chromosom 11q22–23; Inzidenz: 1:40.000–100.000	Okulokutane Teleangiektasien	Kleinhirnatrophie (betreffen untere Olive-Brückenkerne), Ataxie, Choreoathetose, okuläre Telangiektasie, Myoklonien am Stamm und Extremitäten	Immundefekt (humoral oder Zellulär), akute lymphozytäre Leukämie, Lymphom, insulinresistente Hyperglykämie
Sturge-Weber-Syndrom	Sporadisch, kongenital, dysontogenetische Alteration des Mesoderms (somatische Mutation), familiäres Vorkommen, Prävalenz: 1:20.000–50.000	Naevus flammeus im Trigeminusgebiet (Portwine Naevus), vaskuläre Augenmalformationen, Ähnlichkeit mit Parkes-Weber und anderen Phakomatosen	Leptomeningeale Angiomatose, intrakranielle Kalzifikation, Zerebrale Krampfanfälle kontralateral (BNS-artig), Hemiplegie, mentale Retardierung	Glaukom ipsilateral des fazialen Naevus, Hirn-Hemiatrophie, okuläre Anomalien im Bereich der Konjunktiva, Episklera, Iris, Retina
Inkontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrom)	X-chromosomal-dominant, Lokus auf Chromosom Xq28	Papulöse lichenoidale oder verruköse Läsionen, Pigmentanomalien an Blaschko-Linie	Periventrikuläre Leukomalazie, Balkenhyppoplasie, Krampfanfälle, Hypotonie, mentale Retardierung	Alopezie, Syndactylie, Nägelbefall, Makrozephalie, Nystagmus, Katarakt, Zahnanomalien
Naevoid-Basalzellkarzinom (Gorlin-Goltz)	Autosomal-dominant, Lokus auf Chromosom 9q22.2–9q22.3-9q31, Inzidenz: 1: 60.000	Multiple Basalzellkarzinome, vergrößerte Gesichtszüge (coarse face)	Intrakranielle Verkalkungen, Skelett- und kraniofaziale Anomalien, Makrozephalie, Spina bifida, Hydrozephalus, Corpus callosum Agenesie, Medulloblastom	Skelettanomalien, odontogene Keratozysten, Hypertelorismus, Katarakt, Strabismus
Hypomelanositis Ito	Sporadisch, Inzidenz: 1:82.000	Streifige oder wirbelartige einseitige Hypo-Pigmentierungen	Makro-, Mikrozephalie, Gyrierungsstörungen, Optikushypoplasie, mentale Retardierung, Krampfanfälle, Taubheit, Ataxie	Strabismus, Nystagmus, Epikanthus
Neurokutane Melanose	Sporadisch	Große oder multiple kongenitale melanozytäre Naevi	Diffuse leptomeningeale Melanose, Dandy-Walker-Fehlbildung, intrakranielle Drucksteigerung, Hydrozephalus, Krampfanfälle, mentale Retardierung	Keine
Klippel-Trénaunay	Sporadisch, V.a. mesodermale Entwicklungsstörung	Kapilläre und venöse Fehlbildungen hauptsächlich an den unteren Extremitäten bereits bei Geburt	Spinale Angiome, Aneurysmen, Hemihypertrophie des Schädels und Gehirns	(Hemi-)Hypertrophie der Extremitäten, Poly-/Syndaktylien, Malformationen am lymphatischen System

Angiomatosis retinae et cerebelli (Von-Hippel-Lindau-Syndrom; VHL)

Das Management von VHL-Patienten ist aufgrund des variablen klinischen Verlaufes und des unterschiedlichen Progresses komplex. Neben der chirurgischen bzw. neurochirurgischen Entfernung der Tumoren gehören zu den weiteren therapeutischen Maßnahmen die Kryotherapie oder Photokoagulation retinaler Tumoren. Die operative Behandlung des retinalen kapillären Hämangioblastoms hängt von der Größe des Tumors, der Lokalisation und den sekundären Netzhautveränderungen ab (18). Die Lasertherapie kann in Frühstadien der Tumorbildung gute Ergebnisse erbringen. Erste klinische Studien mit antiangiogenetischen Substanzen gegen VEGF bzw. gegen den VEGF-Rezeptor zeigten keine Wirkung auf das Tumorwachstum. Darüber hinaus werden derzeit Studien mit Inhibitoren gegen CXC-Rezeptor-4 und Erythropoetin/Erythropeotin-Rezeptor durchgeführt, deren Ergebnisse noch ausstehen (7).

Ataxia telangiectasia (Louis-Bar-Syndrom)

Die kontinuierlichen Betreuung, Beratung und Schulung der Patienten ist von zentraler Bedeutung. Die Infekte werden antibiotisch behandelt (Resistenzentwicklung häufig!). Die neurologische Symptomatik lässt sich durch physiotherapeutische und medikamentöse Maßnahmen bessern bzw. deren Progress verlangsamen. Eine mäßige Verbesserung der Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen sowie der Dysarthrie kann durch Medikamente wie Amantadin und Fluoxetin erreicht werden; der zerebelläre Tremor lässt sich durch antikonvulsive Medikamente beeinflussen (Clonazepam, Gabapentin) und die Dysfunktion der Stammganglien mit L-Dopa-Derivaten bzw. Dopamin-Agonisten und Anticholinergica. Botulinum-Toxin-Injektionen in ausgewählte Muskeln im Bereich der Kopfes und Halses sowie der Extremitäten werden gegen den Tremor verabreicht. Die chirurgische Intervention reicht von der Korrektur von Sehnenkontrakturen bis hin zur neurochirurgischen Thalamotomie und Thalamusstimulation. Kontrollierte klinische Studien zu den verschiedenen therapeutischen Maßnahmen bei AT wurden bisher nicht durchgeführt. Die Verabreichung von Antioxidantien bzw. von Freie-Radikale-Fängern wie Vitamin E, Folsäure, Selen oder N-Acetylcystein erbrachte weder in vitro noch in vivo eine

Verbesserung der neurologischen Veränderungen (30).

Mit einer hohen Rate treten lymphoretikuläre Malignome auf. Eine Strahlenexposition sollte daher vermieden werden.

Gorlin-Goltz-Syndrom (Naevoid-Basalzell-Karzinom)

Bislang existieren keine kontrollierten Studien zum klinischen Management der verschiedenen Veränderungen des Gorlin-Goltz-Syndroms. Die odontogenen Zysten sollten wegen der hohen Rezidivgefahr vollständig durch einen erfahrenen Kieferchirurgen entfernt werden. Eine histologische Untersuchung des Gewebes ist dabei unerlässlich, da andere Läsionen ein ähnliches klinisches bzw. radiologisches Erscheinungsbild zeigen können.

Als Folge der großen Zahl, der unterschiedlichen Lokalisationen und unterschiedlichen Differenzierung der Basalzellkarzinome gestaltet sich deren Behandlung aufwendig. Die Kürettage und Kauterisation stellen effektive Techniken zur Behandlung scharf begrenzter kleiner, gut differenzierter Läsionen dar, sind jedoch für Tumoren in nasaler, nasolabialer und periorbitaler Lokalisation nicht geeignet. Die kryochirurgische Entfernung ist geeignet für einzelne und multiple Tumoren, aber weniger effizient bei Rezidiven. Moh's mikrochirurgische Methode eignet sich zur genauen konservativen Entfernung von Rezidiven und aggressiven Tumoren in Hochrisikolokalisationen. Radiotherapeutische Verfahren sind aufgrund ihrer Tumorigenität kontraindiziert (21). Weiterhin können die Tumoren durch intravenöse Applikation eines photosensibilisierenden Farbstoffes markiert werden, der in den Tumorzellen akkumuliert und durch den die Zellen bei nachfolgender Bestrahlung mit Laserlicht zerstört werden (Photodynamische Therapie, PDT) (34). Die internationale Gesellschaft für photodynamische Therapie in der Dermatologie hat Richtlinien für die Anwendung dieser Behandlungsmethode herausgegeben (5). Durch Eincremen des gesamten Körpers mit einer 0,1% Tretinoincreme und 5% 5-Fluorouracil zweimal täglich lassen sich oberflächliche multizentrische Basalzellkarzinome praktisch nebenwirkungsfrei behandeln. Oral verabreichte Retinoide können das Auftreten von Basalzellkarzinomen ebenfalls verzögern oder verhindern, zeigen jedoch aufgrund der erforderlichen hohen Dosierung häufig toxische Nebenwirkungen und sollten nicht von Schwangeren eingenommen werden (31).

Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger-Syndrom)

Die Behandlung ist symptomatisch. Für Hautveränderungen ist meist eine Lokalbehandlung zur Vermeidung sekundärer Infektionen ausreichend. Abnormale fibrovaskuläre Proliferationen werden mittels Fotokoagulation mit Laser therapiert. Bei schweren Fällen werden Kortikosteroide und bei Anfällen Antiepileptika verabreicht. Regelmäßige augenärztliche Kontrollen sind von Geburt an erforderlich. Bei Netzhautablösungen werden zur Behandlung Laser oder Kryopexie eingesetzt.

Hypomelanosis Ito

Es gibt keine spezifische Therapie. Soweit erforderlich, werden Krampfanfälle medikamentös mit Antiepileptika behandelt.

Neurokutane Melanose

Generell hat das Leiden eine schlechte Prognose. Die Patienten sprechen auf eine Chemo- oder Radiotherapie bei maligner leptomeningealer Melanose bzw. leptomeningeal lokalisiertem Melanom kaum an. Als wichtigstes palliatives Verfahren ist bei Auftreten eines Hydrozephalus die Versorgung mit einer Ventrikeldrainage anzuführen, wobei der Shunt mit einem Filter versehen sein soll, um eine Streuung von Tumorzellen zu verhindern. Aus kosmetischen Gründen und um dem Risiko einer malignen Entartung vorzubeugen, wird aus dermatologischer Sicht vielfach eine prophylaktische Resektion der kutanen Pigmentzellnaevi empfohlen. Das Entartungsrisiko wird auf 5% bis 15% geschätzt. Der Nutzen dieser Eingriffe wird vor dem Hintergrund der Größe der Naevi und der zentralnervösen Läsionen jedoch kontrovers diskutiert (26).

Klippel-Trénaunay-Syndrom

Die Therapie ist überwiegend konservativ und umfasst die Kompression der betroffenen Extremität mittels elastischer Bandagen, Physiotherapie, die lokale Wundbehandlung und Therapie von Infektionen. Die kapillären Hautmanifestationen können mittels Puls-Farbstofflaser behandelt werden. Die Varizen können sklerosiert werden bzw. kann ein Venenstripping vorgenommen werden (15, 17).

Literatur

1. Babovic-Vuksanovic D, Widemann BC, Dombi E et al. (2007) Phase I trial of pifrenidone in children with neurofibromatosis 1 and plexiform neurofibromas. *Pediatr Neurol* 36: 293-300

2. Basheer SN, Connolly MB, Lautzenhiser A et al. (2007) Hemispheric surgery in children with refractory epilepsy : seizure outcome. Complications, and adaptive function. *Epilepsia* 48: 133-140
3. Bourgeois M, Crimmins DW, de Oliveira RS et al. (2007) Surgical treatment of epilepsy in Sturge-Weber syndrome in children. *J Neurosurg* 106 (1 Suppl): 20-28
4. Boyd KP, Korf BR, Theos A (2009) Neurofibromatosis type 1. *Am Acad Dermatol* 61: 1-14
5. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N et al. (2007) Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology 2005. J Am Acad Dermatol* 56: 125-143
6. Camposano SE, Major P, Halpern E, Thiele EA (2008) Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 49: 1186-1191
7. Chi-Chao Chan, Ativ Ben Daniel C, Chew EY (2007) Molecular pathology of eyes with von Hippel-Lindau (VHL) disease. *Retina* 27: 1-7
8. Comi AM (2007) Update on Sturge-Weber syndrome: Diagnosis, treatment, quantitative measures and controversies. *Lymphat Res Biol* 5: 257-264
9. Curatolo P, Bombardieri R, Cerminara C (2006) Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol* 19: 119-123
10. Di Rocco C, Tamburrini G (2006) Sturge-Weber syndrome. *Childs Nerv Syst* 22: 909-921
11. Eleftheriou F, Kolanczyk M, Schindeler A et al. (2009) Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type1: Approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet Part A* 149A: 2327-2338
12. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. (2007) Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 44: 81-88
13. Friedrich RE, Hagel C, Brehme Z et al. (2003) Ki-67 proliferation-index (MIB-1) of neurofibromas in neurofibromatosis type 1 patients. *Anticancer Res* 23: 953-956
14. Friedrich RE, Hartmann M, Mautner VF (2007) Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in NF1-affected children. *Anticancer Res* 27: 1957-1960
15. Gloviczki P, Driscoll DJ (2007) Klippel-Trénaunay syndrome: current management. *Phlebology* 22: 291-298
16. Hofbauer GF, Marcollo-Pini A, Corsenca A et al. (2008) The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 159: 473-475
17. Jacob AG, Driscoll DL, Shaughnessy WJ et al. (1998) Klippel-Trénaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 28-36
18. Junker B, Schmidt D, Agostini HAT (2007) Angiomatosis retinae: Okuläre Manifestation des Von-Hippel-Lindau-Syndroms. *Ophthalmologe* 104: 107-113
19. Karenfort M, Kruse B, Freitag H et al. (2002) Epilepsy surgery outcome in children with focal epilepsy due to tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics* 33: 255-261
20. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH (2007) Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 6: 189-198
21. Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S (2004) Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33: 117-124
22. Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Lark RA (2002) Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 44: 164-170
23. Mautner VF, Nguyen R, Kutta H et al. (2010) Bevacizumab induces regression of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol* 12: 14-18
24. Osborne JP, Merrifield J, O'Callaghan FJ (2008) Tuberous sclerosis-what's new? *Arch Dis Child* 93: 728-731
25. Panteliadis CP, Benjamin R, Cremer H-J, Hagel C, Omran H (2007) Neurocutaneous Disorders - Hemangiomas - a clinical and diagnostic approach -. Anshan, London
26. Pavlidou E, Hagel C, Giouroukos S, Panteliadis C (2008) Neurocutaneous melanosis: report of three cases and up-to-date review. *J Child Neurol* 23: 1382-1391
27. Plotkin SR, Stemmer-Rachaminov AO, Barker FG et al. (2009) Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 361: 358-367
28. Pressey JG, Wright JM, Geller JI et al. (2010) Sirolimus therapy for fibromatosis and multifocal renal cell carcinoma in a child with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Blood Cancer* 54: 1035-37
29. Slattery WH 3rd, Brackmann DE, Hitselberger W (1998) Hearing preservation in neurofibromatosis type 2. *Am J Otol* 19: 638-643
30. Spacey SD, Gatt RA, Bebb G (2000) The molecular basis and clinical management of ataxia-telangiectasia. *Can J Neurol* 27: 184-191
31. Strange PR, Lang PG Jr (1992) Long-term management of basal cell nevus syndrome with topical tretinoin and 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 27: 842-845
32. Widemann BC, Salzer WL, Arceci RJ et al. (2006) Phase I trial and pharmacokinetic study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children with refractory solid tumors or neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *J Clin Oncol* 24: 507-516
33. Williams VC, Lucas J, Babcock MA et al. (2009) Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 123: 124-133
34. Wilson BD, Mang TS, Stoll H et al. (1992) Photodynamic therapy for the treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 128: 1597-1601
35. Wu JU, Salomon N, Kirsch E et al. (2010) Noninvasive testing, early surgery, and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 74: 392-398
36. Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong M (2008) Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 63: 415-417

Prof. Dr. med. Christos P. Panteliadis
 Emer. Direktor der 3. Kinderklinik und
 Abt. für Neuropädiatrie
 und Entwicklungsneurologie
 Universität Thessaloniki
 Avdella 10
 GR-55131 Thessaloniki/Griechenland
 eMail: cpantel@hol.gr

Wenn Sie an einem regelmäßigen Bezug der Zeitschrift

Neuropädiatrie in Klinik und Praxis interessiert sind, dann bedienen Sie sich des
 Bestellcoupons auf Seite 68 oder rufen uns einfach an.

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

Die Multiple Epiphysäre Dysplasie als Differentialdiagnose zur L-Dopa-responsiven Dystonie

T. OPLADEN¹, U. MOOG², M. HERM¹, G. SCHMIDT-MADER³, J. TRÖGER³, G. F. HOFFMANN¹

¹ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Stoffwechselzentrum

² Institut für Humangenetik

³ Radiologische Klinik – Pädiatrische Radiologie
Universitätsklinikum Heidelberg

Zusammenfassung

Fragestellung:

Die L-Dopa-responsive-Dystonie (DRD) ist eine autosomal-dominant vererbte Bewegungsstörung, die durch heterogene altersgebundene Symptome (Gangunsicherheit, progressive Dystonie, Parkinson-Symptomatik) mit tageszeitlicher Schwankung charakterisiert ist. Die Diagnosesicherung der DRD ist schwierig, Differentialdiagnosen sind vielfältig. Wir zeigen anhand eines klinischen Falls die Bedeutung der Multiplen Epiphysären Dysplasie als Differentialdiagnose zur L-Dopa-responsiven Dystonie.

Falldarstellung:

Wir beschreiben einen ansonsten klinisch unauffälligen 4-jährigen Jungen mit einem auffälligen Gangbild seit dem Kleinkindalter. Klinisch imponiert eine intermittierende breitbasige, teils hinkende, teils schmerzhafte Gangauffälligkeit mit Verschlechterung nach Belastung. Die orthopädische und radiologische Abklärung im Alter von 13 Monaten ergab einen Normalbefund. Im Alter von 3 Jahren wurde der Verdacht auf eine DRD gestellt. Eine Therapie mit L-Dopa (bis 3mg/kg/d) wurde begonnen. Trotz initialer klinischer Besserung konnte kein langfristiger Therapieerfolg erreicht werden. Durch die Bestimmung der GTPCH-Enzymaktivität, die einen Normwert ergab, konnte eine DRD schließlich ausgeschlossen werden. Die erneute klinische und radiologische Evaluation ergab den Verdacht auf eine Multiple Epiphysäre Dysplasie (MED). Die Diagnose konnte durch eine Mutation im *COMP*-Gen molekulargenetisch bestätigt werden.

Schlussfolgerung:

Bewegungsstörungen, insbesondere Gangauffälligkeiten sind im Kindesalter häufig. Die Multiple Epiphysäre Dysplasie

ist eine der häufigsten Skelettdysplasien. Bei schmerzhaften, belastungsabhängigen Störungen des Gangbildes vor allem in Kombination mit einem Kleinwuchs sollte die MED als Differentialdiagnose mit beachtet werden.

Schlüsselwörter

Skelettdysplasien – L-Dopa-responsive-Dystonie – Multiple Epiphysäre Dysplasie – *COMP*-Gen

Multiple epiphyseal dysplasia as a differential diagnosis in patients with L-Dopa responsive dystonia

Abstract

Introduction:

L-dopa-responsive dystonia (DRD) is an autosomal-dominant inherited movement disorder, which is characterized by heterogeneous, age-dependent symptoms, including gait disturbance, progressive dystonia and parkinsonian features. Diurnal variation is frequent. Confirmation of diagnosis is difficult, differential diagnoses are diverse. On the basis of a clinical case we show the significance of multiple epiphyseal dysplasia (MED) as a differential diagnosis in patients with L-dopa-responsive dystonia.

Case description:

We describe a 4-year old boy with intermittent exercise-dependent, partly painful gait disorder since his early childhood. Apart from the partly limping walking difficulties he showed an adequate age-based development. Early orthopaedic and radiologic assessment revealed no abnormalities. At the age of 3 years a L-dopa-responsive dystonia was suspected.

Treatment with L-dopa (+/- 3mg/kg/d) was started. Despite an initial bettering, no long-term improvement was observed. By determination of GTPCH enzyme activity, which showed a normal result, a DRD could be excluded. Clinical and radiological reassessment revealed the suspected diagnosis of multiple epiphyseal dysplasia. Diagnosis was confirmed by a heterozygous mutation in the *COMP*-gene.

Conclusion:

Movement disorders, in particular gait disorders are frequent in infants. Multiple epiphyseal dysplasia is one of the most common skeletal dysplasias. In patients with painful, exercise-dependent gait disorders especially in combination with short stature multiple epiphyseal dysplasia should be considered as differential diagnosis.

Key words

Skeletal dysplasia – L-dopa-responsive dystonia – multiple epiphyseal dysplasia – *COMP*-gene

Bibliography

Neuropädiatrie 2010; 9: 93-97, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

Einleitung

Unter der Dopa-responsiven Dystonie (DRD) werden sowohl das klassische Segawa-Syndrom als auch andere Bewegungsstörungen, die auf eine Therapie mit L-Dopa ansprechen, zusammengefasst. Das klassische Segawa-Syndrom (OMIM #128230) beschreibt eine autosomal-dominant vererbte, dystone Bewegungsstörung mit Manifestation im Kindes- oder

Jugendalter. Die Erkrankung beginnt typischerweise mit einer Gangstörung. Betroffen ist zunächst nur eine, im Verlauf häufig mehrere Extremitäten. Zusätzlich können parkinsonoide Störungen wie Tremor, Bradykinesie oder Akinesie auftreten. Die klinischen Symptome der Patienten unterliegen besonders im Kindes- und Jugendalter einer Tagesrhythmik mit Verschlechterung gegen Abend hin und zeigen eine Besserung durch Schlaf. Die mentale Entwicklung ist üblicherweise nicht betroffen, allerdings können Kinder mit verzögerter Diagnose und nicht ausreichender Therapie entwicklungsverzögert sein [1-3]. Diskutiert wird außerdem eine erhöhte Inzidenz psychiatrischer Auffälligkeiten, wie Depressionen, Zwangs- und Schlafstörungen [4]. Die klinischen Symptome verschwinden vollständig unter einer Therapie mit 2-4 mg/kg/d L-Dopa.

Die klinische Präsentation atypischer Formen der Dopa-responsiven Dystonie kann im Vergleich zum Segawa-Syndrom sehr heterogen sein. Hier ist Erkrankungsbeginn in jedem Lebensalter möglich. Häufig werden bei den Patienten dyskinetische oder dysplegische Zerebralpareesen [5] oder spastische Paraplegien diagnostiziert. Der L-Dopa-Response tritt oftmals erst nach deutlich höheren Dosen von L-Dopa (bis 10 mg/kg/d) und vielfach zeitverzögert (> 3 Monate Therapiedauer auf höchster Dosis) auf. Außerdem erscheint auch eine Kombinationstherapie mit Tetrahydrobiopterin (BH₄) oder 5-Hydroxytryptophan (5HTP) viel versprechend [3].

Bei dem überwiegenden Teil der Patienten wird die Dopa-responsive Dystonie durch eine Mutation auf einem Allel des GTP-Zyklohydrolasegen I (GCH1) auf Chromosom 14q22.1-q22.2 verursacht [1]. In der Folge kommt es zu einer reduzierten Aktivität der GTP-Zyklohydrolase (GTPCH E.C.3.5.4.16), die konsekutiv zu einem Mangel an Tetrahydrobiopterin, dem essentiellen Kofaktor für die Phenylalanin-, Tyrosin- und Tryptophanhydroxylase führt [6]. Der daraus resultierende Mangel an Dopamin und Serotonin verursacht die bei den Patienten zu beobachtende klinische Symptomatik.

Bei klinischem Verdacht auf eine DRD sollte eine Analyse der Neurotransmitter im Liquor erfolgen [7]. Eine reduzierte Konzentration von 5-Hydroxyindoleessigsäure (5HIAA) und Homovanillinsäure (HVA) in Kombination mit einer erniedrigten Konzentration von Neopterin und Biopterin im Liquor ist richtungsweisend. Zur weiteren Abklärung kann dann ein Phenylalaninbelastungstest durchgeführt werden. Sollte dieser ebenfalls pathologisch sein, sollte dann ein Therapieversuch mit L-Dopa/Carbidopa erfolgen.

Abschließend muss die Diagnose mittels molekulargenetischer Mutationsanalyse des GCH1-Gens oder spezifisch über die Bestimmung der GTPCH-Enzymaktivität gesichert werden.

Unter dem Oberbegriff der „Multiplen Epiphysären Dysplasie (MED)“ werden verschiedene angeborene Skelettdysplasien zusammengefasst. Den Erkrankungen zugrunde liegt eine Störung der enchondralen Ossifikation der Epiphysen. Überwiegend autosomal-dominant vererbt und durch verschiedene Mutationen hervorgerufen (vor allem *COMP*, *DTDST* [*SCL26A2*], *MATN3*), führt die Erkrankung zu einem relativ einheitlichen klinischen Bild, allerdings mit unterschiedlichem Schweregrad. Die betroffenen Patienten zeigen bei Geburt ein normales Gewicht und eine normale Länge. Nach einem asymptomatischen Intervall von bis zu 2. Lebensjahren kommt es nach alltäglichen Belastungen (Laufen, Spielen, Fahrradfahren ...) zu Schmerzen und einer Steifigkeit an verschiedenen Gelenken [8]. Obwohl theoretisch jedes Gelenk befallen sein kann, ist die Femurkopfepiphyse mit Abstand am häufigsten und am ausgeprägtesten betroffen. Meist wird die Diagnose im Kleinkindalter gestellt, da es bei einem Großteil der Patienten zu einem kontinuierlichen Abweichen des Längenwachstums bis unter die 3. Perzentile kommt. Einige Patienten zeigen zusätzlich eine muskuläre Hypotonie. In der Abklärung kann dann auch eine positive Familienanamnese hilfreich sein. Die Röntgenaufnahmen des betroffenen Gelenkes sind im frühen Stadium häufig noch unauffällig. Erst später kann eine verzögerte und unregelmäßige Ossifikation der Epiphyse auftreten [9]. Die Verdachtsdiagnose sollte molekulargenetisch gesichert werden. Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind der M. Perthes und die spondyloepiphysäre Dysplasie. Letztere kann ausgeschlossen werden, wenn keine Veränderungen an den Wirbelkörpern sichtbar sind. Die Unterscheidung zwischen M. Perthes und multipler epiphysärer Dysplasie ist aber nicht einfach. Grundsätzlich sollte der bilaterale Befall beider Femurköpfe an das Vorliegen einer epiphysären Dysplasie denken lassen. Je nach Schweregrad reicht die Langzeitprognose von einem langsamen, eher benignen Verlauf bis hin zu einem chronisch progredienten Verlauf, der zu einer schon im Alter von 30 Jahren beginnenden Koxarthrose führt. Der jeweilige Verlauf ist durch therapeutische Maßnahmen nicht wesentlich beeinflussbar, daher sollte eine „Übertherapie“ vermieden werden. Symptomatische (Schmerz-)Therapie und milde Physiotherapie stehen therapeutisch im Vordergrund.

Kasuistik

Der Patient wurde nach unauffälliger Schwangerschaft spontan in der 41. SSW als 3. Kind gesunder Eltern geboren. Das Geburtsgewicht lag bei 3310 g (50. Perzentile), die Geburtslänge bei 51 cm (50. Perzentile) und der Kopfumfang bei 36 cm (50. Perzentile). Die beiden älteren Geschwister sind gesund und auch die weitere Familienanamnese ist unauffällig.

Der Patient zeigte bis zum 13. Lebensmonat eine unauffällige frühkindliche Entwicklung. Kurz nach der U6 fiel den Eltern ein auffälliges Bewegungsmuster auf. Der Junge zeigte bei den ersten Gehversuchen an der Hand der Eltern ein breitbasiges „Gangbild“ mit einer reduzierten Beugung beider Beine. Die Bewegungen wirkten dabei hinkend, teils stolpernd und insgesamt kraftlos.

Während der ersten orthopädischen Abklärung im Alter von 13 Monaten ergaben die Sonographie der Hüftgelenke, aber auch die Röntgenbeckenübersicht (s. Abb. 1) sowie eine kernspintomographische Untersuchung der Hüftgelenke einen Normalbefund.

Die Gangstörung war im Verlauf progredient und zunehmend schmerzhaft imponierend. Die oberen Extremitäten waren davon nicht betroffen, die Feinmotorik altersentsprechend. Auch die kognitiv-mentale Entwicklung war normal.

Aufgrund der Progredienz des Befundes erfolgte im Alter von 3 Jahren eine erneute Evaluation. Die Labordiagnostik ergab Normalwerte für CK, Rheumafaktor, Borrelienserologie, Antistreptolysintiter, Aminosäuren, Antinukleäre (ANA) und Anti-Neutrophile cytoplasmatische (ANCA) Antikörper, organische Säuren, Acylcarnitinprofil, überlangkettige Fettsäuren, Ammoniak, Laktat. Die Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus rechts war unauffällig. In der kranialen Kernspintomographie wurde der Verdacht auf eine verzögerte Myelinisierung im dorsalen Marklager gestellt. Retrospektiv wurde dieser Befund aber als Normvariante gewertet.

Da die klinischen Auffälligkeiten belastungsabhängig waren und sich eine deutliche Besserung nach Ruhepausen zeigte, wurde bei der Verdachtsdiagnose einer L-Dopa-responsiven Dystonie eine Bestimmung der Neurotransmitter durchgeführt. Diese ergab eine isoliert verminderte 5-Hydroxyindoleessigsäure (5HIAA) bei normaler Homovanillinsäure (HVA). Pterine wurde zu diesem Zeitpunkt nicht bestimmt, daher konnte eine Neurotransmitterstörung nicht abschließend ausgeschlossen werden. Die Kontrollpunktion (s. Tab. 1) war bis auf eine isolierte,

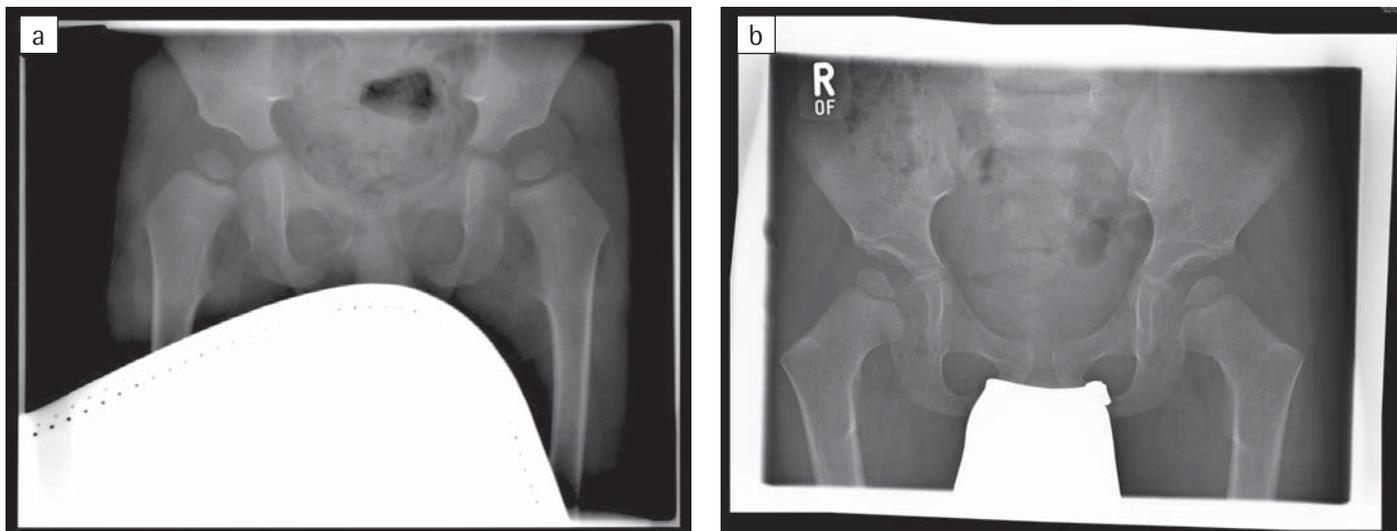


Abb. 1: Röntgenübersichtsaufnahmen im Alter von 13 Monaten. (a): Normalbefund und von 4 ⁸/₁₂ Jahren Monaten. (b): Die proximalen Femurepiphysen zeigen jeweils einen atypisch konfigurierten und zu kleinen Knochenkern. Gleiche Veränderungen finden sich an den Epiphysen des Kniegelenkes und der Hand. Beurteilung: Befund wie bei einer Multiplen Epiphysären Dysplasie

am ehesten probenbedingt verminderte Tetrahydrobiopterin-Konzentration unauffällig. Auch die Phenylalaninbelastung war unauffällig. Trotzdem wurde aufgrund der auffälligen belastungsabhängigen Symptomatik ein Therapieversuch mit L-Dopa in einer Dosis bis maximal 3,3 mg/kg/d begonnen. Ein nachhaltiger Therapieerfolg wurde im Verlauf aber nicht beobachtet.

Im Alter von 4 ⁸/₁₂ Jahren erfolgte erstmals die Vorstellung in unserer Klinik zur erneuten Evaluation. Mittels Bestimmung der GTPCH-Enzymaktivität, welche einen Normalbefund ergab, wurde die Verdachtsdiagnose DRD abschließend ausgeschlossen. Die Therapie mit L-Dopa wurde beendet.

Besonders auffällig zu diesem Zeitpunkt war der zunehmende Kleinwuchs mit perzentilenschneidender Entwicklung der Körpergröße von P50 im Alter von zwei Jahren auf < P10 zum Untersuchungszeitpunkt (s. Abb. 2). Das Körpergewicht war gleichbleibend auf P50. Die klinische Untersuchung ergab jetzt eine vor allem im Hüftgelenk eingeschränkte Beweglichkeit,

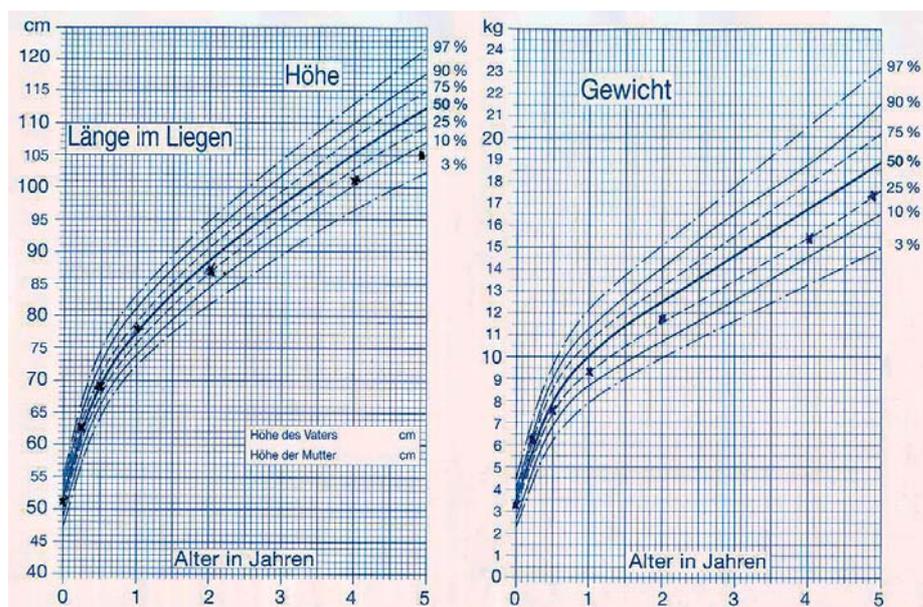


Abb. 2: Perzentilenkurven für Länge und Gewicht mit deutlich perzentilenschneidendem Längenwachstum

sodass eine erneute Beckenübersichtsaufnahme durchgeführt wurde. Diese zeigte im Bereich der proximalen Femurepiphysen einen atypisch konfigurierten, zu kleinen Knochenkern. Ähnliche Veränderungen konnten radiologisch an den Epiphysen des Kniegelenkes und der Hand gesehen werden. Der Befund war daher

	5-HIAA	HVA	BH4	Neopterin
LP 1	145 (↓)	412	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt
	[Norm 155–359 nmol/l]	[Norm 364–870 nmol/l]		
LP 2	181	431	<2 (↓)	8
	[Norm 135–362 nmol/l]	[Norm 313–824 nmol/l]	[Norm 20–61 nmol/l]	[Norm 5–53 nmol/l]

Tab. 1: Ergebnisse der Neurotransmitter- und Pterindiagnostik im Liquor. Die erste Lumbalpunktion (LP) konnte aufgrund fehlender Pterine nicht abschließend beurteilt werden, die zweite LP ergab einen Normalbefund. Damit kein Hinweis auf eine L-Dopa-responsive Dystonie

mit einer multiplen epiphysären Dysplasie (MED) vereinbar. Die Diagnose wurde molekulargenetisch durch den Nachweis einer heterozygoten Mutation in Exon 13 des *COMP*-Gens (c.1417_1419dupGAC) (Labor Dr. Elles, Department of Medical Genetics, Manchester) gesichert.

Diskussion

Gangstörungen sind ein häufiges Symptom im Kindes- und Jugendalter. Die Ursachen sind heterogen und die differentialdiagnostische Abklärung ist häufig eine Herausforderung. Als Differentialdiagnosen in Frage kommen neben traumatischen, infektiösen, (para-)neoplastischen Erkrankungen vor allem neuromuskuläre oder zentrale Störungen. Der erste Schritt der weiteren Abklärung besteht in der klinisch-neurologischen Untersuchung. Anhand des geschilderten klinischen Falls soll die Bedeutung der Multiplen Epiphysären Dysplasie als Differentialdiagnose zur L-Dopa-responsiven Dystonie (DRD) diskutiert werden.

Die Verdachtsdiagnose L-Dopa-responsive Dystonie ergab sich bei unserem Patienten vor allem aufgrund der Belastungsabhängigkeit sowie der tageszeitlichen Fluktuation der Symptome. Die DRD beginnt im Kindesalter zwar typischerweise mit einer Gangstörung, bei unserem Patienten ungewöhnlich war aber der frühe Beginn der Symptomatik. Im klassischen Verlauf manifestiert sich die DRD meist erst ab dem 3-4 Lebensjahr. Ebenfalls nicht zu dieser Verdachtsdiagnose passend war die beeinträchtigte Gelenkfunktion im Hüft- und Kniegelenk, die zu einer vorwiegend schmerzbedingten Schonhaltung führte. Eine Haltungs- oder Aktionsdystonie, die bei der DRD die Ursache der Gangstörung ist, wurde bei diesem Patienten nicht beobachtet. Zusätzliche parkinsonoide Störungen wie Tremor, Bradykinesie oder Akinesie traten ebenfalls nicht auf.

Bei Verdacht auf eine DRD oder eine andere Neurotransmitterstörung sollte zunächst eine standardisierte Lumbalpunktion mit Bestimmung der biogenen Amine und Pterine im Liquor erfolgen. Nur durch die kombinierte Untersuchung der biogenen Amine und der Pterine lassen sich sekundäre Veränderungen (z. B. infolge einer Blutkontamination oder nicht adäquater Probenbehandlung) von primären Störungen der Neurotransmitter differenzieren (s. Tab. 1). Sollte sich ein auffälliger Befund ergeben, kann zur weiteren Abklärung der Verdachtsdiagnose DRD die Phenylalaninbelastung erfolgen. Bei oben beschriebenem Patienten ergaben die Neurotransmitter und

Pterine sowie die Phenylalaninbelastung unauffällige Befunde. Trotzdem wurde aufgrund der klinischen Präsentation und der fluktuierenden, tageszeitabhängigen Beschwerden ein Therapieversuch mit L-Dopa begonnen.

Bei dem Verdacht auf ein klassisches Segawa-Syndrom sollte ein Therapieversuch mit L-Dopa/Carbidopa in einer niedrigen Startdosis von 0,5mg/kg/d begonnen werden. Die Dosis sollte abhängig sein vom klinischen Ansprechen und nur langsam gesteigert werden. Die Patienten mit einem klassischen Segawa-Syndrom sprechen in der Regel unmittelbar, d.h. innerhalb weniger Tage, auf einen Therapieversuch an.

Sollte, wie bei unserem Patienten, vor allem von einer atypischen Verlaufsform der L-Dopa-responsiven Dystonie ausgegangen werden, kann mit 1 mg/kg/d L-Dopa/Carbidopa begonnen werden. Die Therapie sollte hier bis zu einer adäquaten Dosis von bis zu 5-8 mg/kg/d gesteigert werden. Empfehlenswert ist eine Gesamtdauer des L-Dopa-Therapieversuchs von mindestens 3-4 Monaten. Beim oben beschriebenen Patienten berichteten die Eltern nach Behandlungsbeginn über eine abendliche Besserung der Beschwerden, was zunächst als positives Therapieansprechen interpretiert wurde. Eine nachhaltige klinische Besserung konnte jedoch nicht erreicht werden.

In den Fällen mit nur unzureichender klinischer Besserung ist es sinnvoll, die Verdachtsdiagnose L-Dopa-responsive Dystonie durch die Bestimmung der Enzymaktivität der GTP-Zyklohydrolase oder durch die molekulargenetische Untersuchung des *GCH1*-Gens definitiv auszuschließen. Wie bei unserem Patienten kann bei fehlendem Ansprechen und nach einem Normalbefund der GTPCH-Aktivität die L-Dopa-Therapie beendet werden.

Parallel dazu muss eine erneute diagnostische Evaluation erfolgen. In manchen Fällen kann die positive Familienanamnese für Bewegungs- oder Gangauffälligkeiten zusätzlich hilfreich sein. Bei dem Patientenbeispiel war die Familienanamnese blande. Auffällig war aber das progrediente, perzentilenschneidende Längenwachstum nach normalen Geburtsmaßen in Kombination mit der belastungsabhängigen, schmerzbedingten Gelenksteifigkeit.

Bei der Kombination eines Kleinwuchses mit einer schmerzhaften Schonhaltung sollte auch an eine angeborene Skelettdysplasie gedacht werden. Passend zu dieser Diagnose war die mentale Entwicklung des Patienten normal. Die radiologische Untersuchung kann dann wegweisend sein. Gegebenenfalls sollte bei

progredientem klinischen Verlauf eine bereits vorhandene Röntgenaufnahme wiederholt werden, da gerade bei der multiplen epiphysären Dysplasie die radiologischen Veränderungen erst im Verlauf der Erkrankung auftreten können (s. Abb. 1). Bei der Beurteilung der radiologischen Aufnahme kann der Austausch mit den Experten des Europäischen Skelettdysplasie-Netzwerks (European Skeletal Dysplasia Network; www.esdn.org) hilfreich sein. Die Diagnose wird molekulargenetisch gesichert. Es sollte eine humangenetische Beratung der Eltern und des Patienten erfolgen.

Die therapeutischen Möglichkeiten sind bei der multiplen epiphysären Dysplasie eingeschränkt. Eine symptomatische Besserung kann mit einer Schmerztherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika erreicht werden, allerdings besteht dabei die Gefahr der Gelenküberlastung im schmerzfreien Intervall. Unterstützend im Gelenkerhalt kann eine vorsichtige Physiotherapie sein. Grundsätzlich sollen aber vor allem repetitive, gelenkbelastende Bewegungen oder Sportarten vermieden werden. Je nach Verlauf führen rezidivierende Osteoarthritiden bereits im frühen Erwachsenenalter zu einer orthopädischen Korrektur oder zu einem Gelenkersatz.

Schlussfolgerung

Bewegungsstörungen, insbesondere Gangauffälligkeiten sind im Kindesalter häufig. Neben der L-Dopa-responsiven Dystonie geht auch die Multiple Epiphysäre Dysplasie mit schmerzhaften, belastungsabhängigen Gangauffälligkeiten einher. Sie sollte daher vor allem bei perzentilenschneidendem Längenwachstum als Differentialdiagnose mit bedacht und radiologisch abgeklärt werden.

Literatur

1. Segawa M (2000) Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 22 Suppl 1: 65-80
2. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F et al. (1976) Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14: 215-233
3. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N (2003) Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 54 Suppl 6: 32-45
4. Van Hove JI, Steyaert J, Matthijs G et al. (2006) Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 18-23

5. Neville B (2007) Congenital DOPA-responsive disorders: a diagnostic and therapeutic challenge to the cerebral palsies? *Dev Med Child Neurol* 49: 85
6. Blau Nd, Blaskovics M, Gibson Km (2005) Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2 nd. ed.
7. Assmann B, Surtees R, Hoffmann GF (2003) Approach to the diagnosis of neurotransmitter diseases exemplified by the differential diagnosis of childhood-onset dystonia. *Ann Neurol* 54 Suppl 6: S18-24
8. Unger, S (2008) Multiple epiphyseal dysplasia: clinical and radiographic features, differential diagnosis and molecular basis *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Vol. 22, No. 1, pp. 19-32
9. Lachmann, RS (2005) MED, COMP, multilayered and NEIN: an overview of multiple epiphyseal dysplasia *Pediatr Radiol* 35, pp. 116-123

Dr. med. Thomas Opladen
Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin Heidelberg
Stoffwechszentrum
Im Neuenheimer Feld 430
D-69120 Heidelberg, Germany
eMail: thomas.opladen@med.uni-
heidelberg.de

Verbände

19. Neuropädiatrie Seminar „Der ungelöste Fall“ Hannover, 19./20. November 2010

Beginn: Freitag, 12.30 Uhr (get-to-gether: 11.30 Uhr) Ende: Samstag, ca. 16.00 Uhr
Ort: Hörsaal P (Zahnklinik) der Mediz. Hochschule, 30625 Hannover, Carl-Neuberg Str. 1



Kopflandschaft, Herbert Press 1988

Liebe Frau Kollegin, lieber Herr Kollege, auch in diesem Jahr laden wir Sie wieder herzlich ein zum „Ungelösten Fall“ nach Hannover.

Elf Kinder mit unklaren neurologischen Krankheitsbildern werden den „Experten“ des Seminars persönlich vorgestellt und von diesen untersucht und differenzialdiagnostisch im Dialog mit dem Auditorium erörtert.

Als Experten konnten wir in diesem Jahr folgende Kolleginnen und Kollegen gewinnen: Herr PD Dr. Bast/Kehl-Kork, Herr Prof. Boltshauser/Zürich, Herr Prof. Brockmann/Göttingen, Frau Prof. Gillissen-Kaesbach/Lübeck, Frau Prof. Klein/Lübeck, Herr Prof. Korinthenberg/Freiburg, Herr Prof. Müller-Felber, Frau Prof. Plecko/Graz, Herr Dr. Seeger/Wiesbaden, Herr Prof. Straub/New Castle upon Tyne, Herr Dr. Willemsen/Nijmegen, Frau PD

Dr. Wolf/Amsterdam. Die neuroradiologische Befundung wird dankenswerterweise wieder von Frau Dr. Bültmann, Frau PD Dr. Ding und Herrn Prof. Lanfermann/Neuroradiologie der MHH übernommen.

Wir laden Sie herzlich ein zur Teilnahme am „Ungelösten Fall“, sei es als Diskutant im Auditorium oder mit Vorstellung eines Ihrer Patienten mit unklarem neurologischen Krankheitsbild. Für die Auswahl der Patienten benötigen wir folgende Unterlagen:

1. Aktuelle und ggf. frühere Videoaufnahme von dem Patienten; in der aktuellen Aufnahme sollten die wichtigsten Befunde der neurologischen Untersuchung gut erkennbar sein.
2. Die wichtigsten Epikrisen oder – noch besser – eine Zusammenfassung der wichtigsten Details über den Patienten (Entwicklung, klinischer Befund, Befunde der paraklinischen Diagnostik) – vorzugsweise in elektronischer Form!
3. Aktuelle und ggf. frühere MRT-Aufnahmen (wenn möglich auf CD)

Voraussetzung für die Auswahl der Patienten ist deren persönliche Vorstellung im Rahmen des Seminars. Sofern gewünscht, wird die Unterkunft des Patienten und seiner Familie von uns organisiert und bezahlt. Ebenso bitten wir Sie um Angabe, in welcher Höhe Reisekosten für die Familie entstehen würden, so dass wir einen möglichen Zuschuss von unserer Seite kalkulieren können.

Für die Auswahl der Patienten benötigen wir die Unterlagen bis zum 1. Juli 2010 mit Einsendung an Herrn Prof. Christen (Kinderkrankenhaus auf der Bult, Janusz-Korczak-Allee 12, 30173 Hannover, FON: 0511/8115-3320, FAX: 0511/8115-3325, eMail: Christen@HKA.de).

Aber auch ohne Patientenvorstellung sind Sie herzlich nach Hannover zum „Ungelösten Fall“ eingeladen. Das Seminar lebt bekanntlich nicht nur von den Fallvorstellungen und den Beiträgen der Experten, sondern nicht minder von der lebhaften Diskussion, die in der Vergangenheit maßgeblich von den Teilnehmern des Seminars geprägt wurde.

Anmeldung:

Seebode.Martina@mh-hannover.de

Teilnahmegebühr:

125,- Euro (für Teilnehmer mit Patientenvorstellung kostenfrei)

Bankverbindung:

Hannoversche Kinderheilstätte, Postbank, BLZ 250 100 30, Kontonummer: 93 69 309, Verwendungszweck: „Der ungelöste Fall 2010“

Fortbildungspunkte sind bei der Landesärztekammer Niedersachsen beantragt.

Wir freuen uns darauf, Sie in Hannover zum „Ungelösten Fall“ begrüßen zu können.

Prof. Dr. med. H.-J. Christen
Kinderkrankenhaus auf der Bult
Hannover

Dr. med. H. Hartmann
Kinderklinik der Med. Hochschule
Hannover

Prof. Dr. med. U. Stephani
Universitäts-Kinderklinik Kiel

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis



sichern sie sich jetzt

ALLE AUSGABEN IM ABONNEMENT !

Hiermit bestelle ich ab _____ ein Jahresabonnement zum Preis von € 46,- zzgl. € 3,00 Versandkosten (Ausland € 6,50), 4 Ausgaben jährlich, kündbar 6 Wochen zum Jahresende.

Name, Vorname _____

Klinik, Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Datum _____ Unterschrift _____

BESTELLUNG BITTE EINSENDEN AN:

SCHMIDT RÖMHILD

Mengstr. 16 · 23552 Lübeck
 Telefon: (04 51) 70 31-267
 Telefax: (04 51) 70 31-281

vertrieb@schmidt-roemhild.com · www.schmidt-roemhild.de

Einladung zur 36. Jahrestagung Gesellschaft für Neuropädiatrie 22.-25. September 2010 NEUROWOCHE 2010

Liebe Kolleginnen und Kollegen, sehr geehrte Gäste, im Namen der Gesellschaft für Neuropädiatrie möchte ich Sie sehr herzlich zu unserer 36. Jahrestagung mit Fortbildungsakademie einladen, die vom 22.-25. September 2010 im Kongresszentrum Rosengarten in Mannheim stattfinden wird.

Die Jahrestagung findet zum 2. Mal im Rahmen einer Neurowoche statt. Der gemeinsame Teil der fünf Fachgesellschaften ist diesmal noch umfangreicher als beim ersten Mal und ruft damit ganz ausdrücklich zum interdisziplinären Austausch auf.



Für unser Programm haben wir folgende Themen gewählt:

- Die kognitive Entwicklung Frühgeborener Probleme in diesem Bereich treten bei der Nachsorge dieser Kinder immer mehr in den Vordergrund. Das Verständnis hierfür ist essenzielle Voraussetzung für eine spezifische Diagnostik sowie die Einleitung von Therapie und Fördermaßnahmen.
- Die Evidenzbasis der Physiotherapie ist ein viel diskutiertes, mit gewissen Zweifeln besetztes Thema - für uns insbesondere dann relevant, wenn wir im sozialpädiatrischen oder rehabilitativen Bereich aktiv sind.
- Die Diagnostik und Behandlung der Neurofibromatose Typ 1 hat sich in den letzten Jahren weiter entwickelt. Zusammen mit der Neurologie und Neurochirurgie wollen wir neue Möglichkeiten aufzeigen.
- Immer mehr Erkrankungen werden als Ionenkanal-Erkrankungen identifiziert. Ein Überblick dazu ist für Neuropädiater relevant, da auch therapeutische Entscheidungen davon abhängig sind.

Der Peter-Emil-Becker-Preis 2010 wird an Frau Prof. Marjo van der Knaap für ihre bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der Leukodystrophien verliehen. Ihr ist die klinische und neuro-radiologische Charakterisierung sowie die molekulargenetische Klärung mehrerer Erkrankungen aus diesem Formenkreis zu verdanken.

Nachdem die Videositzungen mit Fallbeispielen in den letzten Jahren so großen Anklang gefunden haben, wollen wir diese kleine Tradition weiterführen und hoffen auf illustrative Beiträge. Im Update-Modul der Fortbildungsakademie wollen wir den Stellenwert der MRT bei akuten neurologischen Erkrankungen beleuchten; es stellt eine Ergänzung zum Basismodul 'neuropädiatrische Notfälle und Intensivmedizin' dar.

Unser Programm wird sich ins 'Konzert der Neurowoche' einfügen. Die zentralen, fachübergreifenden, gemeinsamen Vormittags-Veranstaltungen ermöglichen es uns, über die Grenzen der Neuropädiatrie hinauszusehen. Wir freuen uns sehr auf einen intensiven Austausch und fruchtbare Diskussionen mit unseren Nachbardisziplinen. Das dichte und breite Programmangebot der Neurowoche erlaubt es in einmaliger Form, einen Überblick über aktuelle Aspekte der klinischen Neurowissenschaften zu erhalten.

Wir hoffen, Ihr Interesse und Engagement ansprechen zu können und freuen uns, Sie in Mannheim begrüßen zu dürfen.
Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann, Tagungspräsidentin

Kongressorganisation und Anmeldung:

www.neurowoche2010.de
 www.congredx/neurowoche 2010

7. Fortbildungsakademie der GNP im Rahmen der NEUROWOCHE Mannheim, 24./25.09.2010

Freitag, 24. September 2010

- Basismodul 1**
Klinische Untersuchung
Vorsitz: M. Steinlin, Bern (CH)
F. Heinen, München
- 09:30 Neurologische
Lokalisationsdiagnostik
(MMC, periphere Nervenläsionen,
Plexusparese, Hirnnervenausfälle)
A. Capone, Aarau (CH)
- 10:15 Klinische neuromuskuläre
Untersuchung
J. Kirschner, Freiburg
- 11:00 Neuroorthopädische Untersuchung
B. Knecht, Affoltern/Albis (CH)
- Basismodul 2**
Vom Symptom zur Diagnose
Vorsitz: E. Boltshauser, Zürich (CH)
H.-J. Christen, Hannover
- 09:30 Vom Blick zur Diagnose
E. Boltshauser, Zürich (CH)
- 10:15 Haut und ZNS
G. Kurlemann, Münster
- 11:00 Symptom: Gangstörung
H. Hartmann, Hannover

Samstag, 25. September 2010

- 08:30 – 11:00 **Basismodul 2**
Vom Symptom zur Diagnose
Wiederholung des Kurses
vom 24.09.10
- Basismodul 3**
**Neuropädiatrische Notfälle
und Intensivmedizin**
Vorsitz: M. Kieslich, Frankfurt
W. Müller-Felber, München
- 08:30 Das komatöse Kind: neurologische
Untersuchung und diagnostische
Abklärung
B. Plecko, Graz (A)
- 09:15 Durchführung der Hirntoddiagnostik
im Kindesalter
M. Kieslich, Frankfurt/M.
- 10:00 Neuropädiatrischer Notfall
H.-J. Christen, Hannover
- 11:30 – 14:00 **Basismodul 1**
Klinische Untersuchung
Wiederholung des Kurses
vom 24.09.10
- Update-Modul**
**Stellenwert der MRT bei akuten
neurologischen Erkrankungen**
Vorsitz: I. Krägeloh-Mann, Tübingen
- 11:30 Methodik: Welche Sequenz bei
welcher Fragestellung?
M. Wilke, Tübingen
- 12:10 Schütteltrauma und
Differentialdiagnose
T. Nägele, Tübingen
- 12:50 MRT bei entzündlichen
ZNS-Erkrankungen
P. Huppke, Göttingen
- 13:30 MRT bei epileptischen Anfällen
und Status epilepticus
M. Staudt, Vogtareuth

Eröffnung des Kinderpalliativzentrums in Datteln am 21. April 2010

Förderer, Sponsoren, Freunde, Familien und Mitarbeiter: Alle kamen zur Eröffnung des Kinderpalliativzentrums Datteln, des ersten in Deutschland. „Das ist ein guter Tag für NRW“, freute sich der Minister für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes NRW, Karl-Josef Laumann MdL, in seiner Ansprache. Und ja, es war ein guter Tag vor allem für betroffene Kinder, Jugendliche, junge Erwachsene und deren Familien – ein guter Tag für die Kinderpalliativmedizin.

Den Anfang der Eröffnungsfeier des Kinderpalliativzentrums machte der Münsteraner Bischof Dr. Felix Genn mit einem Gottesdienst. Genn löste in seiner Predigt den scheinbaren Widerspruch zwischen einer Feier und der Eröffnung einer Kinderpalliativstation auf: Die Zunahme an Lebensqualität durch die Arbeit der Kinderpalliativstation und die bewusste Reflektion eigener, Trost spendender Hoffnungsbilder erlauben es, die Eröffnung einer Kinderpalliativstation zu feiern. Während des anschließenden Festaktes auf dem Klinikgelände standen „Lichtblicke“ im Mittelpunkt, die die Förderer des Zentrums dem Projekt mit auf den Weg gaben. „Lichtblicke“, so heißt die Station, auf der lebensbedrohlich erkrankte Kinder ab Ende Mai behandelt werden können.

Hoffnung und Zuversicht wünschten die Förderer, „viele Sonnenstrahlen, damit du es immer warm um dich hast“, die Kinder der benachbarten Lohschule. Die Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln sei ein besonderes Krankenhaus, sprach Laumann sichtlich bewegt, ein Leuchtturmprojekt auch über die Landesgrenzen hinaus. Und der Beweis dafür, dass sich hohe Fachkompetenz und menschlicher Umgang mit Patienten, Eltern und Mitar-



beitern sowie soziales Engagement nicht ausschließen.

Nach der Feier konnten sich die rund 550 Besucher selbst ein Bild von dem machen, was in den letzten Jahren an der Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln - Universität Witten/Herdecke entstand: Ein Zentrum, gebaut für die Behandlung von Kindern, die an lebenslimitierenden Krankheiten leiden und deren Familien.

Dafür, dass diese Kinder und ihre Familien die wertvolle verbleibende Zeit so intensiv wie möglich miteinander verbringen können, macht sich das Palliative Care Team für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene stark. Die interdisziplinäre Therapie gilt nicht nur den betroffenen Kindern, sondern berücksichtigt die Situation der ganzen Familie: Gesprächsangebote mit Psychologen, spirituelle Begleitung durch einen Seelsorger, Kunst- und Musiktherapie können Eltern und Geschwister der erkrankten Kinder in dieser

schwierigen Situation eine Unterstützung bieten. Deshalb stehen neben den acht Patientenzimmern in der ersten Etage des Zentrums fünf Elternappartements zur Verfügung, in denen die Familien während der Zeit der Behandlung ihres Kindes wohnen können und in den Behandlungsprozess integriert werden.

Die Station „Lichtblicke“ selbst besteht aus acht Einzelzimmern, von denen eins bei Bedarf zum Doppelzimmer erweitert werden kann. Hier steht, neben der Möglichkeit einer palliativmedizinischen High-Tech-Medizin, das Sich-Aufgehobenfühlen ganz oben auf der Liste der Prioritäten: Trotz einer medizinischen Ausstattung, die sich auf dem technischen Niveau einer Intensivstation bewegt, haben die Zimmer nichts von der üblichen „sterilen“ Krankenhausatmosphäre. Warme Farben dominieren, Holzmöbel bestimmen die Optik der Zimmer. Etwas abseits der Patientenzimmer liegen die

Behandlungsräume. Nur hier werden medizinisch-pflegerische Interventionen durchgeführt, so schmerzarm, wie es eben geht. Die Zimmer der Patienten jeden Alters – vom Neugeborenen bis zum jungen Erwachsenen – sind ein geschützter Bereich: Hier werden keine schmerzhaften medizinisch-pflegerischen Maßnahmen durchgeführt. Trotzdem ist alles da, was für eine optimale pädiatrische Palliativversorgung benötigt wird: eine Isoliereinheit für immunsupprimierte oder infektiöse Patienten, ein Deckenliftersystem für Patienten und deren Beatmungsgeräte, Sauerstoff- und Druckluftanschlüsse, bedarfsgerechte Überwachungssysteme in jedem Zimmer.

Und dann gibt es da noch die Technik, die nicht zur Medizin gehört, aber bereits Kinder und Jugendliche begeistert: Jedes Zimmer ist mit Laptops inklusive Webcam und WLAN ausgestattet. Wer auf der Station „Lichtblicke“ liegt, ist nicht ausgeschlossen, wer

mag, kann mailen, chatten, videotelefonieren oder Freunde und Verwandte zu Hause einfach auf dem Bildschirm sehen.

Für die farbliche Gestaltung des gesamten Zentrums wurde die Herdecker Künstlerin Andrea Behn engagiert, die neben so genannten „Farbduschen“, die die Flure in freundliches Farblicht tauchen, auch bei der Farbgestaltung und Einrichtung des Hauses beriet. Große Fenster, holzgerahmte Glastüren in jedem Patientenzimmer, eine Ausrichtung der Krankenzimmer nach Süden und helle Farben garantieren, dass die Kinderpalliativstation lichtdurchflutet ist. Eine ausgeklügelte Verschattungsanlage trägt Sorge, dass die kranken Kinder genau die Sonneneinstrahlung in ihrem Zimmer oder auf ihrer Terrasse einstellen können, die sie wünschen.

Jedes der Zimmer hat einen eigenen Zugang zum dem Palliativzentrum zugehörigen Sinnesgarten. Die Flügeltüren zur Terrasse sind breit – so breit, dass auch bettlägerige Kinder mitsamt allem erforderlichem Equipment nach draußen gefahren werden können, um im Garten unter freiem Himmel zu sein. Es geht um die Bedürfnisse des kranken Kindes in Datteln, darum, das Leben mit allen Sinnen erfahren zu können. Wer dazu Unterstützung benötigt, der bekommt sie.

Der Entspannung – der häufig an Muskelpastik leidenden Patienten – dient auch der Snoozelraum. Hier stehen Wippen zur Verfügung, ein Wasserbett mit sanfter Musik, deren Bässe durch Vibration über das Wasserbett auch für gehörlose Patienten spürbar wird, Lichtspiele, aber auch die Möglichkeit, alles zu verdunkeln, um sich zurück zu ziehen. Wer aufgrund seiner Krankheit den Snoozelraum nicht aufsuchen kann, zu dem kann bei Bedarf eine mobile Snoozel-einheit ins Zimmer gebracht werden. Auch zu sehen gibt es etwas: Im Eingangsbereich des Kinderpalliativzentrums steht ein großes Aquarium. Kinder,

die sich nicht mehr bewegen, aber schauen können, können hier eine ganze Unterwasserwelt für sich entdecken.

Für die Familien, die die kranken Kinder begleiten, steht die erste Etage zur Verfügung. Neben den fünf Appartements für die Familien gibt es eine Gemeinschaftsküche, in der sich die Angehörigen treffen können, sich austauschen, erzählen. Für die Geschwister wurde ein Spielzimmer eingerichtet mit dicken Matten zum Toben und einem Kicker, an dem Turniere ausgetragen werden können.

Das „Datteler Modell“ soll Schule machen – deswegen liegen im neuen Kinderpalliativzentrum eigene Räume für die multiprofessionelle Aus- und Weiterbildung von pädiatrischen Palliativversorgern. Schon lange richtet das Vodafone-Stiftungsinstitut mit dem angegliederten Lehrstuhl für Kinderschmerztherapie und Pädiatrische Palliativmedizin Seminare und Kongresse aus – nun können alle Kompetenzen erstmals an einem Ort gebündelt werden.

Ein guter Tag. Nicht nur für NRW.

Der Bau des Kinderpalliativzentrums wird maßgeblich gefördert durch die Stiftung Wohlfahrtspflege NRW, die Deutsche Krebshilfe e.V., die Vodafone Stiftung Deutschland, die Stiftung RTL, SEB, die Kämpgen Stiftung, Aktion Lichtblicke, die Association Femmes d'Europe, E.ON Fernwärme, Gelsenwasser, die Stiftung Leben Jetzt und die Bürgerinnen und Bürger der Stadt Datteln sowie der umliegenden Städte und Gemeinden.

Prof. Dr. Boris Zernikow
Chefarzt
Vodafone Stiftungsinstitut
für Kinderschmerztherapie
und Pädiatrische Palliativ-
medizin
eMail : b.zernikow@kinder-
klinik-datteln.de

FLIP & FLAP

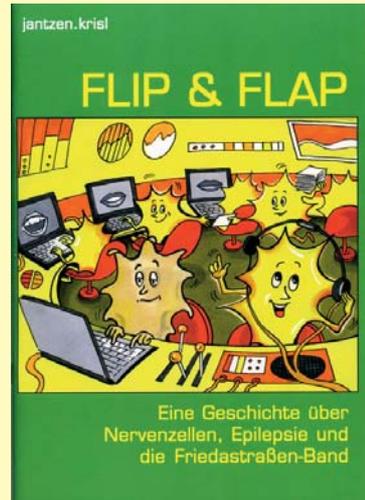
Eine Geschichte über Nervenzellen, Epilepsie und die Friedastraßen-Band

von Sabine Jantzen und Tina Krisl, mit Bildern von Christiane Kafemann
2. überarb. Aufl. 2007, 84 Seiten, Erzählung mit vielen farbigen Comics, Format DIN A4, geheftet, ISBN 978-3-7950-7045-8, € 14,80

Bereits in der 2. Auflage im Verlag Schmidt-Römhild erschienen: „Flip & Flap“ – ein Buch für Kinder und Jugendliche zum Thema Epilepsie. Die Diplom-Psychologinnen **Sabine Jantzen und Tina Krisl** entwickelten

„Flip & Flap“ im Rahmen eines gleichnamigen Schulungsprogramms für epilepsiekranke Kinder, Jugendliche und deren Eltern an der Lübecker Klinik für Kinder- und Jugendmedizin. Die Comic-Zeichnungen stammen von Christiane Kafemann. Diese Erzählung führt in die Welt der Nervenzellen Flip und Flap und ihrer Kollegen, die in der Kommandozone des Körpers rund um die Uhr ganze Arbeit leisten. Die Flaps jedoch sind manchmal unkonzentriert, und so kommt es zu Fehlern in der Informationsübertragung – zu einem Anfall.

Eine wichtige Lektüre für betroffene Kinder ab 7 Jahren, Jugendliche und deren Eltern, für Schulklassen und für alle Kinder, die mehr über Epilepsie erfahren wollen.



Bestellung

Hiermit bestellen wir Expl. „**Flip & Flap. Eine Geschichte über Nervenzellen, Epilepsie und die Friedastraßen-Band**“ á € 14,80 zzgl. Versand.

Lieferungs- und Rechnungsanschrift:	
Vorname, Name	
Firma oder Behörde	
Straße, Hausnummer	
PLZ, Ort	
Datum	Unterschrift

Bestellungen an:

Verlag Schmidt-Römhild
Vertrieb
Mengstr. 16
23552 Lübeck

Tel. 0451/70 31 – 267
Fax 0451/70 31 – 281
E-Mail: vertrieb@schmidt-roemhild.com
Internet: www.schmidt-roemhild.de



DEUTSCHLANDS ÄLTESTES
VERLAGS-UND DRUCKHAUS
SEIT 1579

Kongresse

17.–22.07.2010

Neapel, Italien

XII. International Congress on Neuromuscular DiseasesInformation: www.icnmd2010naples.org

12.–16.09.2010

Tübingen

14th International Conference on ICP and Brain MonitoringInformation: www.icp2010.eu

16.–19.09.2010

Potsdam-Babelsberg

106. Jahrestagung der DGKJInformation: mradke@klinikumebv.de; www.dgkj2010.de

21.–24.09.2010

Portorose, Slovenia

15th International Congress of Child Neurologists of MediterraneanInformation: mvelickovic@guest.arnes.si

21.–25.09.2010

Mannheim

36. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie mit Fortbildungsakademie im Rahmen der NEUROWO-CHE 2010Information: www.neuropaediatrie.com

25.–28.09.2010

Genf/Schweiz

14th Congress of the European Federation of Neurological SocietiesInformation: www.efns.org/14th-EFNS-Congress-Geneva-2010

29.09.–01.10.2010

Erlangen

International Conference on Genetics and Neurobiology of Mental RetardationInformation: www.german-mrnet.de

30.09.–02.10.2010

Regensburg

Muskeldystrophie Duchenne: Fortbildungsseminar mit Prof. Dr. A. FerariInformation: info@kinderzentrum-regensburg.de

01.–02.10.2010

Leuven/Belgien

2nd European Research Conference on Paediatric NeurologyInformation: www.epns.info

06.–09.10.2010

Mannheim

Deutscher SchmerzkongressInformation: www.schmerzkongress2010.de

07.–09.10.2010

Köln

Jahrestagung der DGNR (Neuroradiologie)Information: www.neurorad.de

13.–16.10.2010

Ljubljana, Slovenia

8th International Congress on Cerebral PalsyInformation: www.cpljubljana2010.eu/cerebral-palsy-congress

14.–16.10.2010

Kumamoto, Japan

Annual Conference of the World Muscle Society (WMS)Information: www.worldmusclesociety.org

28.–31.10.2010

Nizza/Frankreich

2nd European Headache and Migraine Trust International Congress (EHMTIC)Information: www2.kenes.com

19.–20.11.2010

Hannover

19. Neuropädiatrie-Seminar: „Der ungelöste Fall“Information: Seebode.Martina@mh-hannover.de; Anmeldung: Christen@HKA.de

13.–14.11.2010

Tabarz/Thüringen

Klinische Elektroenzephalographie im Kindes- und Erwachsenenalter: Teil II – Praxis und KlinikInformation: www.laek-thueringen.de

27.11.2010

München

Symposium Neurogenetik: Kindliche EpilepsienInformation: www.mgz-muenchen.de

11.–15.05.2011

Kroatien

9th European Paediatric Neurology Society Conference EPNSInformation: www.epns.info

Vorschau für das Heft 4/Oktober 2010:

Dr. M. Blankenburg, Prof. Dr. F. Aksu

Kognitive Entwicklung

Dr. Claudio Finetti, Duisburg

Sprachstörung und Epilepsie im Kindesalter

Dr. Markus Blankenburg, Datteln

QST-eine neue neurophysiologische Methode

Prof. Dr. Fuat Aksu, Datteln

Philatelia medica: Neurologie

● Anzeigenschluss: 1. 9. 2010 • Änderungen vorbehalten

37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie mit 8. Fortbildungsakademie, 7.–10. April 2011**Ort:**

Klinikum Großhadern, München

Hauptthemen:

- Multiple Sklerose
- Epilepsie
- Migräne
- Motorik

Tagungspräsident:

Prof. Dr. Florian Heinen, München

Fortbildungsakademie:

Prof. Dr. H.-J. Christen, Hannover

Kongressorganisation:Interkongress GmbH Freiburg
www.neuropaediatrie-congress.de
www.intercongress.de
neuropaediatrie@intercongress.de

Milupa basic-ch für eine kohlenhydratmodifizierte Diät

- ✓ extrem kohlenhydratarmer Spezialnahrung (<0,01 g KH/100ml) für Säuglinge und Kleinkinder
- ✓ extrem kohlenhydratarmer Kuhmilchersatz
- ✓ Indikationen:
 - ketogene Diät
 - Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel
 - Glucose-Transporter-Defekt
 - Glucose-Galactose-Malabsorption



„Die Ketogene Diät“

Ein Ratgeber mit Informationen über:

- Grundlagen
- Indikation und
- Durchführung

der ketogenen Diät.

Jetzt kostenlos anfordern.

milupa
METABOLICS

Milupa Metabolics GmbH • Bahnstraße 14-30 • D-61381 Friedrichsdorf
Tel. 06172/991187 • Fax 06172/991188 • www.milupa-metabolics.de



Heute hat die
Schule Spaß
gemacht

Und ich war
früh mit den
Hausaufgaben
fertig



Für Kinder mit ADHS ist die
Schul- und Hausaufgabenzeit oft
mit Schwierigkeiten behaftet.
Equasym® Retard ist genau für
diesen Zeitraum konzipiert.

Das Freisetungsverhältnis von 30:70
(direkt und verzögert freisetzendes MPH)
ist einzigartig:

- Direkt freisetzendes MPH ermöglicht durch die frühe Bereitstellung einen guten Start in den Schultag¹
- Der verzögert freisetzende Wirkstoffanteil deckt den Bedarf für die Hausaufgabenzeit ab²



Was für ein
toller Tag!

EQUASYM® R ETARD
Methylphenidathydrochlorid (BTM)

Konzipiert für Schul- und Hausaufgabenzeit

¹ Greenhill LL et al. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;109(3):e39.

² Swanson JM et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics* 2004;113(3):206-216.

Equasym® Retard 10 mg / 20 mg / 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Wirkstoff: Methylphenidathydrochlorid. **Zusammensetzung:** 10/20/30 mg Methylphenidathydrochlorid. Sonstige Bestandteile: Saccharose, Maisstärke, Povidon K29 bis K32, Opadry Clear YS-1-7006 (Hypromellose, Macrogol 400, Macrogol 8000), Ethylcellulose (wässr. Dispersion), Dibutyldecandioat, Gelatine, Titandioxid, Indigocarmin, Aluminiumsalz, Eisen(II,III)-oxid, Schellack, Schellack-Glasur 45% (20% verestert) in Ethanol, Propylenglycol, Natriumhydroxid, Povidon K16, Ammoniumhydroxid 28%. Zusätzlich Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (Equasym® Retard 10 mg), Eisen(III)-oxid (Equasym® Retard 30 mg). **Anwendungsgebiet:** ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) bei Kindern über 6 Jahren falls andere Maßnahmen unzureichend. Behandlung durch Spezialisten. Diagnose nach DSM-IV o. ICD-10. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. Methylphenidathydrochlorid o. sonst. Bestandteile, spürbare Ängstlichkeit, Erregung, Spannung, Glaukom, Hyperthyreoidismus, Thyreotoxikose, schwere Angina pectoris, kardiale Arrhythmie, schwere Hypertonie, Herz-

insuffizienz, Herzinfarkt, akute schwere Depression, psychotische Symptome, psychopathologische Persönlichkeitsstruktur, aggressives Verhalten in Vorgeschichte, Suizidneigung, Drogenabhängigkeit o. Alkoholismus. Kürzliche o. laufende Einnahme MAO-Inhibitoren, motor. Tics o. positive Familienanamnese, Tourette-Syndrom. Während der Schwangerschaft ist Methylphenidat kontraindiziert, während der Stillzeit soll es nicht eingenommen werden. **Nebenwirkungen:** 10%: Nervosität, Schlaflosigkeit. 1-10%: Arrhythmie, Palpitationen, Tachykardie, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, trockener Mund, Änderung Blutdruck u. Herzfrequenz (üblich Erhöhung), verminderter Appetit, verlangsamte Gewichtszunahme (Langzeitanwendung), Arthralgie, Schwindel, Schläfrigkeit, Dyskinesie, Kopfschmerzen, Hyperaktivität, abnormes Verhalten, Aggression, Erregung, Anorexie, Ängstlichkeit, Depression, Reizbarkeit, Haarausfall, Pruritus, flüchtiges Exanthem, Urtikaria. 0,01-10%: Angina pectoris, verschwommenes Sehen, Akkommodationschwierigkeiten, Wachstumsverzögerungen (Langzeitanwendung bei Kindern). <0,01%: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura,

Herzstillstand, Tourette-Syndrom, plötzlicher Tod, abnormale Leberfunktion: Transaminasen-Erhöhung bis Leberkoma, Muskelkrämpfe, Konvulsionen, choreatisch-athetotische Bewegungen, malignes neuroleptisches Syndrom (zu spärlich dokumentiert), Halluzinationen, psychotische Störungen, suizidale Verhaltensweisen (einschließl. vollendetem Suizid), Tics o. Verschlechterung, vorübergehende depressive Stimmung, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittel-exanthem, zerebrale Arteritis u./o. Verschluss. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Wechselwirkung, Dosierung:** s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig, BTM. Stand der Fachinformation:** Mai 2009, Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd., 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland.

