

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

01
2011

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

Herausgeber: F. Aksu, Datteln

Editorial

- NPiKP im 10. Jahrgang
- Pediatric Palliative Care

Originalien / Übersichten

- Pain assessment & management in the non-communicating child – pain versus neuroirritability
- Quantitative Sensorische Testung (QST)

Mitteilungen

- Forschung
- Personalia
- Kongresse
- Vorschau



www.neuropaediatrie-online.com · NLM: <http://locatorplus.gov>

Wissenschaftlicher Beirat: H. Bode, Ulm · E. Boltshauser, Zürich · C. G. Bönnemann, Philadelphia · U. Brandl, Jena · H.-J. Christen, Hannover · F. Ebinger, Paderborn · S. Friedrichsdorf, Minneapolis/St. Paul · Jutta Gärtner, Göttingen · F. Heinen, München · G. F. Hoffmann, Heidelberg · C. Hübner, Berlin · O. Ipsiroglu, Vancouver · R. Korinthenberg, Freiburg · G. Kurlmann, 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 · Redaktion: F. Aksu · M. Blankenburg, Datteln · S. Friedrichsdorf, Minneapolis/St. Paul · Angela M. Kaindl, Berlin

Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rufinamid in der LGS-Langzeittherapie

Rufinamid (Inovelon®) ist seit Mai 2007 für die Zusatztherapie von Anfällen beim Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) bei Erwachsenen und Kindern ab vier Jahren zugelassen. Wie die aktuellen Langzeitdaten der offenen Verlängerungsstudie O22E zeigen, ermöglichte der Einsatz von Rufinamid eine dauerhafte Anfallsreduktion LGS-assoziiierter Anfallsformen über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren.

Unter LGS werden multiple Anfallstypen unterschiedlicher Ätiologie zusammengefasst, die durch häufige tonische und atonische Anfälle („Sturzanfälle“) sowie atypische Absencen charakterisiert sind (1). Im EEG können generalisierte Entladungen mit langsamen Spike-Wave-Komplexen auftreten. Die Langzeitprognose des LGS als einer der schwersten epileptischen Enzephalopathien ist ungünstig: In der Regel erkranken die Patienten bereits im frühen Kindesalter, ein Großteil der Patienten zeigt mentale Entwicklungsdefizite. Die häufigen Sturzanfälle führen nicht selten zu Verletzungen und ziehen eine weitere Beeinträchtigung der Lebensqualität nach sich (2). Primäres Ziel der medikamentösen Langzeitbehandlung ist daher die kontinuierliche Reduktion der Anfallsfrequenz und -intensität (3).

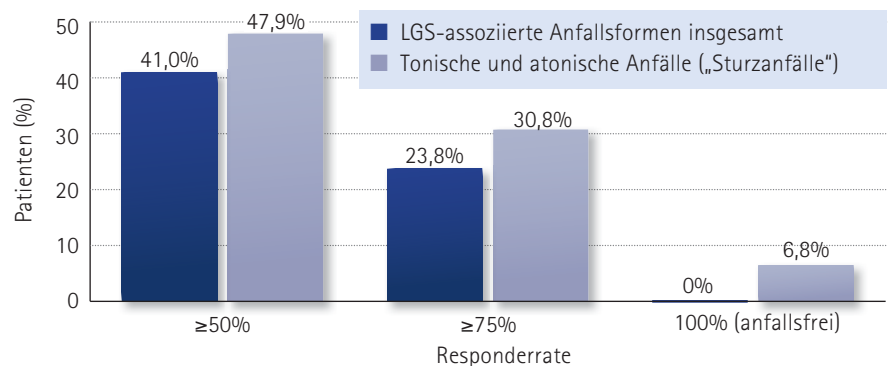
Erstes Antiepileptikum mit Orphan Drug-Status

Mit Rufinamid (Inovelon®) wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) erstmals ein Antiepileptikum mit dem Status eines „orphan drug“ zugelassen: Gemäß der europäischen Arzneimittelverordnung gegen seltene Erkrankungen („orphan diseases“) gehört Rufinamid zu den derzeit 60 zugelassenen Arzneimitteln, welche bei schwerwiegenden Erkrankungen indiziert sind, die in der EU nicht häufiger als bei 5 von 10.000 Personen auftreten (Stand Juli 2010).

Rufinamid ist ein Triazolderivat, das sich strukturell von den bislang zugelassenen Antiepileptika unterscheidet. Der Wirkstoff wird nach oraler Gabe gut resorbiert und umfassend verstoffwechselt, wobei der Anteil der resorbierten Dosis auf mindestens 85% geschätzt wird (4). Das Antiepileptikum wird nahezu ausschließlich über Metabolisierung eliminiert, wobei diese in erster Linie über enzymatische Hydrolyse und nur in geringem Maße über das Cytochrom-P450-System erfolgt. Im Tiermodell wurde dargestellt, dass sich der inaktive Zustand der Natriumkanäle unter Rufinamid verlängert (5). In der Folge verringerte sich die Entladungsfrequenz von natriumabhängigen Aktionspotenzialen.

Die klinische Wirksamkeit von Rufinamid in der Zusatztherapie wurde in einer 84-tägigen placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie (Studie O22) bei 138 LGS-Patienten mit unzureichend kontrollierten Anfällen untersucht (6). Die Behandlung mit Rufinamid führte dabei zu einer signifikanten Abnahme der Frequenz

Abb. 1 Rufinamid im Langzeitverlauf: Responderraten und Anfallsfreiheit für alle Anfälle bzw. tonische/atonische Anfälle während der letzten 12 Therapiemonate (nach 7)



von Sturzanfällen um 42,5% gegenüber Placebo (+1,4%, $p < 0,0001$). Die Frequenz aller Anfälle zeigte sich unter Rufinamid um durchschnittlich 32,7% gegenüber 11,7% unter Placebo signifikant reduziert ($p = 0,0015$).

Hohe Wirksamkeit auch im Langzeitverlauf bestätigt

Nach Abschluss der Doppelblindphase konnten die Patienten in eine offene Verlängerungsphase der Studie übergehen ($n = 124$) (7). Dabei wurden die Patienten im Alter von 4 bis 37 Jahren für eine mediane Dauer von 432 Tagen mit Rufinamid weiterbehandelt (Spanne: 10–1149 Tage). Die mediane Rufinamid-Dosis lag bei 1800 mg/Tag (52,9 mg/kg/Tag), wobei die Patienten bei Studieneintritt eine Begleittherapie mit 1–3 Antiepileptika erhielten (7).

Das Ergebnis: Gegenüber den Ausgangswerten zeigte sich die Anfallshäufigkeit aller LGS-assoziierten Anfallsformen im Zeitverlauf von bis zu drei Jahren zu allen Beobachtungszeitpunkten reduziert.

Wie die weitere Auswertung der Langzeitdaten ergab, zeigten dabei 47,9% der Patienten einen Rückgang der Anfallsfrequenz um mindestens 50%, während 30,8% der Patienten von einem mindestens 75%igen Rückgang der Anfallsfrequenz profitierten – bezogen auf Sturzanfälle innerhalb der letzten 12 Monate der Therapie; acht Patienten (6,8%) erreichten in diesem Zeitraum sogar Anfallsfreiheit (Abb. 1). Dabei wurde in den ersten 6 Monaten der Rufinamid-Therapie bei nahezu der Hälfte der Patienten (47,5%) die antiepileptische Begleittherapie reduziert (7).

Patienten ohne weitere kognitive Beeinträchtigung

Die Zusatztherapie mit Rufinamid hatte sich in der Doppelblindphase der Studie als gut verträglich erwiesen. Insbesondere war dabei der fehlende negative Effekt auf die geistige Leistungsfähigkeit der Patienten aufgefallen, was insbesondere in dieser Gruppe von Patienten mit vielfach vorbestehender mentaler Retardierung von großer Bedeutung sein kann. Die Inzidenz kognitiver oder psychiatrischer Nebenwirkungen lag unterhalb des Placeboniveaus (17,6% vs. 23,4%) (6). Die Auswertung der Verlängerungsphase der Studie zeigte bei weniger als 10% der Patienten Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Erbrechen und Fieber. Gemäß dem Resümee der Studienautoren Kluger et al. machen die aktuellen Langzeitdaten deutlich, dass Wirksamkeit und Verträglichkeit des Antiepileptikums über die 12-wöchige Doppelblindphase hinaus bis zu drei Jahre erhalten blieben und bestätigen somit den Nutzen von Rufinamid als langfristig wirksame Zusatztherapie bei LGS-Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter.

Dr. Yuri Sankawa, Stuttgart

Literatur

- Gastaut H et al. *Ann Pediatr* 1966; 13: 489–99.
- Ikeno T et al. *Epilepsia* 1985; 26: 612–21.
- Arzimanoglou A et al. *Lancet* 2009; 8: 82–93.
- Perruca E et al. The pharmacokinetics of the new antiepileptic drug rufinamide. 59. Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington 2005.
- Arroyo S. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 155–62.
- Glauser T et al. *Neurology* 2008; 70: 1950–58.
- Kluger G et al. *Acta Neurol Scand* 2010; 122(3):202–8.

Mit freundlicher Unterstützung der Eisai GmbH, Frankfurt.

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

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

Heft 1/2011

Inhalt · Contents

Editorial · Editorial

Neuropädiatrie in Klinik und Praxis im 10. Jahrgang

Paediatric Neurology in Clinic and Practice in the 10th Year

F. Aksu 4

Palliative care for children in paediatric neurology

Die palliative Versorgung von Kindern mit neurologischen Erkrankungen

S. J. Friedrichsdorf 5

Originalien/Übersichten · Original/Review articles

Treatment of persistent pain and irritability in children with neurological impairment

Behandlung der persistierenden Schmerzen und Irritabilität bei Kindern mit neurologischen Störungen

J. Hauer 7

"Neuro-Irritability" in Children with Developmental Disabilities: The Role of Autonomic Nervous System Dysregulation

„Neuro-Irritabilität“ bei Kindern mit Entwicklungsstörungen: Die Rolle der autonomen Nervensystem-Dysregulation

E. E. Gilles 15

Pain and Suffering from Epileptic Seizures in the Non-communicative Patient

Schmerzen und Leiden durch die epileptischen Anfälle bei nicht-kommunikativen Patienten

A. Foster-Barber 20

Quantitative Sensorische Testung (QST) zur Schmerzmessung und Untersuchung des sensorischen Systems bei Kindern und Jugendlichen

Quantitative Sensory Testing (QST) for the Examination of Chronic Pain and Sensory Changes in Children and Adolescents

M. Blankenburg, F. Aksu, B. Zernikow 26

Mitteilungen · Communications

Forschung · Research 31

Personalia · Personalia 31

Kongresse · Congress announcements 33

Vorschau · Preview 34

www.neuropaediatrie-online.com

Impressum

Herausgeber: F. Aksu, Datteln

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

Wissenschaftlicher Beirat:

H. Bode, Ulm · E. Boltshauser, Zürich
· C. G. Bönnemann, Philadelphia ·
U. Brandl, Jena · H.-J. Christen,
Hannover · F. Ebinger, Paderborn
· S. Friedrichsdorf, Minneapolis/
St. Paul · Jutta Gärtner, Göttingen
· 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, Volckach/
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: neuropaediatrie@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.

© 2011 Die Zeitschrift und alle
in ihr enthaltenen Beiträge und
Abbildungen sind urheberrecht-
lich geschützt. Jede Verwertung
außerhalb der engen Grenzen des
Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zu-
stimmung des Verlages unzulässig
und strafbar. Das gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Überset-
zungen, Mikroverfilmung und die
Einspeicherung und Bearbeitung in
elektronischen Systemen.

ISSN 1619-3873

Titelbild:
Spuren und
Erinnerungen im
Kinderhospiz Balthasar
in Olpe/Sauerland:
S. Friedrich, 2005.
Neuropädiatrie in Klinik
und Praxis 4 (1), 2005

Neuropädiatrie in Klinik und Praxis im 10. Jahrgang



Die Zeitschrift „Neuropädiatrie in Klinik und Praxis“ hat seit der Erscheinung des ersten Heftes im April 2002 eine breite Leserschaft gewonnen. Mit einer Auflage von mehr als 1.500 Exemplaren pro Ausgabe, einer engagierten Schriftleitung, einem breitgefächerten Wissenschaftlichen Beirat und einem traditionsreichen Verlag hatte die Zeitschrift in den vergangenen Jahren ein klares Ziel:

Einerseits sollte die aktuellen wissenschaftlichen Arbeiten aus dem Bereich der Neuropädiatrie publiziert werden. Andererseits sollte sie vor allem entsprechend den Ideen des Schmidt-Römhild-Verlages Lübeck und der Schriftleitung (PD Dr. Angela Kaindl, Berlin; Dr. Markus Blankenburg, Datteln, Dr. Stefan J. Friedrichsdorf, Minneapolis/St. Paul und Prof. Dr. Fuat Aksu, Datteln) als eine echte interdisziplinäre Fort- und Weiterbildungszeitschrift in der Neuropädiatrie und ihrer Grenzgebiete etabliert werden. Somit wurden in den letzten Jahren neben den Originalarbeiten zahlreiche Übersichtsarbeiten zu wichtigen Themen aus allen Bereichen der Neuropädiatrie und insbesondere Kasuistiken mit Fort- und Weiterbildungscharakter veröffentlicht. Es ist inzwischen Tradition geworden, die wichtigsten Posterbeiträge der Jahrestagungen der Gesellschaft für Neuropädiatrie in der Zeitschrift „Neuropädiatrie in Klinik und Praxis“ zu publizieren. Nach Einstellung der Publikation der Kongressbeiträge in den sog. blauen, sich in der Zwischenzeit sehr bewährten Kongressbänden war dies besonders notwendig geworden.

In den letzten Jahren wurde ich wiederholt von Kolleginnen und Kollegen angesprochen, ob man in unserer Zeitschrift auch auf Englisch publizieren könnte. Deshalb haben wir uns entschlossen, den Autorinnen und Autoren aus dem In- und Ausland – ähnlich wie bei der renommierten deutschen pädiatrischen Zeitschrift „Klinische Pädiatrie“ – die Möglichkeit zu geben, in unserer Zeitschrift auf Englisch zu publizieren. Einen diesbezüglichen Anfang macht Dr. Stefan Friedrichsdorf, Minneapolis, in diesem Heft mit der Pu-

blikation von drei interessanten Manuskripten aus den USA. Wir werden aber den bisherigen interdisziplinären und abwechslungsreichen Fortbildungscharakter der Zeitschrift mit Beiträgen in deutscher Sprache uneingeschränkt beibehalten.

Neuropädiatrie in Klinik und Praxis ist weiterhin über das Internet als PDF-Datei zugänglich (www.neuropädiatrie-online.com), wobei die Beiträge, die älter als 1 Jahr sind, für die Allgemeinheit kostenlos freigeschaltet werden. Durch gute Qualität der Beiträge, ein solides Erscheinungsbild sowie regelmäßige und pünktliche Veröffentlichung wird sie weiterhin in wichtigen Datenbanken (Deutsche Zentralbibliothek für Medizin: www.zbmed.de; Index Medicus: www.index-medicus.com; LocatorPlus of National Library of Medicine: <http://locatorplus.gov>) gelistet. Durch die Aufnahme in die Liste wissenschaftlicher Journale mit Peer-Review-Verfahren in AWMF streben wir seit November 2010 einen Impact-Faktor mit einer pauschalen Bewertung von 0,2 an.

Schriftleitung, Wissenschaftlicher Beirat und der Schmidt-Römhild Verlag Lübeck wünschen sich ein offenes Miteinander und eine erfolgreiche Arbeit auch für die kommenden Jahre. Die Schriftleitung ist für konstruktive Kritik und Hinweise der Leserinnen und Leser sehr dankbar.

Über die Mitglieder der Schriftleitung und des wissenschaftlichen Beirates hinaus schulde ich besonderen Dank Herrn Norbert Beleke und Herrn Hans-Jürgen Sperling, Verlagsgruppe Beleke, Essen, bzw. Verlags- und Druckhaus Schmidt-Römhild Lübeck, für ihre stetige Förderung unserer Zeitschrift.

Datteln im Januar 2011

Prof. Dr. Fuat Aksu
Herausgeber

Palliative Care for Children in Paediatric Neurology

"Palliative care no longer means helping children die well, it means helping children and their families to live well and then, when the time is certain, to help them die gently."

Mattie Stepanek (1990–2007)



Only a few generations ago it was not uncommon for infants and children to die during their first years of life. Now, at the beginning of the 21st century a child's death has become a rare incident in the developed world and children are living longer with complex medical needs. Here in the United States more than 86,000 children 0–17 years are currently living with a life-limiting condition (Germany: 18,000), of whom more than a quarter live with a neurodegenerative, neuromuscular, or metabolic disorder. More than 11,000 children (Germany: 5,500) die each year of their condition. In many instances the medical system still fails to provide comprehensive, state of the art palliative care to these children likely to die before reaching adulthood. Pediatric Palliative Care (PPC) provides solace for infants, children and teenagers suffering from a life-limiting condition regardless of whether curative treatments succeed or fail, many of which continue for years.

In two retrospective studies of bereaved parents of 221 pediatric patients conducted by Wolfe et al., the majority of distressing symptoms (such as pain, dyspnea and nausea/vomiting) were not treated, and when treated, therapy was commonly ineffective. (1, 2) A dying child is often highly symptomatic, and providing symptom relief is one of the most compelling imperatives of PPC. Importantly, Wolfe et al. also found that earlier recognition by both physicians and parents that the child had no realistic chance of cure led to a stronger emphasis on treatment to lessen suffering and integrate PPC in pediatric cancer patients. (3) Consequently, proponents in the field urge that PPC be provided as an option early on – ideally at the point of diagnosis or early in treatment.

I am very pleased, that the editors of this prestigious journal have taken it upon them to dedicate an issue to pediatric palliative care in the non-communicative neurologically ill child. As the guest editor it was my pleasure to invite three high caliber authors to contribute to this issue of *Neuropädiatrie*: Dr. Julie Hauer from

the Children's Hospital in Boston reviews the pharmacological and integrative, non-pharmacological treatment of persistent pain and irritability in children with neurological impairment. Non-communicative children with episodes of pain/irritability are indeed among our most challenging patients and she leads us through the management of somatic and neuropathic pain, visceral hyperalgesia, feeding intolerance and autonomic dystonia.

Dr. Elizabeth Gilles from the Children's Hospitals and Clinics of Minnesota in Minneapolis/St. Paul discusses episodes of inconsolability in children with developmental disabilities and weighs chronic pain versus neuroirritability versus autonomic dysfunction.

Dr. Audrey Foster-Barber from the UCSF Benioff Children's Hospital in San Francisco evaluates the pain and suffering from seizures in the non-communicative patient. She reviews characteristics of these conditions which make pain behavior hard to interpret, and the distress these events can cause in caregivers and discusses both pharmacologic and non-pharmacologic techniques to minimize any seizure related pain and suffering.

It becomes clear that in children with neurological impairment who present with episodes of inconsolability a thorough workup must be undertaken to rule out somatic pain (Table 1). Until proven otherwise, these episodes indeed may represent pain and both integrative non-pharmacological and pharmacological therapies must be trialed. First line medications include paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), often with the addition of weak (tramadol) or strong (including morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, methadone) plus adjuvant analgesia such as amitriptyline, gabapentin and/or clonidine.

Persistent myths and misconceptions have led to inadequate symptom control in children with advanced neurological and neurodegenerative disorders. An enduring misconception is the belief that in the management of pain and dyspnea,

Table 1: Somatic pain conditions in the neurologically impaired child (examples)

System	Painful Conditions
Head, Eyes, Ears, Nose Throat (HEENT)	Headaches, VP shunt malformation, otitis, corneal abrasion, sinusitis, pharyngitis, dental pain
Musculoskeletal (MS)	Chronic/acute musculoskeletal pain, spasticity, hip dislocation, fracture, osteomyelitis
Gastrointestinal (GI)	Gastro-esophageal reflux, esophagitis, pancreatitis, ulcer, gallstones
Renal	Urinary tract infection/pyelonephritis, nephrolithiasis
Pulmonology	Aspiration, reactive airway, costochondritis
Genito-urinary (GU)	testicular/ovarian torsion, inguinal hernia

opioids will hasten death and should only be administered as a last resort. This was contradicted in the adult literature, (4) and our PPC team here in Minneapolis (5), like many others worldwide, commonly observes that administering opioids and/or benzodiazepines, together with comfort care to relieve dyspnea and pain, not only prolongs life but also improves the child's quality of life.

A recently published groundbreaking study was able to demonstrate that cancer patients receiving palliative care early in their illness may live longer and with better quality of life, including decreased depression. (6) An early palliative care intervention (even from the point of diagnosis) equals appropriate and beneficial treatments, increased quality of life and may in fact lead to prolonged life. The results would appear to refute the notion that palliative care means "giving up". Patients received palliative care alongside their curative treatment. The results are not sur-

prising: Pediatric Palliative Care clinicians regularly see these positive outcomes in their patients with advanced neurological conditions as well.

References:

1. Wolfe J, Grier HE, Klar N, Levin SB, Ellenbogen JM, Salem-Schatz S et al. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med.* 2000 Feb 3; 342 (5): 326-33.
2. Wolfe J, Hammel JF, Edwards KE, Duncan J, Co-meau M, Breyer J et al. Easing of suffering in children with cancer at the end of life: is care changing? *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1; 26 (10): 1717-23.
3. Wolfe J, Klar N, Grier HE, Duncan J, Salem-Schatz S, Emanuel EJ et al. Understanding of prognosis among parents of children who died of cancer: impact on treatment goals and integration of palliative care. *Jama.* 2000 Nov 15; 284 (19): 2469-75.
4. Thorns A, Sykes N. Opioid use in last week of life and implications for end-of-life decision-making. *Lancet.* 2000 Jul 29; 356 (9227): 398-9.
5. Friedrichsdorf S, Remke S, Symalla B, Gibbon C, Chrastak J. Integrative Pain Medicine and Palliative Care at a US Children's Hospital. *J Altern Med Res.* 2010; 2 (1): 35-48.
6. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19; 363 (8): 733-42.

Stefan J. Friedrichsdorf, MD
 Medical Director
 Department of Pain Medicine,
 Palliative Care & Integrative Medicine
 Children's Hospitals
 and Clinics of Minnesota
 2525 Chicago Ave S
 Minneapolis, MN 55404
 USA
 +1-612.813.6450 phone
 +1-612.813.6361 fax
 stefan.friedrichsdorf@childrensmn.org
 www.childrensmn.org/services/
 PainPalliativeCare

Treatment of Persistent Pain and Irritability in Children with Neurological Impairment

JULIE HAUER

Pediatric Palliative Care, Children's Hospital Boston

Abstract

Pain is a frequent and significant problem for children with neurological impairment (NI). It is noted to occur at a high rate in these children, with the highest frequency and severity occurring in children with the greatest impairment. Despite the significance of the problem, this population remains vulnerable to lack of recognition and treatment of pain. Pain is often chronic, commonly attributed to gastroesophageal reflux, spasticity, and hip subluxation as examples. Many children will continue to have recurrent pain episodes despite evaluation and treatment of identified sources, being labeled with various terms including neuro-irritability, cerebral irritation, and "screaming of unknown origin". Sources of pain include somatic pain as a result of tissue injury and inflammation and neuropathic pain as a result of injury, dysfunction, or altered excitability of the nervous system. In addition, children with NI have associated problems, such as spasticity, autonomic dysfunction, and dystonia, which may be considered sources of discomfort, may be increased as a result of pain from a different source, or may have features that are similar to pain behaviors. Knowledge of these sources can help guide a stepwise approach to empiric treatment. This article provides evidence based systematic guidelines to management of persistent discomfort and irritability in these children. Interventions discussed include integrative therapies and medications, including gabapentin, tricyclic antidepressants, benzodiazepines and opioids. Awareness of these sources of discomfort and distress in children with NI and the interventions available will expand our ability to improve comfort in this vulnerable group of children.

Keywords

Children – neurological impairment – pain – irritability

Behandlung der persistierenden Schmerzen und Irritabilität bei Kindern mit neurologischen Störungen

Zusammenfassung

Schmerz ist häufiges und signifikantes Problem für Kinder mit neurologischem Impairment (NI). In dieser Gruppe von Kindern ist die Schmerzprävalenz hoch und Frequenz und Schwere korreliert positiv mit dem Grad der Behinderung. Obwohl ein signifikantes Problem, verbleibt diese Gruppe aufgrund der fehlenden Erfassung und Behandlung vulnerabel. Schmerz ist häufig chronisch und nicht selten assoziiert mit Pathologien wie gastroösophagealem Reflux, Spastik, oder dislozierter Hüfte. Viele Kinder erleben wiederkehrende Schmerzepisoden trotz Evaluation und Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankungen und erhalten Diagnosen wie Neuroirritabilität, Zerebrale Irritation, oder „Schreien unklarer Genese“. Schmerzursachen beinhalten somatische Genese als Ergebnis von Gewebeverletzung oder Infektion, neuropathische Genese infolge Verletzung oder Dysfunktion, oder veränderte Exzitabilität des ZNS. Kinder mit NI haben zusätzlich assoziierte Probleme wie z. B. Spastik, autonome Dysfunktion, oder Dystonie, welche als Quelle von Unbehagen angesehen werden können. Diese Symptome mögen ausgeprägter zutage treten, wenn Schmerzen anderer Ursache dazukommen oder haben eine Klinik, die Schmerzepisoden ähnelt. Eine ausführliche Evaluation führt zu einem empirischen Stufentherapieschema. Dieser Artikel beschreibt evidenz-basierte Richtlinien in der Therapie von Schmerzen und Irritabilität in dieser Gruppe von Kindern. Die Interventionen beinhalten sowohl integrative Therapien wie auch Medikamente, wie Gabapentin, Trizyklische Antidepressiva, Benzodiazepine, und Opiode. Das Erkennen der Ursachen von Unbehagen und Distress in diesen Kindern mit NI und mögliche Interventionen können un-

sere Therapieoptionen für diese vulnerable Patientenpopulation erweitern.

Schlüsselwörter

Kinder – neurologisches Impairment – Behinderung – Schmerz – Irritabilität

Bibliography

Neuropaediatric 2011; 10: 7–14, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

Introduction

Pain is a frequent and significant problem for children with neurological impairment (NI).¹⁻⁹ Despite the significance of the problem, this population remains vulnerable to lack of recognition and treatment of pain.^{2, 8-10} Little has been written to guide us in identifying pain in nonverbal children with NI and less on treatment strategies. Medical procedures and surgery are assumed to be a frequent source of pain in these children, yet only 6-8% of all pain episodes were attributed to these sources.^{3, 11} More commonly pain is chronic, often attributed to gastroesophageal reflux (GER), spasticity, and hip subluxation as examples.^{1-5, 9, 11} Many continue to have recurrent pain episodes despite evaluation and treatment of identified sources, being labeled with various terms including neuro-irritability, cerebral irritation, and "screaming of unknown origin".¹²

The goal of this article is to summarize a stepwise treatment plan for persistent and recurrent features that suggest pain in children with NI. Such treatment is ultimately empiric and iterative given the multiple potential sources that will be reviewed and the lack of consistent localization in the nervous system. The information in this article is relevant to a large range of disorders. The child may have a developmental label (cerebral palsy), have

a known insult to the central nervous system (hypoxic ischemic encephalopathy), or have a medical disorder with associated impairment of the central nervous system (genetic disorder, congenital anomaly, structural brain malformation, metabolic disorder).

H.D. is a 3-year old boy with severe NI as a result of an in-utero cytomegalovirus (CMV) infection. He develops continuous crying, pain that is localized to the abdomen, and feeding intolerance. Evaluation includes abdominal x-rays, blood tests, pH probe, endoscopy, impedance study, Meckel scan, renal ultrasound, lumbar puncture, and MRI, with all studies negative except a head MRI consistent with CMV infection. His symptoms persist despite treatment for constipation, gastroesophageal reflux (GER), and spasticity.

L.D. is an 18 month old with trisomy 13. He develops increasing irritability and impaired sleep. As with H.D., his evaluation is negative. He has no improvement with treatment of constipation and GER.

D.G. is a 9 month old with hypoxic ischemic encephalopathy secondary to placental abruption at 32 weeks gestation. He is treated for GER and feeding intolerance with vomiting. He is hospitalized with increasing episodes of vomiting, arching and stiffening, felt to be a result of his GER. An EEG is negative for seizures. He is continued on a histamine-2 blocker and started on a proton pump inhibitor and metoclopramide. His diazepam dose is increased for the increased stiffening. Despite placement of a jejunostomy tube (J-tube) and an empiric trial of metronidazole for small bowel bacterial overgrowth, he continues to have continued arching, stiffening, and vomiting. He is being considered for a Nissen fundoplication. Consultation identifies persistent crying and signs of dysautonomia including intermittent tachycardia, hypertension, sweating, and facial flushing.

Children with NI experience pain at a greater rate, intensity, and duration

Pain is identified to occur at a high rate in children with NI, with the highest frequency and severity occurring in children with the greatest impairment.^{1-7, 9} As an example, pain was noted in 48% of the ambulatory children with cerebral palsy compared to a rate of 79% in the non-walkers.⁹ In those children with pain, it was present in 94% for more than 1-year yet only 52% were receiving treatment for

pain. In addition, pain intensity in children with severe NI is rated high (0-10 pain scale, 0=no pain, 10=worst pain), with a mean pain intensity of 6.1, average duration 6 hours, for all sources of non-accidental pain compared to a mean intensity of 3.8, average duration 46 minutes, from accidental pain in the ambulatory group.³ The highest pain rating, with a mean intensity of 8.7, was in those without an identified source.

Identifying presence of pain behaviors in nonverbal children with NI

Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage.¹³ Behaviors associated with pain in nonverbal children with NI have been identified in validated pain assessment tools.^{5-7, 11, 14} These features include: vocalizations (crying, moaning), facial expression (grimacing), consolability, interactivity (withdrawn), movement (increased movement of extremities, restless), tone and posture (arching, stiffening), and physiological responses (diaphoresis and pallor). Core pain behaviors are consistently identified in this population yet each child will display a unique set of behaviors. This may include idiosyncratic behaviors such as laughing, blunted facial expression, and appearing withdrawn.^{1, 14-18} This unique and variable expression necessitates input from a consistent care provider, often a parent, with knowledge of a child's typical behavior patterns at baseline and in response to painful and non-painful (such as hunger) events.

Parents rate themselves as accurate at detecting pain in their child yet consider this an uncertain and complex process.¹ Pain assessment tools developed for assessing nonverbal children with NI include the Revised-Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (R-FLACC), Non-Communicating Children's Pain Checklist-Revised (NCCPC-R), and Paediatric Pain Profile (PPP).^{5-7, 11, 14} The R-FLACC was developed from the FLACC to include behaviors specific to children with cognitive impairment and allows parents to individualize by adding behaviors specific to their child, an advantage for some children.¹⁴ The PPP is available to download at www.pppprofile.org.uk following registration. Though pain assessment tools cannot replace the input of a parent or caregiver involved with the child daily, these tools can supplement this input and assist with monitoring by assessing severity prior to an intervention to treat pain.

Sources of pain behaviors in children with NI (Table 1)

Pain can be divided into somatic pain as a result of tissue injury and inflammation and neuropathic pain as a result of injury, dysfunction, or altered excitability of the nervous system. In addition, children with NI have associated problems, such as spasticity, autonomic dysfunction, and dystonia, which may be considered sources of discomfort, may be increased as a result of pain from a different source, or may have features that are similar to pain behaviors.

Neuropathic pain in children with NI

Neuropathic pain is an important pain source to consider in children with NI who have unexplained persistent pain behaviors. Hyperalgesia as a result of neuropathic pain is suggested by the significant intensity and duration of symptoms in such children that were attributed to "routine" problems such as teething with an average pain intensity of 5.2 out of 10 and duration of 18.5 hours, and constipation with an average pain intensity of 6.2 and duration of 24.5 hours.³

Neuropathic pain is speculated to occur in children with NI as a result of repeated injury or surgery.¹⁹ In a case series of six children with cerebral palsy, neuropathic pain was identified following multilevel orthopedic surgery.²⁰ Neurologically impaired children with the highest pain ratings were also identified to have a significantly higher rate of surgical interventions.⁷ In addition, persistent pain is reported in 10-50% of adults following common surgeries, becoming severe in 2-10% of these patients, with iatrogenic neuropathic pain considered an important cause of long-term postsurgical pain.²¹

Treatment of neuropathic pain

Gabapentin and tricyclic antidepressants are considered first line therapy for neuropathic pain.²² In daily pediatric practice dealing with this patient population opioids and non-steroidals such as ibuprofen appear safe and effective. Second and third line recommendations for adults include selective norepinephrine reuptake inhibitors (duloxetine, venlafaxine), anticonvulsants (valproic acid, carbamazepine, phenytoin, lamotrigine), opioids, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, and cannabinoids.^{22, 23}

Table 1: Sources of pain behaviors and physical distress in children with NI

Cause	Treatment	Comments
Somatic pain	<ul style="list-style-type: none"> • Treat source when possible • Intermittent pain medications (NSAIDs, tramadol, opioids) 	Sources to consider in children with NI: acute sources include fracture, urinary tract infection, renal stones (associated with the ketogenic diet and topiramate), pancreatitis (associated with hypothermia* and valproic acid); chronic sources include spasticity, gastroesophageal reflux (GER), hip pain, dental pain
Neuropathic pain	<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentin, Pregabalin • Tricyclic antidepressants 	Suggested by pain that appears out of proportion to an identified source or pain behaviors that develop weeks to months following surgery
Visceral hyperalgesia and Central pain	<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentin, Pregabalin • Tricyclic antidepressants 	Suggested by pain and/or retching associated with gastric and intestinal feedings, intestinal gas, flatus, and bowel movements
Autonomic dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentin, Pregabalin • Clonidine • Cyproheptadine 	Suggested by sweating, increased salivation, flushing or pallor of skin, retching, vomiting, pain localized to the abdomen, agitation, arching, stiffening
Retching and vomiting	<ul style="list-style-type: none"> • GER: H₂ blockers, PPIs, sucralfate, erythromycin, metoclopramide, • Vomiting reflex: 5HT₂, 5HT₃, H₁, Ach, D₂ receptor antagonists • Treatment directed at visceral hyperalgesia, central pain, dysautonomia 	Caution when using metoclopramide given risk of dystonic reactions and non-specific irritability, especially with chronic use
Spasticity	<ul style="list-style-type: none"> • Diazepam (short term use recommended)** • Tizanidine 	Spasticity and muscle spasms may increase as a result of other sources of pain (both nociceptive and neuropathic)

* Hauer JM. (2008) Central hypothermia as a cause of acute pancreatitis in children with neurodevelopmental impairment. *Dev Med Child Neurol.* 50(1): 68–70

** Delgado, MR, Hirtz D, Alsen M, et al. (2010) Practice Parameter: Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 74(4): 336–343

NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs, PPI = proton pump inhibitor, 5HT = serotonin, H = histamine, Ach = acetylcholine, D = dopamine

Central pain

Central pain is another recognized source of neuropathic pain, best described in adults with insults to the CNS such as from multiple sclerosis or following a cerebral vascular accident.^{24,25} Though historically referred to as thalamic pain syndrome, central pain is not limited to injury of the thalamus.²⁶ Central pain includes the associated symptom of visceral pain, experienced as an exaggerated sensation of painful fullness from bladder and visceral distention.²⁷ These visceral symptoms may be relevant to children with NI as will be described in the next section.

Visceral hyperalgesia as a source of gastrointestinal pain in children with NI

Studies consistently identify "gastrointestinal" as one of the most frequent sources of pain in children with NI despite treatment of common sources such as gastroesophageal reflux (GER) and constipation.²⁻⁵ Pain attributed to the gastrointestinal tract is also noted to have a high pain intensity of 7.5 (from a 0–10 scale), second only to pain of unknown cause.³ Other associations include significantly higher rates of pain in children already taking medications for GER or gastroin-

testinal motility.⁴ Higher levels of pain, in response to the same degree of gastric distention, were also identified following Nissen fundoplication.²⁸ In addition, parents of children with NI have also reported an increase in pain symptoms following placement of a gastrostomy feeding tube.²⁹

Visceral hyperalgesia is an altered response to visceral stimulation resulting in a decreased threshold for pain activation in response to such stimulus as distention and intraluminal pressure.³⁰ Visceral hyperalgesia was identified in 12 of 14 medically fragile children as the source of persistent symptoms, despite treatment of GER with medications and Nissen fundoplication.³¹ Tricyclic antidepressants, gabapentin, cyproheptadine, and dicyclomine were used based on evaluation results, with 11 children reported as "better" or "much better" and a decrease in the mean number of retching episodes per day from 14 to 1.5. The authors speculate that repeated painful gastrointestinal experiences during infancy contribute to sensitization of visceral afferent pathways. Children with NI have an increased frequency of such sensitization as a result of GER, constipation, feeding tube placement and anti-reflux surgery.^{32,33}

Information that may suggest visceral hyperalgesia and central pain

Information in nonverbal children with NI that may suggest visceral hyperalgesia, as well as the gastrointestinal symptoms associated with central pain, includes:

- 1) pain, retching and vomiting associated with gastrostomy tube feedings suggesting decreased gastric volume threshold to symptom generation
- 2) pain associated with intestinal gas and jejunostomy tube feedings suggesting pain with intestinal distention
- 3) pain associated with flatus and bowel movements suggesting pain with colonic distention, and
- 4) excessive response to a noxious stimulus such as prolonged crying spells associated with GER.

Treatment of visceral hyperalgesia and central pain

Treatment of visceral hyperalgesia includes tricyclic antidepressants and gabapentin.^{31, 34, 35} Treatment for central pain includes tricyclic antidepressants, gabapentin, and lamotrigine, with lack of benefit from carbamazepine.²⁴⁻²⁶

Autonomic dysfunction

Autonomic dysfunction is also referred to as dysautonomia, autonomic storm, sympathetic storm, and paroxysmal sympathetic hyperactivity. In those able to report symptoms, autonomic dysfunction is a source of abdominal pain and generalized discomfort.³⁶⁻³⁸ Features that may suggest dysautonomia in children with NI include: tachycardia or bradycardia; hyperthermia or hypothermia; pallor, flushing and redness of the face and body; retching, vomiting, bowel dysmotility, and constipation; urinary retention; abnormal sweating; increased salivation; posturing and agitation.

Features of dysautonomia overlap with the behaviors associated with pain. In addition, pain may be mediated or accentuated by dysfunction of the autonomic nervous system. Treatment directed at dysautonomia can improve comfort in some and pain management can diminish features of dysautonomia in others. Unfortunately, treatment of dysautonomia in children with NI has been poorly studied. Literature is limited to case reports, predominantly in patients with hypoxic and traumatic brain injury, with mixed results for interventions including benzodiazepines, clonidine, bromocriptine, oral and intrathecal baclofen (ITB), beta antagonists, and morphine.³⁹⁻⁴² Case reports of hypothalamic dysfunction with associated hypothermia have indicated improvement from cyproheptadine.⁴³⁻⁴⁵ Gabapentin benefitted 6 patients with traumatic brain injury when symptoms of agitation, dysautonomia, and spasticity persisted despite treatment with bromocriptine, benzodiazepine, morphine, clonidine, ITB pump, and metoprolol.⁴⁶ Finally, a recent study identified a decrease in symptoms following use of pregabalin, including nausea, retching, tachycardia, and flushing, in 13 out of 15 individuals with familial dysautonomia.³⁸

Retching and vomiting

These symptoms are reviewed briefly given the association with visceral hyperalgesia and dysautonomia, as well as the distressing nature of these symptoms. In children with NI and retching following Nissen fundoplication, a significant decrease in retching was demonstrated with alimemazine.⁴⁷ Though alimemazine is not available in all countries, the overlap in receptor blocking properties with cyproheptadine and levomepromazine forms the theoretical basis for use in treating retching in children with NI.

Empiric treatment for persistent symptoms

When pain behaviors persist despite treatment of identified sources or when no source is found, children with NI often benefit from a medication trial that targets the problems reviewed. Table 2 provides guidance for the medications reviewed in this article.

There are reasons to start with gabapentin, including a good safety profile with no drug-drug interactions as well as benefit for a variety of the problems reviewed. This includes a case series of 9 children with severe NI treated with gabapentin, resulting in a significant reduction in pain symptoms, associated feeding intolerance, and improvement in sleep.⁴⁸ Gabapentin is considered safe in children at doses up to 78 mg/kg/day with children under 5 years of age requiring higher doses.^{49, 50} Pregabalin is an alternative option known to have higher oral bioavailability compared to gabapentin, 90% versus 33-66%, with a linear increase in plasma concentration with increasing doses compared to gabapentin's decreasing bioavailability at higher doses. There is no data to indicate that this results in a greater clinical benefit for children. Nortriptyline (or amitriptyline) is a reasonable next line intervention, including in combination with gabapentin as suggested by the identification of greater benefit with the combination of gabapentin and nortriptyline for neuropathic pain over either one given solely.⁵¹ Medication trials for dysautonomia and retching should also be considered.

Non-pharmacologic interventions

Non-pharmacologic integrative and supportive interventions are an essential part of symptom management strategies. In children with NI, parents often become very adept at identifying comfort strategies such as cuddling, rocking, massaging, and repositioning.² For symptoms localized to the intestinal tract, strategies include venting of a gastrostomy feeding tube, use of equipment that allows venting during feedings, and slowing down of tube feedings. Supportive equipment can minimize positional pain, such as seating systems and supportive pillows. Other modalities for consideration, though less studied in such children, include aromatherapy and acupuncture.⁵²

Other medications for persistent pain behaviors

Benzodiazepines are frequently used in children with NI for persistent irritability

and agitation, spasticity, dysautonomia, dystonia, and sleep. They are generally safe and effective in the short term, although sedation and paradoxical effects such as agitation and irritability do occur.^{53, 54} Limitations of daily, prolonged use are a result of tolerance with a decrease of benzodiazepine binding sites. This can be prevented by intermittent use, such as for intermittent muscle spasms or "autonomic storms"; or by short-term use, ideally less than four weeks. Finally, one case series identified clonazepam as a potential adjuvant for neuropathic pain, though treatment was of short duration.⁵⁵

Methadone is the only long acting opioid available as a liquid, a beneficial option for children with a feeding tube. In addition to being a μ -opioid agonist, it may have an added benefit as an NMDA receptor antagonist against glutamate, an excitatory neurotransmitter in the CNS. This includes a theoretical benefit for neuropathic pain.⁵⁶ The main disadvantages are its biphasic elimination and effect of other medications on metabolism, necessitating expertise in use. The initial rapid distribution phase (half life 2-3 hours) followed by a slow elimination phase (half life 4.2-130 hours) can result in drug accumulation and toxicity 2-5 days after starting or increasing methadone.^{57, 58} Potential drug interactions include this partial list of drugs commonly used in children with NI 1) medications that decrease effect of methadone or increase effect when discontinued: phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, resperidone, 2) medications that increase effect of methadone: ciprofloxacin, diazepam, metronidazole, erythromycin, 3) medications that increase risk of QTc prolongation: TCA, phenothiazines.^{57, 58}

Phenobarbital has also been used for persistent irritability in children with NI, such as acute use following cerebral hypoxic injury or a CNS infectious insult.⁵⁹ In addition, phenobarbital has been studied in adults with terminal agitation and seizures at the end of life.⁶⁰

Cannabinoids may also have a role, though they have not been studied in this population. Dronabinol is the synthetic form of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), an active compound of the cannabis plant. Its mechanism of action includes agonist effect at the cannabinoid (C₁ and C₂) receptors.⁶⁰ It has also been studied in adult patients with impairment of the CNS, most notably multiple sclerosis (MS) and traumatic brain injury.⁶¹ Benefit for central pain and spasticity has been demonstrated in patients with MS.⁶²⁻⁶⁵ These are theoretical reasons to consider cannabinoids in children with NI with refractory

DIACOMIT®

Stiripentol



DIACOMIT®

Wirkstoff: Stiripentol

- Zur Anwendung beim Dravet-Syndrom (SMEI)
- Orphan drug-Zulassung
- Hartkapseln und Pulver mit je 250 mg und 500 mg



Diacomit® 250 mg / 500 mg Hartkapseln - Wirkstoff: Stiripentol. **Verschreibungspflichtig.** **Zusammensetzung:** *arzneil. wirksamer Bestandteil:* 1 Hartkapsel Diacomit® 250 mg enth. 250 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol); 1 Hartkapsel Diacomit® 500 mg enth. 500 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol). **Sonstige Bestandteile Hartkaps.** Diacomit® 250 mg: Povidon K29/32; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) entspricht 0,16 mg Natrium pro Hartkaps.; Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E 171), Erythrosin (E 127), Indigocarmin (E 132). **Sonstige Bestandteile Hartkaps.** Diacomit® 500 mg: Povidon K29/32; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) entspricht 0,32 mg Natrium pro Hartkaps.; Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Diacomit® ist indiziert für die Anwendung in Verbindung mit Clobazam u. Valproat bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit schwerer myoklonischer Epilepsie im Kindesalter (SMEI, Dravet-Syndrom), deren Anfälle mit Clobazam u. Valproat nicht angemessen kontrolliert werden können. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Stiripentol od. einen der sonst. Bestandteile; Vorgeschichte mit Psychosen in Form deliranter Anfälle. **Warnhinweise u. Vorsichtsmaßnahmen f. d. Anwendung:** Hemmung v. Cytochrom P450-Isoenzymen: Cave Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln! Vor Behandlungsbeginn u. alle 6 Monate Blutbild u. Leberfunktion kontrollieren. Bei eingeschränkter Leber- u./od. Nierenfunktion Anwendung nicht empfohlen. Anwendung b. Kindern zwischen 6 Monaten u. 3 Jahren sowie d. Wachstumsrate v. Kindern in Komb. m. Natriumvalproat sorgfältig überwachen. Diacomit kann d. Verkehrstüchtigkeit u. die Fähigkeit zum Bedienen v. Maschinen beeinträchtigen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Anorexie; Appetitverlust; Gewichtsverlust (v.a. in Komb. mit Natriumvalproat); Schlaflosigkeit; Benommenheit; Ataxie; Hypotonie; Dystonie. *Häufig:* Neutropenie (persistierende schwere Neutropenie bildet sich nach Absetzen i. allg. spontan zurück); Aggressivität; Reizbarkeit; Verhaltensstörungen, ablehnendes Verhalten; Übererregbarkeit, Schlafstörungen; Hyperkinesie; Übelkeit; Erbrechen; erhöhte g-GT (v.a. in Komb. mit Carbamazepin u. Valproat). *Gelegentlich:* Diplopie (bei Anwendung mit Carbamazepin); Lichtempfindlichkeit; Hautausschlag; Hautallergie; Urtikaria; Müdigkeit. *Selten:* auffällige Leberfunktionswerte. **Weitere Hinweise siehe Fach- und Gebrauchsinformation.** DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, www.desitin.de · Stand: März 2010

Diacomit® 250 mg / 500 mg Pulver - Wirkstoff: Stiripentol. **Verschreibungspflichtig.** **Zusammensetzung:** *arzneilich wirksamer Bestandteil:* 1 Beutel Diacomit® 250 mg Pulver enth. 250 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol); 1 Beutel Diacomit® 500 mg Pulver enth. 500 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol). **Sonstige Bestandteile Diacomit® 250 mg Pulver:** Povidon K29/32; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) und Carmellose-Natrium, entspricht 0,11 mg Natrium pro Beutel; sprühgetrockn. Glucosesirup (500 mg pro Beutel); Aspartam (E 951) 2,5 mg pro Beutel; Tutti-Frutti-Aroma (enthält 4,8 mg Sorbitol pro Beutel); Hyetellose; Erythrosin (E 127); Titandioxid (E 171). **Sonstige Bestandteile Diacomit® 500 mg Pulver:** Povidon K29/32; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) und Carmellose-Natrium, entspricht 0,22 mg Natrium pro Beutel; sprühgetrockn. Glucosesirup (1000 mg pro Beutel); Aspartam (E 951) 5 mg pro Beutel; Tutti-Frutti-Aroma (enthält 4,8 mg Sorbitol pro Beutel); Hyetellose; Erythrosin (E 127); Titandioxid (E 171). **Anwendung:** siehe oben. Diacomit® 250 mg / 500 mg Pulver enthält **Aspartam** u. kann daher für Menschen mit Phenylketonurie schädlich sein; Pat. mit hereditärer Fructoseintoleranz Diacomit® 250 mg / 500 mg nicht einnehmen. **Hinweis:** Informationen zu **Nebenwirkungen, Gegenanzeigen** siehe oben. **Weitere Hinweise siehe Fach- und Gebrauchsinformation.** DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, www.desitin.de · Stand: März 2010

Table 2: Medications (maximum weight 50 kg)

Medications	Mechanism of action	Initial Starting Dose (maximum starting dose)
Neuropathic pain, central pain, and visceral hyperalgesia		
Gabapentin	Thought to inhibit excitation by binding to the alpha-2-delta subunit of voltage dependent Ca ion channels in the CNS	Day 1-3 5 mg/kg/dose PO qhs (250 mg) Day 4-6 2.5 mg/kg/dose am and midday and 5 mg/kg qhs Day 7-9 2.5 mg/kg/dose am and midday and 10 mg/kg qhs Day 10 5 mg/kg/dose am and midday and 10 mg/kg qhs Increase every 3-4 days by 5 mg/kg/day until 1. effective analgesia reached (titrate to minimum total dose of 30 mg/kg/day for children >5 years of age and 40-50 mg/kg/day for children <5 years) 2. side effects experienced or total dose of 60-75 mg/kg/day reached (maximum 3600 mg/day) 3. half of the total dose may be given as the evening dose 4. titrate more rapidly for severe pain and as tolerated
Nortriptyline Amitriptyline	Presynaptic reuptake inhibition in the CNS of norepinephrine and serotonin	Day 1-4 0.2 mg/kg PO qhs (10 mg) Day 5-8 0.4 mg/kg PO qhs Increase every 4-5 days by 0.2 mg/kg/day until effective analgesia or total dose of 1 mg/kg/day (50 mg/day) obtain plasma level and ECG before further dose escalation
Dysautonomia		
Clonidine	Centrally acting alpha 2 ad-renergic receptor agonist, reducing sympathetic outflow	Day 1-3 0.002 mg/kg PO qhs (maximum 0.1 mg) Day 4-6 0.002 mg/kg q 12 hours Day 7-9 0.002 mg/kg q 8 hours In addition: 1. 0.002 mg/kg q 4 hour prn "autonomic storm" 2. doses may be increased to 0.004 mg/kg 3. titrate more rapidly if tolerated
Gabapentin	See above	See above
Cyproheptadine	5HT ₂ , H ₁ & Ach receptor antagonist	See above 0.08 mg/kg PO Q 8 hr (4 mg) If no benefit in 3-5 days, increase by 0.04-0.08 mg/kg
Morphine Sulfate Diazepam	CNS opioid receptors Increased affinity of GABA for GABAA receptor	0.2-0.3 mg/kg PO/SL Q 3-4 hr prn "autonomic storm" (10 mg) 0.05-0.2 mg/kg PO/IV q 6 h prn "autonomic storm" (2.5-10 mg)
Retching and vomiting in children with NI		
Cyproheptadine	See above	See above
Levomepromazine	5HT ₂ , H ₁ , Ach, weak D ₂ receptor antagonist	0.25-1 mg/kg (12.5-50 mg) PO q day
Other medications		
Clonazepam	See diazepam	0.005-0.01 mg/kg PO q 8-12 h (0.25-0.5 mg)
Dronabinol	Cannabinoid receptor agonist (C ₁ and C ₂)	0.05-0.1 mg/kg PO q 12 h (2.5-5 mg) May increase if tolerated to maximum of 10 mg bid

QHS = once at night; PO = oral; PRN = as needed; SL = sublingual; IV = intravenous; Q ... h = every ... hours

Sources include: Lexi Comp's Pediatric Dosage Handbook: 15th ed; Schechter NL, Berde CB, Yaster M (Eds). Pain in Infants, Children, and Adolescents, 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003

pain behaviors and associated symptoms such as spasticity. Side effects include delayed gastric emptying, dizziness, anxiety, depression, irritability, restlessness, tachycardia, and dry mouth.

Back to our patients

H.D. and L.D. are treated with gabapentin, resulting in improvement in symptoms, including a significant decrease in crying and improvement in gastrostomy tube feedings. Symptoms remain resolved for both 9 months later.

D.G. is treated with gabapentin and cyproheptadine. His vomiting and autonomic features decrease significantly within several days. Irritability, crying, and arching improve by 25–50%. Nortriptyline is initiated 1 week later, with improvement noted within 5 days in all symptoms. He is described as being "a new child". The diazepam dose is titrated down without any changes in symptoms. Because of greater improvement following initiation of nortriptyline, gabapentin is weaned down with an associated increase in irritability and crying. This subsequently improves following an increase back to the prior dose. He remains comfortable, tolerating feedings, and sleeping well 12 months later.

Conclusion

In summary, children with NI should be routinely assessed for pain, including asking parents and caregivers if they have concerns about their child experiencing discomfort and supplementing information with pain assessment tools. When concerns of pain are identified, an evaluation for a somatic source of pain should be initiated. When no source is identified or when pain behaviors persist despite treating potential sources, some children will benefit from an empiric trial of gabapentin. Other reasons to initiate a trial of gabapentin include symptoms that develop weeks–months following surgery; symptoms that suggest visceral hyperalgesia, such as pain associated with tube feedings, intestinal gas, and bowel movements; and persistent muscle spasms and dysautonomia. If there is a partial decrease in pain features, nortriptyline may be initiated in combination with gabapentin. Treatment should be considered for other sources of pain behaviors along with use of as needed medications for intermittent problems, such as benzodiazepines, clonidine, and opioids for intermittent muscle spasms or autonomic storms. When pain behaviors continue despite these first steps, methadone is a reasonable next in-

tervention, though it requires expertise in use. In addition, clonazepam and dronabinol have theoretical reasons for consideration. As there is limited evidence to guide us, one must be careful from introducing too many medication trials. Ultimately, awareness of these potential sources of discomfort and distress in children with NI will expand our ability to improve comfort in this vulnerable group of children.

References

1. Stallard P, Williams L, Velleman R, Lenton S, McGrath PJ. (2002) Brief report: behaviors identified by caregivers to detect pain in noncommunicating children. *J Pediatr Psychol.* 27(2): 209–214
2. Carter B, McArthur E, Cunliffe M. (2002) Dealing with uncertainty: parental assessment of pain in their children with profound special needs. *J Adv Nurs.* 38(5): 449–457
3. Breau LM, Camfield CS, McGrath PJ, Finley A. (2003) The incidence of pain in children with severe cognitive impairments. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 157(12): 1219–1226
4. Houlihan CM, O'Donnell M, Conaway M, Stevenson RD. (2004) Bodily pain and health-related quality of life in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 46: 305–310
5. Hunt A, Goldman A, Seers K, et al. (2004) Clinical validation of the paediatric pain profile. *Dev Med Child Neurol.* 46(1): 9–18
6. Breau LM, Camfield C, McGrath PJ, Rosmus C, Finley GA. (2001) Measuring pain accurately in children with cognitive impairments: refinement of a caregiver scale. *J Pediatr.* 138(5): 721–727
7. Hunt A, Wisbeach A, Seers K, et al. (2007) Development of the paediatric pain profile: role of video analysis and saliva cortisol in validating a tool to assess pain in children with severe neurological disability. *J Pain Symptom Manage.* 33(3): 276–289
8. Stallard P, Williams L, Lenton S, Velleman R. (2001) Pain in cognitively impaired, non-communicating children. *Arch Dis Child.* 85(6): 460–462
9. Svedberg LE, Englund E, Malker H, Stener-Victorin E. (2008) Parental perception of cold extremities and other accompanying symptoms in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 12(2): 89–96
10. Lenton S, Stallard P, Lewis M, Mastroyannopoulou K. (2001) Prevalence and morbidity associated with non-malignant, life-threatening conditions in childhood. *Child Care Health Dev.* 27(5): 389–398
11. Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, Finley A. (2002) Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised. *Pain.* 99(1–2): 349–357
12. Greco C, Berde CB. (2005) Pain Management for the Hospitalized Pediatric Patient. *Pediatr Clin N Am.* 52: 995–1027
13. International Association for the Study of Pain (IASP). Pain Definition. Available at http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728#Pain (accessed 24 September, 2009)
14. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. (2006) The revised FLACC observational pain

tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth.* 16(3): 258–265

15. Breau LM, McGrath PJ, Camfield C, Rosmus C, Finley GA. (2000) Preliminary validation of an observational pain checklist for persons with cognitive impairments and inability to communicate verbally. *Dev Med Child Neurol.* 42(9): 609–616
16. Oberlander TF, Gilbert CA, Chambers CT, O'Donnell ME, Craig KD. (1999) Biobehavioral responses to acute pain in adolescents with a significant neurological impairment. *Clin J Pain.* 15(3): 201–209
17. Fanurik D, Koh JD, Schmitz ML, Harrison RD, Conrad TM. (1999) Children with cognitive impairment: parent report of pain and coping. *J Dev Behav Pediatr.* 20(4): 228–234
18. Hadden KL, von Baeyer CL. (2002) Pain in children with cerebral palsy: common triggers and expressive behaviors. *Pain.* 99(1–2): 281–288
19. Oberlander TR, Craig KD. (2003) Pain and Children with Developmental Disabilities. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M (eds) *Pain in Infants, Children, and Adolescents*, 2nd edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 599–619
20. Lauder GR, White MC. (2005) Neuropathic pain following multilevel surgery in children with cerebral palsy: a case series and review. *Paediatr Anaesth.* 15(5): 412–420
21. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. (2006) Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 367: 1618–1625
22. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. (2007) Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 132: 237–251
23. Berde CB, Lebel AA, Olsson G. (2003) Neuropathic Pain in Children. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M (eds) *Pain in Infants, Children, and Adolescents*, 2nd edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 620–41
24. Nicholson BD. (2004) Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology.* 62(Suppl 2): S30–36
25. Frese A, Husstedt IW, Ringelstein EB, Evers S. (2006) Pharmacologic treatment of central post-stroke pain. *Clin J Pain.* 22(3): 252–260
26. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. (2009) Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 8(9): 857–868
27. Canavero S, Bonicalzi V. (2007) *Central pain syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management.* Cambridge University Press, New York, pp 48
28. Mousa H, Caniano DA, Alhaji M, Gibson L, Di Lorenzo C, Binkowitz L. (2006) Effect of Nissen fundoplication on gastric motor and sensory functions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 43(2): 185–189
29. Complex Child E-Magazine. Neuro-Crying, Neuro-Irritability, or Pain? A Personal Account. Available at <http://www.articles.complexcchild.com/nov2009/00166.html> (accessed 3 June, 2010)
30. Delgado-Aros S, Camilleri M. Visceral hypersensitivity. (2005) *J Clin Gastroenterol.* 39(Suppl 3): S194–S203
31. Zangen T, Ciarla C, Zangen S, et al. (2003) Gastrointestinal motility and sensory abnormalities may contribute to food refusal in medically fragile toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 37(3): 287–293

32. Del Giudice E, Staiano A, Capano G, et al. (1999) Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy. *Brain Dev.* 21(5): 307-311
33. Schwarz SM, Corredor J, Fisher-Medina J, et al. (2001) Diagnosis and treatment of feeding disorders in children with developmental disabilities. *Pediatrics.* 108(3): 671-676
34. Hasler ML. (2003) Pharmacotherapy for intestinal motor and sensory disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 32(2): 707-732
35. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. (2005) Gabapentin reduces rectal mechanosensitivity and increases rectal compliance in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 22(10): 981-988
36. Chelimsky G, Chelimsky T. (2001) Familial association of autonomic and gastrointestinal symptoms. *Clin Auton Res.* 11(6): 383-386
37. Chelimsky G, Hupertz VF, Chelimsky TC. (1999) Abdominal Pain as the Presenting Symptom of Autonomic Dysfunction in a Child. *Clin Pediatr (Phila)* 38(12): 725-729
38. Axelrod FB, Berlin D. (2009) Pregabalin: A New Approach to Treatment of the Dysautonomic Crisis. *Pediatrics.* 124(2): 743-746
39. Baguley IJ, Cameron ID, Green AM, Slewa-Younan S, Marosszeky JE, Gurka JA. (2004) Pharmacological management of Dysautonomia following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 18(5): 409-417
40. Diesing TS, Wijdicks EF. (2006) Arc de cercle and dysautonomia from anoxic injury. *Mov Disord.* 21(6): 868-869
41. Baguley IJ. (2008) Autonomic complications following central nervous system injury. *Semin Neurol.* 28(5): 716-725
42. Mehta NM, Bechard LJ, Leavitt K, Duggan C. (2008) Severe weight loss and hypermetabolic paroxysmal dysautonomia following hypoxic ischemic brain injury: the role of indirect calorimetry in the intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 32(3): 281-284
43. Ruiz C, Gener B, Garaizar C, Prats JM. (2003) Episodic spontaneous hypothermia: a periodic childhood syndrome. *Pediatr Neurol.* 28(4): 304-306
44. Sheth RD, Barron TF, Hartlage PL. (1994) Episodic spontaneous hypothermia with hyperhidrosis: implications for pathogenesis. *Pediatr Neurol.* 10(1): 58-60
45. Kloos RT. (1995) Spontaneous periodic hypothermia. *Medicine (Baltimore).* 74(5): 268-280
46. Baguley IJ, Heriseanu RE, Gurka JA, Nordenbo A, Cameron ID. (2007) Gabapentin in the management of dysautonomia following severe traumatic brain injury: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78(5): 539-541
47. Antao B, Ooi K, Ade-Ajayi N, Stevens B, Spitz L. (2005) Effectiveness of alimemazine in controlling retching after Nissen fundoplication. *J Pediatr Surg.* 40(11): 1737-1740
48. Hauer J, Wical B, Charnas L. (2007) Gabapentin successfully manages chronic unexplained irritability in children with severe neurologic impairment. *Pediatrics.* 119(2): e519-522
49. Korn-Merker E, Borusiak P, Boenigk HE. (2000) Gabapentin in childhood epilepsy: a prospective evaluation of efficacy and safety. *Epilepsy Res.* 38(1): 27-32
50. Haig GM, Bockbrader HN, Wesche DL, et al. (2001) Single-dose gabapentin pharmacokinetics and safety in healthy infants and children. *J Clin Pharmacol.* 41(5): 507-514
51. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. (2009) Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet.* 374(9697): 1252-1261
52. Liptak GS. (2005) Complementary and alternative therapies for cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 11(2): 156-163
53. Kalachnik JE, Hanzel TE, Sevenich R, Harder, SR. (2002) Benzodiazepine behavioral side effects: review and implications for individuals with mental retardation. *Am J Ment Retard.* 107(5): 376-410
54. Kalachnik JE, Hanzel TE, Sevenich R, Harder, SR. (2003) Brief report: clonazepam behavioral side effects with an individual with mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 33(3): 349-354
55. Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A. (2003) Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 26(6): 1073-1074
56. Moulin DE, Palma D, Watling C, Schulz V. (2005) Methadone in the management of intractable neuropathic noncancer pain. *Can J Neurol Sci.* 32(3): 340-343
57. Bruera E, Sweeney C. (2002) Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med.* 5(1): 127-138
58. Strouse, TB. (2009) Pharmacokinetic drug interactions in palliative care: focus on opioids. *J Palliat Med.* 12(11): 1043-1050
59. Drake R, Hain R. (2006) Pain-Pharmacologic management. In: Goldman A, Hain R, Liben S (eds) *Oxford Textbook of Palliative Care for Children.* Oxford University Press, Oxford, pp. 325-326
60. Stirling LC, Kurowska A, Tookman A. (1999) The use of phenobarbitone in the management of agitation and seizures at the end of life. *J Pain Symptom Manage.* 17(5): 363-368
61. Croxford JL. (2003) Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs.* 17(3): 179-202
62. Solaro C, Messmer Uccelli M. (2010) Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs.* 70(10): 1245-1254
63. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. (2005) Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology.* 65(6): 812-819
64. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S; Sativex Spasticity in MS Study Group. (2007) Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 14(3): 290-296
65. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. (2004) Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 329(7460): 253

DIBRO-BE

Das älteste moderne Anti-Epileptikum
z.B. zur Therapie des

Dravet Syndroms

DIBROPHARM ARZNEIMITTEL BADEN-BADEN
www.dibrofarm.com



60. Stirling LC, Kurowska A, Tookman A. (1999) The use of phenobarbitone in the management of agitation and seizures at the end of life. *J Pain Symptom Manage.* 17(5): 363-368
61. Croxford JL. (2003) Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs.* 17(3): 179-202
62. Solaro C, Messmer Uccelli M. (2010) Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs.* 70(10): 1245-1254
63. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. (2005) Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology.* 65(6): 812-819
64. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S; Sativex Spasticity in MS Study Group. (2007) Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 14(3): 290-296
65. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. (2004) Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 329(7460): 253
52. Liptak GS. (2005) Complementary and alternative therapies for cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 11(2): 156-163
53. Kalachnik JE, Hanzel TE, Sevenich R, Harder, SR. (2002) Benzodiazepine behavioral side effects: review and implications for individuals with mental retardation. *Am J Ment Retard.* 107(5): 376-410
54. Kalachnik JE, Hanzel TE, Sevenich R, Harder, SR. (2003) Brief report: clonazepam behavioral side effects with an individual with mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 33(3): 349-354
55. Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A. (2003) Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 26(6): 1073-1074
56. Moulin DE, Palma D, Watling C, Schulz V. (2005) Methadone in the management of intractable neuropathic noncancer pain. *Can J Neurol Sci.* 32(3): 340-343
57. Bruera E, Sweeney C. (2002) Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med.* 5(1): 127-138
58. Strouse, TB. (2009) Pharmacokinetic drug interactions in palliative care: focus on opioids. *J Palliat Med.* 12(11): 1043-1050
59. Drake R, Hain R. (2006) Pain-Pharmacologic management. In: Goldman A, Hain R, Liben S (eds) *Ox-*

Julie Hauer, MD
Pediatric Palliative Care
Children's Hospital Boston
300 Longwood Ave
Boston, MA 02115, USA
hauer006@umn.edu

“Neuro-Irritability” in Children with Developmental Disabilities: The Role of Autonomic Nervous System Dysregulation

E. E. GILLES

Department of Pediatric Neurology, Children's Hospitals and Clinics, University of Minnesota

Abstract

The irritable, inconsolable neurologically impaired infant or child is a diagnostic and treatment dilemma. For many, abnormalities of self-regulation lead to inconsolable crying and inconsolability and many have chronic pain from numerous sources. There are numerous potential targets for intervention, including stabilization of autonomic diurnal rhythm, early and aggressive treatment of sympathetic hyperactivity, and a trial of aggressive pain management. Much research remains to be done to define best practice in this complicated group of patients.

Key words

Inconsolability – neurologically impaired child – chronic pain – sympathetic hyperactivity

„Neuro-Irritabilität“ bei Kindern mit Entwicklungsstörungen: Die Rolle der autonomen Nervensystem-Dysregulation

Zusammenfassung

Das irritable neurologisch beeinträchtigte Kind ist hinsichtlich Diagnose und Behandlung ein Dilemma. Häufig führen Veränderungen der Selbstregulation zu Episoden von unstillbarem Weinen und Unwohlsein, und viele Kinder erleben chronische Schmerzzustände aufgrund unterschiedlicher Pathologien. Zu den zahlreichen Therapiestrategien gehören Stabilisierung des autonomen Schlafrhythmus, Behandlung sympathischer Hyperaktivität und aggressive Schmerztherapie. Zukünftige Forschungsschwerpunkte müssen Therapieoptionen in dieser komplizierten Patientengruppe evaluieren.

Schlüsselwörter

Neurologisch beeinträchtigttes Kind – chronischer Schmerz – sympathische Hyperaktivität

Bibliography

Neuropaediatric 2011; 10: 15-19, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

Introduction

The irritable, inconsolable neurologically impaired infant or child is a diagnostic and treatment dilemma worldwide. Traditional approaches, both pharmacologic and non-pharmacologic, often fail. Often inconsolability is multifactorial, involving pain or discomfort, retained primitive reflexes with secondary excessive reactivity to sensory stimuli, sleep dysregulation, and tone issues ranging from spasticity to other movement disorders such as dystonia, choreathetosis and even segmental myoclonus. The role of the autonomic nervous system (ANS) has been largely ignored in this special subset of patients yet is extremely important. The focus of this article is to explore the range of autonomic dysregulation in patients with either a history of brain injury, or brain maldevelopment, and propose potential therapeutic targets with case examples.

The term “neuro-irritability” is used here to describe a sustained activated behavioral state associated with crying, agitation, and inconsolability with or without posturing in a neuro-atypical infant or child who is globally delayed and typically multihandicapped. Infants in this state are not easily consoled despite reasonable measures.

Potential Origins of Irritability

The 2 groups of patients pertinent to this discussion are those who sustained significant brain injury prenatally, perinatally or in the early infantile period and those who have a variety of brain malformations. Brain injury includes insults such as in-utero infarction, perinatal asphyxia, meningitis, events leading to severe hypoxic-ischemic injury such as perinatal injury, cardiac arrest, and traumatic brain injury (most often inflicted). Brain malformations tend to be those that are more severe such as holoprosencephaly¹. In general, older children who were typically developing through infancy do not develop extreme irritability after brain injury although they may certainly have significant autonomic dysregulation. There are many neurologic causes of excessive irritability in infants that are not the focus of discussion here (eg. drug-withdrawal, inherited dysautonomias, certain metabolic and degenerative disorders i. e.: Krabbe disease, glutaric aciduria, lysosomal storage disease, and Lesch-Nyhan syndrome).

Brain injury is typically severe, involving cortical and subcortical regions, especially frontal lobes, basal forebrain, limbic system and basal ganglia. It is common clinically to see an infant who is microcephalic, has fragmented wake-sleep cycles, some degree of visual impairment, severe oral-motor dyspraxia, variable tone patterns, and limited purposeful movement. Many of these infants have limited awareness of their environment, but may recognize caregivers by voice or touch. They are typically very sensitive to certain types of sensory stimulation; some have stimulus evoked seizures triggered by certain tactile stimulation, sounds, even sudden increase in ambient light. These infants share persistent or hyperactive primitive reflexes, and frequently

have a hyperactive gag. Abnormalities of tone or movement include spasticity and extrapyramidal disorders (dystonia, and choreoathetosis). Although many clinicians equate extensor posturing with dystonia, it is not clear if these are really the same phenomena. Opisthotonic posturing, when it occurs, is associated with severe inconsolability.

A number of medications have proven useful in treating irritability and agitation in individuals with developmental disabilities, a topic reviewed recently by Guay². Gabapentin is frequently prescribed, often with good effect in these infants²⁻⁴. Other medications that may prove useful include Levetiracetam, Oxcarbazepine and Topiramate.

Abnormalities of Self-Regulation

Development of neural circuitry is experience dependent with change occurring in response to patterned repetitive stimulation. Normally, the social interaction between parent and infant is the context within which the infant learns to regulate emotion⁵⁻⁸. Physiologic arousal occurs simultaneously between mother & infant in a well-attached mother-infant dyad^{9,10}. The infant with a severely injured or aberrantly organized brain has compromised ability to respond to overtures from the primary caregiver with expected behavior patterns. They are less sensitive to attempts by the primary caregiver to soothe by voice, touching, holding, and rocking, although of course all of these interventions need to be tried. Most very involved infants have significantly less facial expressivity, and do not respond to traditional soothing techniques.

Recognition of Pain/Discomfort

Cues may be subtle or difficult to localize. Many infants have extremely impaired vision or decreased ability to focus visually. There may be a significantly prolonged processing speed. Facial expressivity is markedly decreased with open mouth appearance, there is generally a decreased blink rate and there is a decrease in generalized and purposeful movement. Behavioral response to pain is altered. Pain must be considered in a child engaging in severe self-injury^{11,12}.

It is vital to put pain or discomfort foremost in any treatment hierarchy. It is equally important to consider what is being treated. Frequently infants are treated for "neuropathic pain". It is as likely that the processing of pain is aberrant and that these medications are helping to stabilize

mood as treating neuropathic pain. In this article, neuropathic pain is defined as pain following a disease affecting or of the somatosensory system¹³.

There are many sources of pain or discomfort in this population such as spasticity and muscle spasms, extensor posturing (especially if sustained), poor seating arrangement, neuromuscular scoliosis and secondary spasm. Many of these children are malnourished and hungry; those without gastrostomy tubes (G-tubes) may take very long to feed¹⁴. Nausea is also difficult to diagnose in non-verbal children. Sometimes the only cue is episodic increase in sialorrhea with or without facial grimace.

Autonomic Nervous System Dysfunction

Essentially all infants and children who have had a significant brain insult or who have abnormal brain formation have some dysfunction of the autonomic nervous system. Mitochondrial disease, hydranencephaly and some genetic syndromes (CHARGE, Smith-Magenis, Rett's) have a greater predisposition to autonomic dysfunction¹⁵. This ranges from mild to severe. Severity of autonomic dysregulation correlates with more severe brain dysfunction (and presumably aberrant central autonomic network) worsens with age. There is considerable heterogeneity as to the scope and severity of autonomic dysfunction in these infants and children (Table 1).

Table 1: Signs and Symptoms of Autonomic Dysfunction

Autonomic dysreflexia	Abnormal sleep regulation
Abnormal sleep regulation	Central hypoventilation
Decreased tearing	Abnormal papillary reactivity
Abnormal core temperature	Abnormal temperature regulation
Cold hands and feet	Heat and/or cold intolerance
Decreased heart rate variability	Aberrant flushing
Abnormal sweating patterns (hyper- or hypohydrosis or mixed)	
Feeding intolerance & intestinal dysmotility	

Symptoms particularly distressing to parents are cold extremities, pain, sleep disorders and constipation¹⁶. The most common finding is increased vasomotor reactivity (cold hands and feet). As the degree of dysfunction increases, abnormalities of sweating and temperature regulation are observed (either diurnal variability or heat and/or cold intolerance). Basal core temperature is more commonly low than high. Diurnal temperature variation may be quite remarkable, sometimes several degrees centigrade. Sweating is of-

ten restricted to certain body parts, such as the head or soles of the feet.

Core temperature is a significant predictor of reactivity to external stimuli. Less than 35.5° C and infants begin to be less reactive. By 33.8–34.4° C, they are minimally responsive to stimuli, tone issues are enhanced, and worsening of intestinal dysmotility is not uncommon. At this point, many are also dehydrated with electrolyte abnormalities, elevated lactate, and sometimes increased muscle enzymes if there has been significant cramping. Warming gently back to basal core temperature will reverse these findings.

Autonomic Dysreflexia

Autonomic dysreflexia after spinal cord injury consists of massive sympathetic discharge in response to a strong sensory input to the spinal cord, such as a full bladder or bowel resulting in extensive vasoconstriction in the splanchnic vasculature and secondarily inducing peripheral arterial hypertension^{17,18}. The brain sends inhibitory outflow via parasympathetics but this is not able to transit the injured cord to reach the sympathetic outflow level. Meanwhile vasomotor brainstem reflexes increase parasympathetic outflow through the vagus initially causing bradycardia. Parasympathetic activity above the spinal level causes vasodilatation resulting in flushing, nasal congestion and profuse sweating. Tone may increase in the upper extremities¹⁹. 50 % of children will expe-

rience autonomic dysreflexia after spinal cord injury²⁰. Treatment is reviewed elsewhere¹⁷.

Autonomic dysreflexia or sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury (TBI) is considered to be an autonomic overactivity syndrome^{18,21,22}. The majority of the literature concerns adults. It consists of paroxysmal autonomic overactivity, typically sympathetic hyperactivity, and an oversensitivity to nociceptive stimuli^{18,21}. A key difference is the presence of tachycardia rather than brady-

cardia as a prominent event feature. There is as yet no consensus as to terminology. Autonomic storms, diencephalic seizures, dysautonomia and sympathetic hyperactivity are just some of the many terms in the literature¹⁸. Risk to develop autonomic dysreflexia following TBI increases in proportion to the degree of decrease in heart rate variability (uncoupling between sympathetic/parasympathetic balance) and the presence deep intraparenchymal lesions on MRI^{23, 24}.

Criteria are presented in Table 2. There has been no systematic study of this condition in infants and children. There appear to be 2 specific groups in infants and children; those who share similarities with the criteria in Table 2, and those children who have basal mild-severe hypothermia who become more cold and sweaty during events. Dehydration from insensible losses can be rapid and severe. Presumably Group 1 patients have sympathetic hyperactivity whereas Group 2 patients

There is accumulating literature that gabapentin may prove to be very effective for autonomic-mediated events in children after head injury²⁵⁻²⁷. Recently, Rabchevsky et al. reported the successful attenuation of autonomic dysreflexia and spasticity induced by noxious stimuli in a rat model of spinal cord injury with 50 mg/kg of gabapentin²⁶. This is supportive of other reports of gabapentin suppressing spasticity and effectively treating post-SCI neuropathic pain²⁵. As gabapentin decreases presynaptic glutamate release, it may prevent neurotransmission of noxious stimuli, thereby decreasing activation of afferent sensory nerves triggering autonomic events. Pregabalin may also prove to be effective in these patients²⁷.

Autonomic Enteric Nervous System (ENS) "the second brain"

200–600 million neurons comprise the ENS. It communicates reciprocally with

located in two networks of ganglia, the myenteric and the submucous ganglia. The myenteric ganglia between the external muscle layers extend from the esophagus to the anus embedded in the wall of the gastrointestinal tract. The submucous ganglia are primarily present in the small and large intestines²⁸.

The brainstem serves to integrate control of gastric motility. Digestive tract motility is of the small and large intestine is primarily controlled by the myenteric plexus whereas the submucous plexus principally regulates gastrointestinal blood flow and epithelial cell function²⁹. Sympathetic stimulation inhibits gastrointestinal secretion and motility but is generally not significant unless protective reflexes are engaged. Parasympathetic neurons stimulate motility. Normally, proximal stimulation from stomach distention triggers evacuation of the colon, while small intestine distention suppresses motor activity in the stomach.

More than 30 neurotransmitters have been identified in the enteric nervous system²⁸. Acetylcholine and tachykinins produced by enteric neurons are always excitatory. Nitric oxide, vasoactive intestinal peptide are co-transmitters for inhibitory neurons. Norepinephrine from extrinsic post-ganglionic sympathetic neurons is always inhibitory so that sympathetic stimulation inhibits gastrointestinal secretion and motility.

Injuries to the craniospinal axis that compromise ANS:ENS interface result in abnormalities of gastrointestinal function³⁰⁻³². Dysfunction in infants is often quite severe with feeding intolerance, gastroparesis and intestinal dysmotility³². Current theory is that there is an

Table 2: Criteria for Acute Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity

■ Fever (body temperature > 38.3 °C [101.0°F])
■ Papillary dilatation
■ Excessive diaphoresis
■ Tachycardia (heart rate > 120 or > 100 beats per minute)
■ Hypertension (systolic blood pressure >160 mm Hg or pulse pressure > 80 mm Hg)
■ Tachypnea (respiratory rate > 30 breaths per minute)
■ Extensor posturing or severe dystonia

have mixed sympathetic/parasympathetic activation.

At the point when diagnosed, children are frequently having daily, sometimes life-threatening events. Events can easily be misdiagnosed as seizures because of the posturing that is an almost a uniform feature. Differential includes hydrocephalus, serotonin syndrome, sepsis and encephalitis. Most common triggers are pain or discomfort, excitement, and fatigue. Treatment strategies focus on: a.) developing effective event treatment protocols designed to resolve events as quickly as possible with the fewest medications; and b.) working over time to minimize autonomic diurnal variability and limit triggers by employing a mixture of environmental changes and medications. This involves daily medications in addition to optimizing event protocols. A guideline to doing this is presented in Table 3. Over about 12–18 months, as autonomic diurnal patterns normalize (usually not completely), event frequency decreases sometimes completely and daily medications are slowly weaned.

the CNS via the autonomic nervous system consisting of the parasympathetic (vagus nerve) and the sympathetic (pre-vertebral ganglia). Neurons of the ENS are

Table 3: Approach to Variant Autonomic Dysreflexia

1. Define events, time course, time of day, triggers and effective environmental interventions. Review medications. Have any been added recently associated with worsening of symptoms. Have parents monitor events with ANS flow sheets.
2. Develop written intervention plan to include assessments, interventions and time course of interventions at times. Times for interventions vary by acuity of clinical situation. Times 0, 15-30, 45-60, 75-90. Check vital signs at all time points. Treat according to symptoms i. e. pain, tone, BP & sweating (if present). Repeat medications as needed.

Assessments & Environmental Interventions	Potential Pharmacologic Interventions
1-Check vital signs (Temp, BP, HR, RR), tone 2-Reposition 3-Check bowel and bladder, take action prn 4-Warming techniques *Warmed towels, wipe off and replace *Warm hat, gloves and blanket *Gently warmed 10 ml/kg water bolus G-tube 5-Cooling techniques *Cool towels, wipe off and replace as needed *Cool packs on head, under neck, armpits, groin *Cooling vest, hat if available *Cool 10 ml/kg water bolus via G-tube	*Pain: ibuprofen, tramadol, *Tone +/- incr BP +/- incr HR +/- sweating +/- high T = Bromocriptine *Tone primary: Diazepam, Tizanidine, Baclofen, Trihexyphenidyl *Hypertension primary: Beta blockers (Propranolol, Labetalol) *Sweating & hypothermia: Cyproheptadine

alteration in intestinal regulation in infants with aberrant brain function with enhanced sympathetic activity (often in response to painful stimuli). Dysmotility can worsen following physiologic stress, such as critical illness or orthopedic surgery^{33,34}. Pain and discomfort arise from esophagitis, gastroparesis, constipation, obstipation, and intestinal distention resulting in further enhanced sympathetic activity. Distention of the intestine is extremely painful and does not always result in obvious abdominal distention. The presence of a spastic anal sphincter makes defecation even more painful for these infants. Trismus of the anal sphincter can also occur. Rectal examinations are essential in this population. Overgrowth of bacteria whose fermentation results in gas production is a further mechanism of pain. For this reason, lactulose should be avoided in infants with significant intestinal distention, as it will act as a substrate for enteric bacteria.

Intestinal Pseudo-Obstruction

First described by Ogilvie in 1948, intestinal pseudo-obstruction looks clinically like a mechanical bowel obstruction but no evidence of an obstruction is found³⁵. A predisposing condition is present in more than 95% of reported cases of acute colonic pseudo-obstruction described in the adult literature including surgery, myocardial infarction, sepsis, critical illness and trauma^{36,37}. Differential includes toxic megacolon from *C. difficile*, mechanical obstruction and ischemia.

The general, pharmacologic and surgical strategies in management are reviewed beautifully by Saunders, 2007³⁶. A majority of adults respond to conservative (non-surgical) management (nasogastric decompression, bowel rest, fluid and electrolyte correction and occasionally rectal tube). Active intervention (colonoscopic decompression or surgery) is reserved for those patients with refractory symptoms and severe distention as in these patients there is risk of perforation.

Infants and children with chronic intestinal dysmotility present with recurrent abdominal distention, severe pain, increased seizures, feeding intolerance and on occasion decreased reactivity. Radiographic evidence consists of gaseous distention of the small and large bowel usually with air fluid levels. Episodes of acute-on-chronic intestinal dysmotility and pseudo-obstruction are triggered primarily by illness, side-effects to medication and post-surgery.

Neostigmine

Neostigmine is a parasympathomimetic reversible cholinesterase inhibitor that does not enter the central nervous system. In the intestine, it stimulates muscarinic receptors, enhancing colonic motor activity and accelerating transit³⁸. It can be administered intravenous or orally. Only 2–3% of oral neostigmine is absorbed. Highly effective in adults with acute intestinal pseudo-obstruction, there is an 80–90% response to a single intravenous dose^{36,37,39–41}. Dosage and administration in adults is quite variable, from 1–4 mg intravenous over 3 minutes to several hours^{42–45}. The longest reported intermittent use of neostigmine for chronic intestinal dysmotility and pseudo-obstruction in palliative care is 4 months⁴⁶. There are rare case reports of its use in children^{47–49}. Palliative use for almost 3 years of daily G-tube neostigmine is presented in Case 1.

Case 1: Palliative Longterm Use of Neostigmine in Chronic Pseudo-obstruction

8 year old with mitochondrial complex I/III deficiency, severe neurodevelopmental delay, intractable epilepsy and recurrent admissions every 4–6 weeks for recurrent episodes of feeding intolerance, distention, cramps and worsening seizures. All previous medication trials ineffective. Cleared by Pediatrics and Gastroenterology. IV neostigmine trial performed for safety & efficacy. On cardiac monitors with atropine drawn up. Exam: Facial grimacing from pain and severe abdominal distension. Neostigmine 0.25 mg given IV over 5 minutes with no result at 15 minutes. Repeat dose given with flatus and abdominal decompression within 4 minutes. Abdominal girth decreased 3.5 cm. Patient happy and laughing. Started on "oral" dosing via G-tube at dose 0.5 mg daily. Increased over several months to 3x a day. Has had no admissions for feeding intolerance for 33 months. Have gradually needed increased dosing. Current dosing 6 mg 3x a day (0.4 mg/kg/day).

Conclusion

Irritability in infants in severely disabled infants is extremely common. For many, abnormalities of self-regulation lead to inconsolable crying and inconsolability. Many have chronic pain from numerous sources. ANS dysfunction is the norm rather than the exception in these infants,

because of abnormalities of the central autonomic network and of the ANS:ENS interface. This also potentiates irritability from gut derived pain. There are numerous potential targets for intervention, including stabilization of autonomic diurnal rhythm, early and aggressive treatment of sympathetic hyperactivity and palliative use of neostigmine. Much research remains to be done to define best practice in this complicated group of patients.

References

1. Levey E, Stashinko E, Clegg N et al. (2010) Management of children with holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C: 183–190
2. Guay D (2007) Newer antiepileptic drugs in the management of agitation/aggression in patients with dementia or developmental disability. *Consult Pharm* 22: 1004–1034
3. Haney A, Garner S & Cox T (2009) Gabapentin therapy for pain and irritability in a neurologically impaired infant. *Pharmacotherapy* 29: 997–1001
4. Hauer J, Wical B & Charnas L (2007) Gabapentin successfully manages chronic unexplained irritability in children with severe neurologic impairment. *Pediatrics*, 119: e519–522
5. Loman M & Gunnar M (2010) Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children. *Neurosci Biobehav Rev* 34: 867–876
6. Cerezo M, Pons-Salvador G & Trenado R (2008) Mother-infant interaction and children's socio-emotional development with high- and low-risk mothers Infant. *Behav Dev* 31: 578–589
7. Feldman R (2006) From biological rhythms to social rhythms: Physiological precursors of mother-infant synchrony. *Dev Psychol* 42: 175–188
8. Gunnar M & Quevedo K (2008) Early care experiences and HPA axis regulation in children: a mechanism for later trauma vulnerability. *Prog Brain Res* 167: 137–149
9. Moore G, Hill-Soderlund A, Propper C et al. (2009) Mother-infant vagal regulation in the face-to-face still-face paradigm is moderated by maternal sensitivity. *Child Dev* 80: 209–223
10. Gunnar M, & Quevedo K (2007) The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol* 58: 145–173
11. Hartman E, Gilles E, McComas J et al. (2008) Clinical observation of self-injurious behavior correlated with changes in scalp morphology in a child with congenital hydrocephalus. *J Child Neurol* 23: 1062–1065
12. Symons F, Shinde S, & Gilles E (2008). Perspectives on pain and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 52: 275–286
13. Treede R, Jensen T, Campbell J et al. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70: 1630–1635
14. Campanozzi, A, Capan, G, Miel, E et al. (2007) Impact of malnutrition on gastrointestinal disorders and gross motor abilities in children with cerebral palsy. *Brain Dev* 29: 25–29

15. Chitkara D, Nurko S, Shoffner J et al. (2003) Abnormalities in gastrointestinal motility are associated with diseases of oxidative phosphorylation in children. *Am J Gastroenterol* 98: 871-877
16. Svedberg L, Englund E, Malker H et al. (2008) Parental perception of cold extremities and other accompanying symptoms in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 12: 89-96
17. Krassioukov A, Warburton D, Teasell R et al. (2009) A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 90: 682-695
18. Perkes I, Baguley I, Nott T et al. (2010) A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury. *Ann Neurol* 68: 126-135
19. Rabchevsky A (2006) Segmental organization of spinal reflexes mediating autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Prog Brain Res* 152: 265-274
20. Hickey K, Vogel L, Willis K et al. (2004) Prevalence and etiology of autonomic dysreflexia in children with spinal cord injuries. *J Spinal Cord Med* 27: Suppl 1: S054-60
21. Baguley I, Nott M, Slewa-Younan S et al. (2009) Diagnosing dysautonomia after acute traumatic brain injury: evidence for overresponsiveness to afferent stimuli. *Arch Phys Med Rehabil* 90: 580-586
22. Rabinstein A & Benarroch E (2008) Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Curr Treat Options Neurol* 10: 151-157
23. Lv L, Hou L, Yu M et al. (2010) Prognostic Influence and Magnetic Resonance Imaging Findings in Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 27: 1945-1950
24. Baguley I, Heriseanu R, Felmingham K et al. (2006) Dysautonomia and heart rate variability following severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 20: 437-444
25. Kitzman P, Uhl T & Dwyer M (2007) Gabapentin suppresses spasticity in the spinal cord-injured rat. *Neuroscience* 149: 813-821
26. Rabchevsky A, Patel S, Duale H et al. (2010) Gabapentin for spasticity and autonomic dysreflexia after severe spinal cord injury. *Spinal Cord* epub 2010/06/02
27. Teasell R, Mehta S, Aubut J et al. (2010) A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 91: 816-831
28. Burns A & Thapa, N (2006) Advances in ontogeny of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 18: 876-887
29. Gershon M (2005) Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 39 (5 Suppl 3): S184-193
30. Erkin G, Culha C, Ozel S et al. (2010) Feeding and gastrointestinal problems in children with cerebral palsy. *Int J Rehabil Res* 33: 218-224
31. Ozturk M, Oktem F, Kisioglu N et al. (2006) Bladder and bowel control in children with cerebral palsy: case-control study. *Croat Med J* 47: 264-270
32. Veugelers R, Benninga MA, Calis EA et al. (2010) Prevalence and clinical presentation of constipation in children with severe generalized cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 52: e216-221
33. Vande Velde S, Biervliet SV, De Bruyne R et al. (2010) Gastric Dysmotility Following Orthopaedic Scoliosis Surgery in Patients with Cerebral Palsy: A Case Series. *Neuropediatrics* 41: 182-185
34. Saunders M & Kimmey M (2003) Colonic pseudo-obstruction: the dilated colon in the ICU. *Semin Gastrointest Dis* 14: 20-27
35. Ogilvie H (1948) Large-intestine colic due to sympathetic deprivation; a new clinical syndrome. *Br Med J* 2: 671-673
36. Saunders M (2007). Acute colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 17: 341-360, vi-vii.
37. van der Spoel J, Oudemans-van Straaten H, Stoutenbeek C et al. (2001) Neostigmine resolves critical illness-related colonic ileus in intensive care patients with multiple organ failure—a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 27: 822-827
38. Law N, Bharucha A, Undale A et al. (2001) Cholinergic stimulation enhances colonic motor activity, transit, and sensation in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281: G1228-1237
39. Sgouros S, Vlachogiannakos J, Vassiliadis K et al. (2006) Effect of polyethylene glycol electrolyte balanced solution on patients with acute colonic pseudo obstruction after resolution of colonic dilation: a prospective, randomised, placebo controlled trial. *Gut* 55: 638-642
40. De Giorgio R & Knowles C (2009) Acute colonic pseudo-obstruction. *Br J Surg* 96: 229-239
41. Trevisani G, Hyman N & Church J (2000) Neostigmine: safe and effective treatment for acute colonic pseudo-obstruction. *Dis Colon Rectum* 43: 599-603
42. Ponc R, Saunders M & Kimmey M (1999) Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med* 341: 137-141
43. Paran H, Silverberg D, Mayo A et al. (2000) Treatment of acute colonic pseudo-obstruction with neostigmine. *J Am Coll Surg* 190: 315-318
44. Mehta R, John A, Nair P et al. (2006) Factors predicting successful outcome following neostigmine therapy in acute colonic pseudo-obstruction: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 459-461
45. McNamara R & Mihalakis M (2008). Acute colonic pseudo-obstruction: rapid correction with neostigmine in the emergency department. *J Emerg Med*, 35: 167-170
46. Calvet X, Martinez J, Martinez M (2003) Repeated neostigmine dosage as palliative treatment for chronic colonic pseudo-obstruction in a patient with autonomic paraneoplastic neuropathy. *Am J Gastroenterol* 98: 7-8-9
47. Khosla A & Ponsky T (2008) Acute colonic pseudo-obstruction in a child with sickle cell disease treated with neostigmine. *J Pediatr Surg* 43: 2281-2284
48. Shukla M, Barros R, Majjiga VS et al. (2007) Acute colonic pseudo-obstruction in a pediatric patient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45: 600-602
49. Gmora S, Poenaru D, & Tsai E (2002) Neostigmine for the treatment of pediatric acute colonic pseudo-obstruction. *J Pediatr Surg* 37: E28

Elizabeth E. Gilles, MD
 Assistant Professor of Pediatrics
 University of Minnesota
 Medical Director,
 Departement of Pediatric Neurology
 Children's Hospitals
 and Clinics of Minnesota
 347 North Smith Avenue
 Saint Paul, MN 55102, USA
elizabeth.gilles@childrensmn.org

Pain and Suffering from Epileptic Seizures in the Non-communicative Patient

AUDREY FOSTER-BARBER

Department of Child Neurology, Pediatric Palliative Care, UCSF Benioff Children's Hospital, San Francisco

Abstract

Neugeborene und Kinder mit ausgeprägten neurologischen Behinderungen mögen non-verbal sein, empfinden aber Schmerz in der gleichen Art und Weise wie verbale Kinder und Erwachsene. Krampfanfälle sind in dieser Patientengruppe relativ häufig. Aufgrund von Erfahrungsberichten verbaler Kinder wissen wir, daß seltene Krampfarten existieren die Schmerzen während des Anfalls auslösen, es aber zahlreiche postiktale Schmerzgenesen gibt. Nach einem epileptischen Anfall erleben Kinder nicht selten Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, und Schmerzen aufgrund Verletzung. Kinder mit ausgeprägten neurologischen Behinderungen unterliegen wahrscheinlich einem höheren Schmerzrisiko. Eltern von Kindern mit Epilepsie erfahren sowohl antizipatorischen vor als auch signifikanten post-traumatischen Stress nach dem Krampereignis. Krampfanfälle während der Palliativphase sind mitunter schwierig behandelbar und können durchaus während der Lebensendphase auftreten. Es ist wichtig Krämpfe zu verhindern und Auslöser zu reduzieren und eine medikamentöse Therapie zu wählen, die Nebenwirkungen minimiert. Krampfvorsichtsmaßnahmen dienen der Verletzungsminimierung, wie z.B. das Meiden erhöhter Plätze und heißer Flüssigkeiten, Beaufsichtigung im Wasser und das Tragen eines Helms während gefahrgeneigter Tätigkeiten. Erste-Hilfe während eines Krampfereignisses beinhaltet Initiierung der Seitenlage zur Sicherung der Atemwege und Abstand zu gefährlichen Objekten einzurichten. Ein gutes Krampfmanagement beinhaltet Erfassen von postiktalen Verletzungen und Verabreichung von Analgetika, falls klinische Hinweise auf postiktale Schmerzen existieren. Gute Prävention, geeignete anticonvulsive Therapie, Unterrichtung von Eltern über Sicherheitshinweise und postiktale Schmerztherapie kann Auswirkungen eines Krampfanfalls minimieren.

Keywords

Pain during seizure – Injury from seizure – Postictal migraine – Postictal headache – Terminal seizure – Caregiver response to seizure – Autism – Cerebral palsy – End of life

Schmerzen und Leiden durch die epileptischen Anfälle bei nicht-kommunikativen Patienten

Zusammenfassung

Infants, young children, and children with neurologic impairment are nonverbal, but experience pain in the same way as verbal children and adults. Seizures are relatively common in this population. Based on reports of verbal patients, there are rare seizure types which involve pain during the ictus, but there are multiple sources of postictal pain. After a seizure, it is common to have muscle pain, headache, and pain from injuries. Children with neurologic impairment are likely at greater risk for these painful conditions. Caregivers of children with seizures experience significant anticipatory stress, and significant post-traumatic stress from witnessing events. Seizures in the palliative care setting can be particularly hard to treat, and can be part of the terminal event. It is important to prevent seizures by minimizing triggers such as illness, and by treating with medication while minimizing side effects. Seizure precautions can be designed to minimize injury, such as avoiding high places, avoiding hot liquids, supervision while in water and wearing a helmet in appropriate situations. Seizure first aid includes placing someone in the rescue position to protect the airway, and moving them away from obstacles. Good seizure care also involves assessment for injury post-seizure, and providing analgesia if there are any signs of post-ictal pain. Good preventative care, appropriate anti-epileptic treatment, education of

caregivers about safety issues, and postictal pain relief can minimize the impact of seizures for the patient and caregivers.

Schlüsselwörter

Krampfanfall – Verletzung – Postiktale Migräne – Postiktaler Kopfschmerz – Terminaler Krampfanfall – Autismus – Zerebralparese – Lebensendphase

Bibliography

Neuropaediatric 2011; 10: 20–25, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

Introduction

It is increasingly well established that non-verbal and non-communicative patients experience pain at the same level as patients without neurologic impairment. General recommendations for pain assessment involve 5 steps:

- relying on self-report of pain
- searching for potential causes of pain
- observing patient behaviors
- relying on surrogate reporting of pain or behavior and activity changes and
- attempting an analgesic trial.

In the 2006 Pain Management Nursing Position Statement on Pain Assessment in the Nonverbal Patient (Herr 2006), the authors specifically comment on the difficulty of assessing pain in particular populations in whom self-report is not possible, including the preverbal infant or toddler, patients with cerebral palsy or other severe neurologic impairment, and patients who are unconscious. There are a myriad of pain scales for the neonate and the non-verbal child, but it is well recognized that none of these is ideal for each individual patient in each individual pain situation (Gallo 2002, von Baeyer 2006).

Assessment of pain in the non-communicative child relies heavily on care-

giver report, based on knowledge of the patient's particular baseline function and behavior and changes which indicate may pain (Hunt 2003). Pain behaviors include changes in facial expression and body posture, changes in muscle tone, and changes in response to the environment. Crying or moaning may be a manifestation of pain. Caregivers can often distinguish a different pitch to a child's cry when it is indicative of pain. Sleeping or withdrawn behavior may also be a pain response, seen in particular in prolonged or chronic pain (Coyne 2006). In a survey of parents caring for children with moderate to severe cerebral palsy typical pain behaviors described included: crying, becoming less active, moaning, being uncooperative or irritable, increased stiffness or spasticity, flinching or moving a body part away when it is touched, becoming more active or fidgety, and a decrease or change in sleep pattern. The parents also described other atypical pain behaviors in their children including drooling, flushing, increased seizures, odd laughing behavior, grunting, and self injurious behavior (Hadden 2002). However, pain or distress behaviors may be nonspecific and could be an indication of other physiologic change such as respiratory compromise, autonomic instability, seizure or movement disorder, or possibly even emotional responses such as anger or fear.

One of the most important aspects of pain assessment is the understanding of potential causes of pain. Procedural pain affects neonates, children with cerebral palsy, children with autism, and children in more severe states of neurologic impairment (Nader 2004). It is less clear whether other common events experienced by this population, such as seizures, can produce pain. In this article we will discuss types of seizures and their frequency in non-verbal pediatric patients such as neonates, children with autism, children with cerebral palsy and other neurodevelopmental disorders, and children at the end of life. We will discuss evidence for the painful nature of some seizures based on reports from verbal patients. We will review characteristics of these conditions which make pain behavior hard to interpret, and the distress the events can cause in caregivers. We will focus on the experience of seizures at the end of life. Finally, we will discuss both pharmacologic and nonpharmacologic techniques to minimize any seizure related pain and suffering.

Seizure Types

Seizures manifest in many different ways, from the subtle to the dramatic.

In partial seizures, the electrical activity arises from one area of the brain. Simple partial seizures manifest with intact mental status, complex partial seizures manifest with altered mental status. Symptoms include psychic manifestations (anxiety, déjà vu, an olfactory sensation), autonomic manifestations (flushing), localized motor activity or localized sensory change. Partial seizures can spread to the entire brain, or generalize, to a convulsion. Generalized seizures arise from the entire brain simultaneously, and result in loss of awareness for the duration of the event. Some generalized seizures are very brief, including absence (brief staring with automatisms), myoclonic (rapid muscle twitch) or atonic (sudden loss of postural tone without protective reflexes) seizures. Other generalized seizures are more prolonged, including tonic and generalized tonic clonic (Epilepsy.com). In the first year of life, children with brain injury or developmental anomalies are at risk for infantile spasms, clusters of brief full-body flexor or extensor seizures often associated with irritability or developmental plateau. Seizures in neonates are quite different than those in older children, likely due to the lack of myelin maturation. Neonatal seizures are described as subtle (eye movements, oral-buccal-lingual movements, bicycling or swimming movements, apnea), clonic,

tonic, or myoclonic (Volpe 1989). Many seizures are apparent clinically, but sometimes electroencephalogram (EEG) is required to distinguish between a seizure and another type of clinical event such as posturing from gastro-esophageal reflux, a movement disorder, or a parasomnia. Some seizures are subclinical, silent clinically but apparent by EEG. This is particularly common in the neonate and in the setting of critical illness, (Claassen 2004). Status epilepticus is manifest by a single seizure lasting longer than 30 minutes, or recurrent seizures without return to baseline between (Golf 2004). Any seizure type can be prolonged. The most dramatic manifestation is a primary or secondarily generalized tonic clonic seizure (Table 1).

Frequency of Seizures in the Non-communicative Population

Seizures are a common issue in children. In studies of the general population, seizures are most common in those under one year of age or over 75 years of age (Hauser 1993). Up to 5% of the pediatric population will have a febrile seizure (Nelson 1978). Children with neurologic issues are more likely to have epilepsy or unprovoked seizures. Neonatal seizures are relatively common, occurring in 2.6 out of every 1000 live births. 5% of these seizures last more than 30 minutes by EEG.

Seizure Type	Risk of Pain	
	During Seizure	After Seizure
Neonatal seizures		
Subtle		
Clonic		√
Tonic		√
Myoclonic		√
Infantile Spasms		√
Partial Seizures		
Psychic		√
Autonomic	√	√
Motor	√	√
Sensory	√	√
Generalized		
Absence		
Myoclonic		√
Tonic		√
Tonic Clonic		√
Atonic		√
	<i>Ictal pain from perirolandic region, focal motor contraction</i>	<i>Headache, muscle ache, injury</i>

Table 1: Seizure Types and Risk of Pain

The most common cause of seizures in the term infant is birth asphyxia, but other brain injury, neonatal infection, congenital anomalies, metabolic derangement and genetic disorders also account for seizures in this age group. Seizures are 6-fold more common in the preterm infant than in the term infant (Ronen 1999). Children with cerebral palsy are more likely to have seizures, with rates of seizure noted to be between 35% and 85%. Most children with CP have their first seizure at under one year of age (Dimitrios 1999). Up to 20% of children with autism will have seizures, often in adolescence (Volkmar 1990). In adults and children with brain tumors, 20-45% present with the initial symptom of seizures, and 30% have seizures at the end of life (Hendrikus 2009) (Pace 2009).

Are seizures painful?

It is commonly reported that seizures are not painful (Epilepsy.com). Generally this is the case, even in more dramatic seizure types such as a generalized tonic clonic seizures. Thankfully, during these events the patient is unconscious and amnesic to the event. There are actually rare forms of seizure, emanating from the central periorolandic region, in which the aura or beginning of the seizure is manifest as localized pain of the face, arm or leg. Seizures from the temporal lobe region may manifest as abdominal pain. (Young 1982). Simple partial seizures which manifest as focal muscle stiffening or jerking while the patient is conscious may result in pain similar to a muscle spasm.

Despite being unconscious during a convulsion or other generalized seizure, patients may still experience discomfort after the event. Patients often complain of muscle pain from strong contractions, and describe it as feeling like they "just ran a marathon." Rhabdomyolysis has been documented in adults and children after moderately prolonged seizure, suggesting significant muscle breakdown can occur with resultant discomfort (Sato 2008). No systematic studies have looked at muscle pain after seizures in children. It is well known that even passive stretching or rigorous physical therapy in children with cerebral palsy may induce pain (Hadden 2002). It seems quite likely that even non-verbal patients may experience muscle pain after a convulsion, and that this may be particularly intense in children with abnormal muscle tone.

Injuries can be sustained during a seizure, resulting in post-ictal discomfort. Seizure-related injuries include falls, with soft tissue injury, concussion and more serious traumatic brain injury as a result.

Patients may also sustain fractures or joint dislocations, burns, or submersion injury (Wirrell 2006). In a survey of adults with epilepsy, 30% have had seizure related injury (Neufeld 1999). In another survey of adults with epilepsy, 24% had a head injury due to seizure in the past year, 16% sustained a burn or scald, 10% sustained a dental injury, and 6% sustained a fracture (Buck 2005). Major injury is uncommon, but any sustained injury can lead to post-seizure discomfort. Less data is known about injury from seizures in children. One study demonstrated a 7-14 fold increase in risk of submersion or drowning in children with epilepsy versus the general population (Wirrell 2006). Children or those with neurologic impairment are less likely to sustain a burn, likely because they are unlikely to be cooking or handling very hot food (Kirby 2005). Risk factors for injury due to seizure include a seizure type which involves loss of postural tone (tonic clonic, atonic, myoclonic), increased seizure frequency, poor bone mineral density, and cognitive handicap (Nakken 1993) (Wirrell 2006) (Buck 2005). These risk factors are particularly likely to be present in the population of children with cerebral palsy or other handicap.

Migraine is associated with epilepsy, likely related to similarities in the underlying biologic mechanism behind these disorders (Lipton 2003). Seizures seem to induce headache in many patients. In surveys of adults with epilepsy, 45% report headache after a seizure, which can last for several hours (Forderreugter 2008) (Schachter 1994). Adult patients reported a moderate to severe headache after more than half of their seizures. Many of these headaches had migraine characteristics, including nausea and photophobia. Headache after seizure occurred regardless of seizure type. Headache occurred whether the patient had an underlying migraine tendency or not (Schon 1987). It may be difficult to tell if a child has a headache, but this data in verbal patients certainly suggests this is possible. Parents often report that children are more irritable for up to a day after a seizure, suggesting that this may indeed be the case.

New brain injury or death from seizure is uncommon. In a review of the most dramatic form of seizure in children, convulsive status epilepticus, neurologic morbidity was 15% and mortality was 3-5% (Raspall-Chaure 2006). Injury and death was specifically related to the underlying cause of the seizures, rather than to the presence of the seizure itself. Those with new stroke, traumatic brain injury, severe infection, neurodegenerative disorder or brain tumor were more likely to ex-

perience a bad outcome from prolonged seizure (Maytal 1989). SUDEP, or sudden unexpected death in the epileptic patient, is described as witnessed or unwitnessed death in an epileptic patient which is not due to trauma or drowning. SUDEP may result from having a seizure, but it is thought that some cases occurred even in the absence of a clinical seizure. Data on the risk of SUDEP is primarily from the young adult population. In this population, the published risk of SUDEP varies from 0.35 per 1000 patients in the general population to 1 in 100 person-years in a population with intractable epilepsy. Risk factors include the presence of convulsions, the use of multiple seizure medications, poor medication adherence, prone sleep position, alcohol abuse, male sex, and mental handicap. Protective factors include sharing a bedroom with someone or the use of a listening device while the patient sleeps, and a history of asthma. The limited data in children suggest that the SUDEP risk is lower than that in adults, but it certainly remains a concern for many families (Nashef 2007).

Distress and Suffering caused by Seizures

Anyone who has seen a convulsion can attest to the frightening nature of the event for an observer. Patients often cry out, make choking sounds, or look as if they are not breathing. The movements of a generalized tonic clonic seizure are violent, and look as if they would be painful if experienced in the awake state. Even partial seizures can be dramatic, with the patient unable to interact in their typical fashion. Studies of parents whose child has had their first febrile seizure indicate that the majority of them thought that the child was dying (van Stuijvenberg 1999, Baumer 1981). Most felt that the seizure "looked dangerous" and was "probably harmful" to the child. Over half were very frightened about the prospect of another seizure. Many parents changed their habits and woke frequently to check on their sleeping child, or shared a bed with them. Between 30 and 60% of parents polled had post-traumatic stress symptoms including dyspepsia and insomnia after a child's seizure (Balslev 2008). Families of children with frequent seizures may acclimatize to this worry to some degree, or may experience the same fear with each event.

What is harder to quantify is the emotional distress due to the unpredictable nature and disruptive force of a seizure. Verbal patients discuss the stress of anticipating the next seizure, of restrictions

in activity and social stigma related to epilepsy (Livingston 1977). In adolescents and adults with seizures, both intractable epilepsy and medication side effects contributed to significantly more poor quality of life (Wheless 2006). This is likely to be the case even in a non-verbal patient. Caregivers of children with epilepsy rate in the clinically significant range for stress due to feelings of isolation and role restrictions (Wood 2008) (Westphal-Guitti 2007). In a survey of families affected by pediatric epilepsy, there was more parental stress, and lower ratings of patient self esteem. These scores correlated with the number of medications taken, the number of medical visits in the past year, and the number of nights spent in the hospital for neurologic reasons (Camfield 2008). While the non-verbal child may not experience the same degree of angst over having a seizure, it is likely that the loss of interactions, any discomfort associated with a seizure, and the disruption of the regular schedule all have an impact for the patient.

Seizures in End-of-Life Care

In children with critical illness, or at the end of life, seizures are common and are a source of great distress for caregivers. In this setting, seizures may be caused by the primary brain pathology, including primary tumors or metastases, anoxic brain injury, stroke, and infection (Top 2009). Metabolic derangement in the critically ill, such as hypoglycemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypocalcemia, hypoxia and high fever can lead to symptomatic seizures. Administration of particular medications can cause seizure or lower the seizure threshold, including chemotherapy, meperidine, and bupropion. Rapid withdrawal of benzodiazepines and barbiturates can also precipitate seizure (Connelly 2010).

The natural progression and physiologic events involved in untreated or unsuccessfully treated status epilepticus have been studied in animals and humans. In addition to the visible convulsive activity there is a fairly stereotyped progression of systemic and neurologic change over time if the seizure is untreated or unsuccessfully treated. The EEG shows initially discrete seizures with interictal recovery, then merging seizures, then continual seizure activity, then lower amplitudes of seizure activity, then finally a flat background with no background brain activity and only periodic epileptiform discharges. This is accompanied clinically with the patient becoming unconscious, and the visible clinical seizures "burning out" over

time (Treiman 2003). Accounts of status epilepticus from the pre-antiepileptic era suggest that the most patients fell into coma over hours to days, but that clinical convulsions might continue for days before cardiac or respiratory failure ensued (Hunter 1959). Fever, often reaching temperatures greater than 40 degrees Celsius, can occur within 60-90 minutes of status epilepticus. Elevations of serum white blood cell count and cerebrospinal fluid white blood cells occur relatively quickly, due to demargination, and can be present even after a short seizure. Many patients develop acidosis of primarily metabolic origin, with the first drop in pH at 1 to 3 minutes of seizure, and dramatic acidosis within 15 to 20 minutes of seizure. This acidosis increases the risk of cardiac arrhythmia. Systemic hypertension occurs quickly, and with loss of cerebral autoregulation can lead to marked increases in cerebral blood flow, up to 200 to 600% of normal within 5-10 minutes. Systemic hypertension also contributes to increased pulmonary pressures and the risk of neurogenic pulmonary edema (Simon 1985).

In patients in the palliative care setting, uncontrolled seizures can result in pain for the patient due to the seizure itself. Seizures are also more likely to result in high fever and respiratory distress and demise. In a review of deaths due to status epilepticus, some patients experienced gradual cardiac decline but the majority of young patients without cardiovascular risk factors had sudden cardiac death related to dysrhythmia (Boggs 1998). In patients with primary brain pathology, such as a tumor, the terminal event may be a seizure or status epilepticus, accompanied by cerebral edema and herniation. If an antiepileptic can be administered, it may eliminate recurrent clinical seizures and the associated symptoms. Several medications are available in rectal formulations, which can be administered even in a hospice situation in which there is no intravenous access or ability to give medication orally (Connelly 2010). In status epilepticus, typical antiepileptic medication sometimes can stop the clinical seizure events, and minimize the phase in which the unconscious patient has recurrent seizures. Without EEG monitoring and aggressive treatment, it is still possible that subclinical seizures might continue but the patient does not regain consciousness, and remains in a coma. Even with appropriate antiepileptic medication, it is important to prepare families for the possibility that a seizure may occur, and that this might be the terminal event (Pace 2009). While this can certainly be distressing for the caregiver, the patient will be unconscious and

unaware, and measures can still be taken to minimize suffering from fever or respiratory distress.

Seizure Management to Minimize Pain and Suffering

Taking a broad view of seizure management in the non-verbal pediatric patient requires a focus on both prevention of seizures and specific treatment of seizures, but also on minimizing patient injury and other discomfort and supporting caregivers who witness the events. In patients with epilepsy the seizure threshold is often lowered by poor sleep and viral illness, so a focus on good sleep hygiene and routine infectious disease prevention methods will help minimize the impact of epilepsy. Working with a neurologist, the family can focus on prevention of seizures with typical antiepileptic medications, use of the vagal nerve stimulator, the ketogenic diet, and even seizure surgery (Wustoff 2007) (Lulic 2009) (Kinsman 1992). It is important to assess both the benefits and side effects of treatment because ataxia, oversedation or gastrointestinal side effects may lead to medication non-adherence and certainly can also decrease the overall quality of life for the child (Camfield 2001).

Education about seizure precautions is important to minimize injury from these unpredictable events. Some patients wear helmets, in particular those with atonic seizures in which falls and facial injury is common. All children are advised to wear a helmet for high speed sports activities, such as biking or skating, as an unprotected fall from a seizure could result in head injury. Families should be warned about the risk of burn and submersion injury. Cooking should be supervised and in some cases avoided. All children should only swim with a responsible supervising adult. Young children should be continually watched while in the bath, and older children should take showers only after confirming that another person is home to check on them. Neurologists routinely remind families to have patients avoid high places such as the top bunk of a bed if they have convulsions. Care must also be taken when children are on the playground, in particular on climbing structures. Maintaining good bone health is important, as a child with osteopenia is more likely to sustain a fracture during a seizure. This is a particular risk in children who do not have a weight-bearing ability and who take several seizure medications (Krouwer 2005). Some families change their sleeping habits to watch the child, or buy a seizure bed alarm or baby moni-

tor to catch nocturnal seizures (Fisk 2009). Families should receive support regarding the stressful situation of waiting for the next possible seizure, with practical advice about how to keep their child as safe as possible while still living their lives to the fullest.

Seizure first aide is important to minimize injury or complications from a convulsion or other seizure type. Having information about the appropriate response to a seizure may also minimize stress in observers. Caregivers are advised to place the patient in rescue position (lying on the side with head turned down-ward toward the floor) to avoid choking on secretions or obstruction from the upper airway and tongue. They should loosen the patients clothing, remove glasses, and to move the patient away from any hazards like water or sharp edges of furniture. Caregivers should not put any object in the mouth of someone having a seizure, or try to hold their tongue down in any way. This maneuver is actually more likely to force the tongue back and obstruct the airway, or induce gagging and emesis in the unconscious patient. Families are advised to avoid restraining the patient, as this does not minimize injury. The patient should not be given liquid to drink while having a seizure. While there can be facial color changes, cardiopulmonary resuscitation is not necessary. The patient's heart rate is usually quite high during a seizure, and the chest wall is often quite tense with muscle contractions making rescue breathing unsuccessful. Placing a patient in the CPR position may also lead to airway obstruction (Connelly 2010). Seizure ab-

ortive or "rescue" medications, specifically benzodiazepines, are available and may need to be administered for convulsions lasting more than 3-5 minutes, or recurrent seizures without return to baseline (Friedrichsdorf 2007). Formulations of several benzodiazepines are available for administration by lay persons, via the oral, nasal and rectal route. It is important to provide this medication to caregivers and teach them its appropriate use, both to minimize the complications of seizures and to give the caregiver a role and sense of control over the event (Huang 1998) (Table 2).

Based on the data above rare seizures can cause pain as part of the ictal event. Appropriate treatment for these events would be to minimize the occurrence of the seizure. Patients who are able to communicate report muscle pain, headache, and pain from minor or major injury after a seizure, even if they are entirely amnesic for the event. An important part of good care for the patient with epilepsy includes assessing for the possibility of these conditions, and providing symptomatic relief. Warm compresses and massage may ease muscle pain, and analgesia will likely be needed for headache, pain from oral lacerations, dental injury, or more serious bone and joint injury. In the non-verbal patient, one should consider the possibility of these issues if the patient remains irritable or has a change in behavior beyond the typical short post-ictal period. This does not appear to be a common practice by physicians, but may be an important part of good care to maximize quality of life for any patient with epilepsy (Table 3).

This is meant as a baseline, with dosing variations based on age, weight, and other medications. Please discuss with a neurologist or pharmacist to personalize for your patient.

Dosage:

- Diazepam-rectal, 0.5- 0.15mg/kg/dose, typically <15kg: 5mg, >15kg: 10mg; can dose q 5min, max 30mg in 8 hours
- Lorazepam-oral, buccal, IV, 0.05-0.1mg/kg/dose, typical max single dose 2 mg; can dose q 5min, max 8mg in 12 hours
- Midazolam-nasal, 0.1-0.3mg/kg/dose, typical max dose 10mg; can dose q 5-15 minutes, max 30mg in 8 hours

Typical side effects:

sedation, respiratory depression, risk of bradycardia and hypotension

Special considerations:

- Diazepam commercial gel (Diastat) much more expensive than IV formulation, both effective
- Buccal dosing of medications during seizure-crushed pill between cheek and gum
- Intranasal Midazolam can be administered with an atomizer - in larger patients some limitation by volume needed

Table 2: Seizure Rescue Medications

Prevention
<ul style="list-style-type: none"> • Use appropriate medication or treatment, minimizing side effects • Maintain good sleep hygiene • Prevent illness with good hand hygiene and appropriate immunizations • Maintain good bone density, in particular in those who are on antiepileptics or are non-weight bearing
Seizure Precautions
<ul style="list-style-type: none"> • Avoiding high places like the top bunk • Wear a helmet for high-speed activity like biking or skating (and possibly routine helmet wearing for those with atonic seizures) • Practice water safety - supervised swimming and bathing, consider showers instead • Practice safety when cooking or handling hot food and liquid • Consider nocturnal monitoring via a room-mate, a bed alarm or baby monitor
Seizure First Aide
<ul style="list-style-type: none"> • Turn patient to rescue position • Loosen patient's clothing and move patient away from hazards • Do not restrain the patient • Do not place anything in the patient's mouth or try to hold the tongue • Do not administer liquids orally • Do not perform CPR • Time the seizure and administer a rescue medication as prescribed
Post-seizure Assessment and Treatment
<ul style="list-style-type: none"> • Assess patient for injuries: soft-tissue injuries, lacerations, dental and oral injuries, joint and bone injurie • Provide appropriate treatment and analgesia for any obvious injuries • If the patient appears to be in pain without obvious injury, consider muscle pain and headache and give a trial of appropriate treatment

Table 3: Seizure Management to Minimize Pain and Suffering

Conclusion

Seizures are common in the non-communicative pediatric patient, and may be a source of discomfort primarily in the post-ictal period. Efforts should be made to prevent seizures, while minimizing the impact of medication side effects. Seizure precautions should be used to minimize injury and complications, and seizure first aide should be taught to all possible caregivers both to prevent harm to the patient

but also to help the caregivers deal with the stressful experience of observing a seizure. Post-ictal pain may be more common than previously appreciated, and a trial of analgesia should be considered if there is any obvious injury or if there is concern about headache and muscle pain based on patient behavior. We cannot entirely eliminate the anticipatory stress of caring for a patient with seizures, or the negative impact that witnessing an event can have. Reassurance that patients are unaware and not in pain during a seizure, and realistic discussions of the risk of permanent injury and death from seizures may help caregivers to cope. Finally, in the end of life setting, seizures can be common and can even be the terminal event. Preparing caregivers for this and administering medication to minimize the dramatic nature of the clinical presentation is important.

References

- Bigal ME, Lipton RB, et al. (2003) Epilepsy and migraine. *Epilepsy and Behavior* 4 (Suppl 2): 13-24
- Balslev T (1991) Parental Reactions to a Child's First Febrile Convulsion: A Follow-Up. *Acta Paediatrica* 80(4): 466-469
- Baumer JH, David TJ, et al. (1981) Many parents think their child is dying when having a first febrile convulsion. *Dev Med Child Neurol* 23(4): 462-4
- Boggs JG, Marmarou A, Agnew JP, et al. (1998) Hemodynamic monitoring prior to and at the time of death in status epilepticus. *Epilepsy Research* (31): 199-209
- Buck D, Baker GA, et al. (1997) Patients' Experiences of Injury as a Result of Epilepsy. *Epilepsia* 39(4): 439-444
- Camfeld C, Breau L, Camfeld P (2001) Impact of Pediatric Epilepsy on the Family: A New Scale for Clinical and Research Use. *Epilepsia* 42(1): 104-112
- Claasen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. (2004) Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 62: 1743-1748
- Connelly J and Weissman D (2010) Seizure Management in the Dying Patient. *EPERC Fast Facts* #229
- www.epilepsy.com, Types of Seizures
- Fisk M (2009) Indicated benefits of bed epilepsy sensors to users of a telecare service in the Republic of Ireland. *Journal of Assistive Technologies* 3(1): 37-40
- Forderreuther S, Henkel A, et al. (2002) Headache Associated with Epileptic Seizures: Epidemiology and Clinical Characteristics. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 42(7): 649-655
- Friedrichsdorf SJ, Collins JJ (2007) Management of Non-Pain Symptoms in Pediatric Palliative Care. *Med Princ Pract* 16(Suppl 1): 3-9
- Gallo A-M. (2003) The Fifth Vital Sign: Implementation of the Neonatal Infant Pain Scale. *JOGNN* (32): 199-206
- Golf M, Paice JA, Feulner E, et al. (2004) Refractory Status Epilepticus. *Journal of Palliative Medicine* 7(1): 85-88
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993) Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34(3): 453-458
- Hadden KL, von Baeyer CL (2002) Pain in children with cerebral palsy: common triggers and expressive behaviors. *Pain* 99: 281-288
- Herr K, Coyne PJ, et al. (2006) Pain Assessment in the Nonverbal Patient: Position Statement with Clinical Practice Recommendations. *Pain Management Nursing* 7(2): 44-52
- Huang M-C, et al. (1998) Effects of an educational program on parents with febrile convulsive children. *Pediatric Neurology* 18(2): 150-155
- Hunt A, Mastroiannopoulou K, et al. (2003) Not knowing - the problem of pain in children with severe neurologic impairment. *International Journal of Nursing Studies* 40: 171-183
- Hunter RA (1950/60) Status Epilepticus- History, Incidence and Problems. *Epilepsia* 1: 162-188
- Kinsman SL, et al. (1992) Efficacy of the Ketogenic Diet for Intractable Seizure Disorders: Review of 58 Cases. *Epilepsia* 33(6): 1132-1136
- Kirby S, Sadler RM (1995) Injury and Death as a Result of Seizure. *Epilepsia* 36(1): 25-28
- Krouwer HGJ, Pallagi JL, et al. (2000) Management of Seizures in Brain Tumor Patients at the End of Life. *Journal of Palliative Medicine* 3(4): 465-75
- Livingston S (1977) Psychosocial aspects of epilepsy. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 6(3): 6-10
- Lulic D, et al. (2009) Vagus nerve stimulation. *Journal of Neurosurgery* 27(3): E5
- Malviya S, Voepel-Lewis T, et al. (2005) Difficult pain assessment and lack of clinician knowledge are ongoing barriers to effective pain management in children with cognitive impairment. *Acute Pain* 7: 27-32
- Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA (1989) Low Morbidity and Mortality of Status Epilepticus in Children. *Pediatrics* 83(3): 323-331
- Nader R, Oberlander TF, et al. (2004) Expression of Pain in Children with Autism. *Clin J Pain* 20: 88-97
- Nakken KO, Lossius R (1993) Seizure-Related Injuries in Multihandicapped Patients with Therapy-Resistant Epilepsy. *Epilepsia* 34(5): 836-840
- Nashef L, Hindocha N, Makoff A (2007) Risk Factors in Sudden Death in Epilepsy (SUDEP): The Quest for Mechanisms. *Epilepsia* 48(5): 859-871
- Nelson KB, Ellenberg JH (1978) Prognosis in Children with Febrile Seizures. *Pediatrics* 61 (5): 720-727
- Neufeld MY, Vishne T, et al. (1999) Life-long history of injuries related to seizures. *Epilepsy Research* 34(2): 123-127
- Pace A, Di Lorenzo C, et al. (2009) End of life issues in brain tumor patients. *J Neuro-oncology* 91(1): 39-43
- Raspall-Chaure M, Chin RFM, et al. (2006) Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *The Lancet Neurology* 5(9): 769-779
- Ronen GM, Penney S, Andrews W (1999) The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: A population-based study. *The Journal of Pediatrics* 134(1): 71-75
- Sato T, Ota M, et al. (1995) Recurrent reversible rhabdomyolysis associated with hyperthermia and status epilepticus. *Acta Paediatrica* 84(9): 1083-1085
- Schachter SC, Richman K, et al. (1995) Self-reported characteristics of postictal headaches. *Journal of Epilepsy* 8(1): 41-43
- Schon F, Blau JN (1987) Post-epileptic headache and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50(9): 1148-1152
- Simon RP (1985) Physiologic Consequences of Status Epilepticus. *Epilepsia* 26(Suppl 1): 58-66
- Spitz MC (1998) Injuries and Death as a Consequence of Seizures in People with Epilepsy. *Epilepsia* 39(8): 904-907
- Top T (2009) Seizures at the End of Life. *Journal of Palliative Medicine* 12(7): 661-662
- Treiman DM, Walton NY, Kendrick C (1990) A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Research* 5(1): 49-60
- Van Stuijvenberg M, et al. (1999) Parents' fear regarding fever and febrile seizures. *Acta Paediatrica* 88(6): 618-622
- Volkmar FR, Nelson DS (1990) Seizure Disorders in Autism. *Child and Adolescent Psychiatry* 28(1): 127-129
- Volpe JJ (1989) Neonatal Seizures: Current Concepts and Revised Classification. *Pediatrics* 84(3): 422-428
- Von Baeyer C, et al. (2006) Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3-18 years. *International Association for the Study of Pain* (127): 140-150
- Westphal-Guitti AC, et al. (2007) Quality of Life and Burden in Caregivers of Patients with Epilepsy. *Journal of Neuroscience Nursing* 39(6): 354-360
- Wheless JW (2006) Intractable epilepsy: A survey of patients and caregivers. *Epilepsy and Behavior* 8(4): 756-764
- Wirrell EC (2006) Epilepsy-related injuries. *Epilepsia* 47: 79-86
- Wirrell EC, Wood L, et al. (2008) Parenting stress in mothers of children with intractable epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 13(1): 169-173
- Wu YW, et al. (2002) Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 58:1070-1076
- Wustoff CJ, et al. (2007) Management of Common Neurologic Symptoms in Pediatric Palliative Care: Seizures, Agitation, Spasticity. *Pediatr Clin N Am* 54: 709-733
- Young GB, Blume WT (1982) Painful epileptic seizures. *Brain* 106(3): 537-554
- Zafeiriou DI (1999) Characteristics and Prognosis of Epilepsy in Children With Cerebral Palsy. *J Child Neurol* 14: 289-294

Audrey Foster-Barber, MD, PhD
 Assistant Professor
 Residency Director Child Neurology
 Medical Director Compass Care
 UCSF Pediatric Palliative Care
 UCSF Benioff Children's Hospital
 505 Parnassus Ave.
 San Francisco, CA 94143, USA
 fostera@neuropeds.ucsf.edu

Quantitative Sensorische Testung (QST) zur Schmerzmessung und Untersuchung des sensorischen Systems bei Kindern und Jugendlichen

M. BLANKENBURG^{1,2}, F. AKSU¹, B. ZERNIKOW²

¹ Zentrum für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie

² Vodafone-Stiftungsinstitut und Lehrstuhl für Kinderschmerztherapie und Pädiatrische Palliativmedizin

Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke

Zusammenfassung

Störungen im Bereich des peripheren und zentralen Nervensystems führen oft zu einer Veränderung der sensorischen und Schmerzempfindlichkeit. Mit der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) können die Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen aller Submodalitäten des somatosensiblen Systems mit 13 standardisierten Tests quantitativ erfasst werden. Aus den Messergebnissen der QST lassen sich Rückschlüsse auf Ursachen und Mechanismen ziehen, die chronische Schmerzen und Veränderungen der sensiblen Wahrnehmung verursachen. Damit kann auch die Funktion von dünnen A-delta- und C-Fasern (Schmerzfasern), des spinothalamischen Systems (Tractus spinothalamicus) und anderer zentraler Mechanismen untersucht werden, die durch die Neurographie und SSEP nicht erfasst werden. Bei Erwachsenen wurden mit diesem Verfahren wichtige Erkenntnisse über die Schmerzentstehung gefunden und eine symptomorientierte Therapie entsprechend dem QST-Befund ausgearbeitet. Um QST bei Kindern und Jugendlichen einsetzen zu können, haben wir die Tests bei 176 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren im Gesicht, an der Hand und am Fuß validiert und Referenzwerte erstellt. Nach unseren Ergebnissen ist die QST bei Kindern ab 6 Jahren mit eigenen Referenzwerten valide einsetzbar. Wir fanden interessante Alters- und Geschlechtsunterschiede der sensorischen Wahrnehmung. Danach sind jüngere Kinder (6–8 Jahre) weniger sensibel für alle Wahrnehmungsreize, aber sensibler für alle Schmerzreize als ältere Kinder (9–12 Jahre). Zwischen älteren Kindern und Ju-

gendlichen (13–17 Jahre) fanden sich nur minimale Unterschiede. Mädchen sind für thermische, aber nicht für mechanische Wahrnehmungs- und Schmerzreize empfindlicher als Jungen. Das Gesicht ist bei allen Kindern und Jugendlichen empfindlicher als die Hand und/oder der Fuß. Im Vergleich zu Erwachsenen finden sich deutliche Unterschiede zu den Referenzwerten, aber nicht zu den Verteilungseigenschaften der Werte (Range, Varianz, Seitenunterschiede). Wir erwarten vom Einsatz der QST bei Kindern und Jugendlichen eine Verbesserung der Diagnostik von chronischen Schmerzstörungen und der Klassifikation von neuropathischen Schmerzen sowie Erkenntnisse über die zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen.

Schlüsselwörter

Quantitative Sensorische Testung – Schmerzmessung – sensorisches System – chronische Schmerzen – Kinder – Jugendliche

Quantitative Sensory Testing (QST) for the Examination of Chronic Pain and Sensory Changes in Children and adolescents

Abstract

Abnormalities of the peripheral and central nervous system often lead to sensory and pain perception aberrations. With the Quantitative Sensory Testing (QST) protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) it is possible to analyze pain- and detection thresholds of all somatosensory modalities

with 13 standardized tests. Results of the QST indicate pathologies and mechanisms for chronic pain and sensory changes. With QST it appears feasible to assess the functioning of all different peripheral nerve fibers and of central pathways including the myelinated A-delta non-myelinated C-fibres and the spinothalamic pathways. QST results helped to explain pain mechanisms and to improve symptom orientated therapy in adults. To validate this QST protocol also in children and adolescents, we examined 176 children aged 6–17 years (face, hand and foot) and established reference values. Our results demonstrate that the full QST protocol is feasible and valid for children above 5 years of age with their own reference values. Results revealed developmental, gender and body site differences of somatosensory functions. Younger children (6–8 years) were less sensitive to all detection stimuli, but more sensitive to all pain stimuli than older (9–12 years) children. There were little differences between older children and adolescents (13–17 years). Girls were more sensitive to thermal detection and pain stimuli, but not to mechanical detection and pain stimuli. For all subjects the face was more sensitive than the hand and/or foot. Compared to adults reference values differed, but distribution properties (range, variance and side differences) were similar. From QST we expect improvement of diagnosis, neuropathic pain classification and detection of underlying mechanisms for chronic pain in children and adolescents.

Key Words

Quantitative Sensory Testing – pain assessment – chronic pain – sensory system – children – adolescents

Bibliography

Neuropaediatric 2011; 10: 26–30,
© Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck,
Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID
101166293; OCoLc 53801270

Einleitung

Chronische Schmerzsyndrome haben bei Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahren zugenommen. In Deutschland leiden ca. 200.000 Kinder unter chronischen Schmerzen unterschiedlicher Ursache [1]. Der Schmerz hat seine Warnfunktion verloren und ist zu einem eigenständigen Krankheitsbild geworden. Er beeinträchtigt die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität mit weitgehenden psychosozialen Folgen (Schulausfall, emotionale Belastung). Chronische Schmerzen bei Kindern bleiben ohne Behandlung meist bis ins Erwachsenenalter bestehen. Im Gegensatz zu Erwachsenen sind die Entstehungsmechanismen von chronischen Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen noch wenig erforscht [2]. Chronische Schmerzen entstehen häufig durch eine Funktionsstörung im Bereich der Nervenendigungen und Schmerzrezeptoren (nozizeptives System) oder der peripheren bzw. zentralen Nervenbahnen und der weiterverarbeitenden Systeme (neuropathische Schmerzen). Da die Schmerzverarbeitung auf emotionaler Ebene stattfindet, kommt es außerdem fast immer zu einer sekundären Schmerzverstärkung nozizeptiver und neuropathischer Schmerzreize. An der Aufrechterhaltung von Schmerzen sind darüber hinaus kortikale und subkortikale Reorganisationsprozesse beteiligt. Eine Übertragung der wissenschaftlichen Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder ist nur mit Einschränkungen möglich, da sich bei zahlreichen chronischen Schmerzkrankungen im Kindesalter andere Symptome und Befunde zeigen als bei Erwachsenen (z. B. komplexes regionales Schmerzsyndrom). Ein möglicher Grund hierfür ist, dass sich die Entstehungsmechanismen für neuropathische Schmerzen im Kindes- und Erwachsenenalter unterscheiden. Im Kindesalter ist die Klassifikation und die Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen bis jetzt nicht ausreichend wissenschaftlich untersucht. Darüber hinaus scheint bei Kindern die emotionale Bewertung und das kognitive altersabhängige Verständnis von Schmerzreizen eine andere Rolle zu spielen als bei Erwachsenen. Für die Therapie von chronischen Schmerzen ist es aber wichtig, zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen sowie dem Einfluss emotionaler Faktoren auf

das kindliche Schmerzerleben zu unterscheiden, um sie differenziert beeinflussen zu können. Bislang fehlten geeignete Untersuchungsinstrumente bei Kindern und das nötige Hintergrundwissen, um das psychologische und biologische Entwicklungsstadium bei der Klassifikation und Diagnostik nozizeptiver und neuropathischer Schmerzen berücksichtigen zu können.

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuopathischer Schmerz (DFNS)

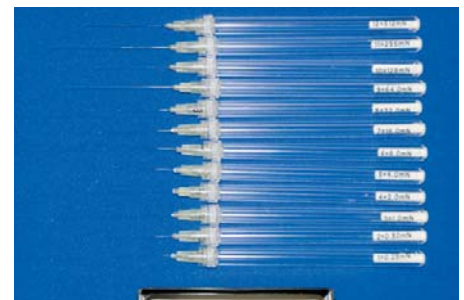
Die QST wurde vom „Deutschen Forschungsverbund Neuopathischer Schmerz“ (DFNS) entwickelt, um die Ursache chronischer Schmerzen zu untersuchen. Die Quantitative Sensorische Testung (QST) besteht aus 13 standardisierten Tests mit denen die Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen aller Submodalitäten des somatosensiblen Systems quantitativ erfasst werden können. Die Kälte- und

Wärmedetektionsschwelle, die Kälte- und Hitzeschmerzschwelle und die thermische Unterschiedsschwelle und paradoxe Hitzeempfindung werden mit einem Thermoanalyser (Abb. 1) bestimmt. Die mechanische Detektionsschwelle wird mit von Frey-Filamenten, die Vibrationsschwelle mit einer Rydel-Seiffer-Stimmgabel und die Druckschmerzschwelle mit einem Druckalgometer untersucht (Abb. 1). Die mechanische Schmerzschwelle, die mechanische Schmerzempfindlichkeit (Reiz-/Antwort-Kurve auf einer numerischen Rating-Skala) und das Verhältnis der Schmerzintensität von Reizserien zu Einzelreizen (Windup) werden mit Pinpricks und die mechanisch-dynamische Allodynie mit Pinsel, Q-Tip und Watte bestimmt (4, 5).

Aus den Messergebnissen der QST lassen sich Rückschlüsse auf die Funktionen des somatosensorischen Nervensystems von den Schmerzrezeptoren über die verschiedenen afferenten Nervenfasern bis zum ZNS ziehen (s. Tab. 1). Damit kann auch die Funktion von dünnen A-delta- und C-Fasern (Schmerzfasern) sowie des spinothalamischen Systems (Tractus spi-



Thermoanalyser, TSA 2001-II Medoc Israel
Ausgangstemperatur 32°, 0°–50°



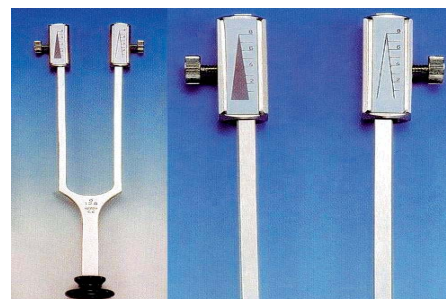
Von Frey Filamente mit Kräften von 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN, MARSTOCK



Pinprick punctate probes mit 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN (Universität Mainz)



Wattebausch (3 mN), Q-Tip (100 mN)
Pinsel (200–400 mN), SENSELab AB™



Stimmgabel nach Rydel-Seiffer, 64 Hz



Druckalgometer, FDN 100, Wagner Instr.
Stimulusintensität von 0 bis 1000 kPa

Abb. 1: Untersuchungsinstrumente für die QST

Tab. 1: Nervenfasereigenschaften

Afferente Nervenbahnen		Funktion,Wahrnehmungseigenschaft	Störung		
Peripher	Zentral		Deafferenzierung	Sensibilisierung	
				Periphere	Zentrale
A β , myelinisiert dick (7-15 μ m) NLG >40 m/s	Hinterstränge	Tactil, Vibration	QST: Hypoästhesie (taktil, Vibration), Neurographie, EMG, SSEP		
A δ , myelinisiert dünn (3-5 μ m) NLG 5 - 50 m/s	Vorder-Seitenstränge	Temperatur,Schmerz (stechend, brennend), lokalisierbar	QST: Hypoästhesie (thermisch), Hypo-algesie (mechanisch)	QST: Hyperalgesie (mechanisch)	QST: Hyperalgesie (mechanisch)
C, unmyelinisiert sehr dünn (1 μ m) NLG 1 m/s		(Hitze-)Schmerz (bohrend, dumpf) unlokalisierbar	QST: Hypoalgesie (Hitze)	QST: Hyperalgesie (Hitze)	QST: Hyperalgesie (thermisch)

NLG: Nervenleitgeschwindigkeit, EMG: Elektromyographie; SSEP: Somatosensorisch evozierte Potentiale

nothalamicus) untersucht werden, die durch die Neurographie und SSEP nicht erfasst werden [3–5]. Bei der Neurographie werden nur die schnellleitenden myelinisierten afferenten (A-alpha- und A-beta-) Fasern erfasst, die nur 10–20% der Fasern in peripheren Nerven ausmachen. Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) erfassen nur die Funktion der Hinterstränge und das lemniskale System. Mit der QST konnte bei Erwachsenen gezeigt werden, dass die Funktion nozizeptiver und afferenter langsam leitender Deltafasern (A-delta- und C-Fasern) sowie das spinothalamische System und zentrale Verarbeitungsmechanismen häufig bei chronischen Schmerzen gestört sind [4]. Durch die QST können Ursachen und Mechanismen chronischer Schmerzen häufig auf eine pathophysiologische Basis zurückgeführt werden. Dieses Verfahren war bislang nicht für die Diagnostik und Therapie von Kindern und Jugendlichen einsetzbar, da die Referenzwerte altersabhängig sind und nicht auf Kinder und Jugendliche übertragen werden können. Da die Methode nicht invasiv, leicht erlernbar und kosteneffizient ist, scheint QST geeignet für die Untersuchung von Kindern.

Validierung der QST bei gesunden Kindern und Jugendlichen

Um die QST bei Kindern und Jugendlichen einsetzen zu können, haben wir das QST-Protokoll des DFNS für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 18 Jahren adaptiert und den Einfluss von Alter, Geschlecht und Körperregion auf die Ergebnisse untersucht, um Referenzwerte zu erstellen [6]. Dafür wurden 176 gesunde Kinder und Jugendliche zwischen 6–16 Jahren ($n = 8$ Mädchen und 8 Jungen pro Jahrgang) mit dem QST-Protokoll des DFNS im Gesicht sowie am Hand- und Fußbrücken untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte nach logarithmi-

schwerer Datentransformation zur sekundären Normalisierung der Verteilung (ausgenommen das Vibrationsempfinden, die Anzahl paradoxer Hitzeempfindung und die thermischen Schmerzschwellen). Unterschiede zwischen der Untersuchungsregion, Alter und Geschlecht wurden mit einer ANOVA (Bonferroni-Korrektur) berechnet und intra-individuelle Seitenunterschiede zwischen rechts und links mit einer Bland-Altman-Analyse.

Alle Probanden jenseits des fünften Lebensjahres haben die Untersuchungsinstruktionen richtig verstanden und befolgt. Das numerische Verständnis für die NRS war bei allen Kindern im Alter > 7 Jahre ausreichend. Niemand brach die Untersuchung (33 Minuten für eine Region) vorzeitig ab oder gab Schmerzen an. Die QST-Parameter unterschieden sich am stärksten in Abhängigkeit von der Körperregion und vom Alter. Am sensibelsten war das Gesicht ($p < 0,001$) für alle Parameter. Die Hand war sensibler für thermische Wahrnehmungs- und Druckschmerzreize ($p < 0,001$) und der Fuß für mechanische Wahrnehmungs- und Schmerzreize ($p < 0,001$). Jüngere Kinder waren weniger sensibel für thermische Wahrnehmungsreize und Vibration ($p = 0,0059-0,001$), aber sensibler für alle Schmerzreize (alle $p < 0,001$), bis auf Kälteschmerz und taktilen Schmerz. Dagegen waren ältere Kinder nur sensibler für thermische Schmerzreize und Druckschmerz als Jugendliche ($p = 0,053-0,002$). Die Schmerzsummation beim Wind-up-Quotient erreichte ein Plateau ab dem 9. Lebensjahr bei 2,5 ($p < 0,001$). Die taktile Detektion lag bei allen Kindern im Bereich der geringsten Reizstärke (bottom effect), so dass Unterschiede mit dieser Methode nicht erfasst werden konnten. Mädchen waren sensibler als Jungen für thermische Wahrnehmungs- und Schmerzreize sowie für Druckschmerz ($p = 0,034-0,003$). Ein Zusammenhang der QST-Testergebnisse

mit der Anwesenheit einer Begleitperson und dem Geschlecht des Untersuchers fand sich nicht.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden Referenzwerte für Region, Alter (junge Kinder 6–8 Jahre, ältere Kinder 9–12 Jahre und Jugendliche 13–16 Jahre) und Geschlecht berechnet. Die Konfidenzintervalle waren für Wahrnehmungsreize kleiner als für Schmerzreize und für taktile Reize kleiner als für thermische Reize. Das Konfidenzintervall für alle thermischen Wahrnehmungs- und Schmerzreize, Druckschmerz, die mechanische Schmerzschwelle und mechanische Schmerzsensitivität hatte einen oberen und unten Wert, so dass theoretisch eine Hypästhesie und Hyperästhesie als auch eine Hypalgesie und eine Hyperalgesie auftreten können. Das Konfidenzintervall für die taktile Detektion hatte nur einen unteren und die Vibration nur einen oberen Wert (bottom effect). Beim Wind-up-Quotienten für die Schmerzsummation lag der untere Wert des Konfidenzintervalls bei 1. Das Fehlen von Schmerzsummation ist normal. Paradoxe Hitzesensation und mechanisch dynamische Allodynie wurde von keinem Probanden wahrgenommen und sind somit immer pathologisch. Neben den Konfidenzintervallen für die Referenzwerte wurden Konfidenzintervalle für pathologische Seitenunterschiede berechnet, die zeigen ab welchem Wert eine Abweichung pathologisch ist. Seitenunterschiede waren durchschnittlich $1,9 \pm 0,8$ mal sensibler als die Referenzwerte.

Diskussion

Das-QST Protokoll des DFNS ist bei Kindern und Jugendlichen ab dem 6. Lebensjahr valide einsetzbar. Wie bei anderen sensiblen Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen sind die Untersuchungsergebnisse abhängig von der Untersuchungsregion [4; 7–13] und vom Alter

[14–20]. Mögliche Ursachen der größeren Wahrnehmungs- und Schmerzempfindlichkeit im Gesicht sind eine höhere Innervationsdichte und geringere Leitungsdistanz zum Gehirn sowie die geringere Epidermisdicke [11; 21; 22]. Die altersabhängigen Unterschiede sind vermutlich neurobiologisch verursacht. Eine Zunahme der Wahrnehmungsempfindlichkeit und eine Abnahme der Schmerzempfindlichkeit mit dem Alter findet sich auch bei Ratten [23–25]. Sie beruhen vermutlich auf Reifungs- und taktilen Lernprozessen [24] von Interneuronen im Kortex und im Hinterhorn des Rückenmarks, wo sensible Afferenzen unterschiedlicher Modalitäten integriert werden [23–25]. Wahrscheinlich spielen auch andere Faktoren wie Aufmerksamkeit [26] und die altersabhängige unterschiedliche emotionale Bewertung und das kognitive Verständnis von nozizeptiven Reizen eine wichtige Rolle [6]. Für die Schmerztherapie ist es möglicherweise wichtig, altersspezifische Unterschiede stärker zu berücksichtigen. Geschlechtsspezifische Veränderungen sind dagegen zu vernachlässigen. Unsere Ergebnisse sprechen gegen eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit bei Mädchen. Die Ursache der größeren thermischen Empfindlichkeit bei Mädchen im Vergleich zu Jungen ist unklar. Da wir keine Unterschiede zwischen Mädchen vor und nach der Pubertät fanden, sind hormonelle Faktoren [26] unwahrscheinlich. Möglicherweise handelt es sich um ein Artefakt. Um unsere Ergebnisse zu überprüfen, haben wir eine weitere Studie zu Geschlechts- und Altersunterschieden mit einer Poweranalyse aus diesen Daten bei gesunden Jungen und Mädchen im Alter von 7 Jahren und 14 Jahren durchgeführt.

Durch den Vergleich mit den publizierten Referenzwerten können die Untersuchungsergebnisse der QST bei Kindern und Jugendlichen beurteilt werden [6]. Die Referenzwerte unterscheiden sich deutlich von den QST Erwachsenenreferenzwerten des DFNS

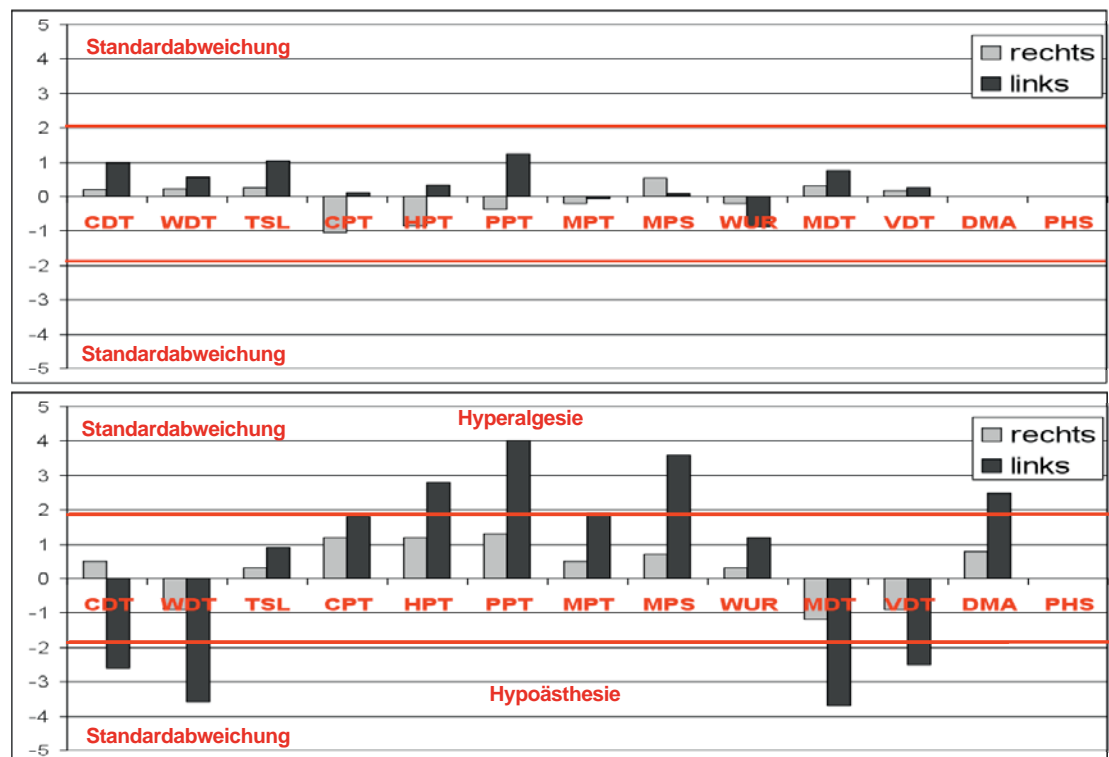
[4]. Noch sensitiver als die Referenzwerte sind intraindividuelle Unterschiede zwischen rechter und linker Seite wie bei Erwachsenen [4]. Aus diesem Grund ist bei Patienten mit einseitigen Schmerzen der Vergleich der kranken Seite mit den Werten der gesunden Seite besser als der Vergleich mit den Referenzwerten. Damit ein Wert im Seitenvergleich als pathologisch eingestuft werden, kann muss er abhängig vom QST-Parameter um das 2- bis 3-Fache über bzw. unter dem Wert der gesunden Gegenseite liegen. Das Ausmaß der Abweichung für pathologische Werte wurde für jeden QST-Parameter separat berechnet und publiziert [6]. Diese Werte und auch die Konfidenzintervalle der Referenzwerte sind für die taktile Wahrnehmung und das Vibrationsempfinden deutlich kleiner als für die thermische Wahrnehmung und die Schmerzempfindung. Das liegt daran, dass die Diskriminationseigenschaften von Mechanorezeptoren besser sind als von Nozizeptoren und die Weiterlei-

tungseigenschaften von myelinisierten A β -Fasern und Hintersträngen besser sind als von A δ -/C-Fasern und Vorderseitensträngen [27].

Damit ist die Grundlage für den breiten klinischen Einsatz der QST bei Kindern und Jugendlichen gelegt. Dadurch werden Schmerzen und Sensibilitätsstörungen bei Kindern und Jugendlichen besser differenzierbar und behandelbar. Das folgende Beispiel zeigt, wie die QST als „verlängerter Arm“ der neurologischen Untersuchung bei einer Patientin mit multipler Sklerose helfen kann, Empfindungsstörungen im Rahmen einer ängstlich erhöhten Körper selbstaufmerksamkeit von neurologischen Reiz- und Ausfallserscheinungen im Rahmen eines Schubes zu differenzieren.

Kasuistik

Ein 14-jähriges Mädchen mit einer multiplen Sklerose (MS) entwickelte beim ersten Schub 2008 Sensibilitätsstörun-



CDT: Kaltschwelle, WDT: Warmschwelle, TSL: Unterschiedsschwelle zwischen kalten und warmen Reizen, CPT: Kälteschmerzschwelle, HPT: Hitzeschmerzschwelle, PPT: Druckschmerzschwelle, MPT: Mechanische Schmerzschwelle, MPS: Mechanische Schmerzsensitivität, WUR: Wind-up-Ratio (Empfindungsstärke einer Reizserie 1Hz/Einzelreiz), MDT: Tactile Detektionsschwelle, VDT: Vibrationsschwelle, DMA: Allodynie, PHS: Paradoxe Hitze-sensation

Abb. 2: Z-Profil einer QST-Untersuchung der Füße bei einer 14-jährigen Patientin mit multipler Sklerose. Durch die Z-Transformation werden die unterschiedlichen Maßeinheiten der 13 QST-Untersuchungen auf ein vergleichbares Maß transformiert, das die Abweichung des Untersuchungsergebnisses eines Patienten vom Konfidenzintervall der Referenzwerte darstellt. Abweichungen nach unten zeigen eine Hypoästhesie und Abweichungen nach oben eine Hyperalgesie an. Die obere Abbildung zeigt einen unauffälligen QST-Befund bei unauffälligem MRT des Kopfes im Intervall zwischen 2 Schüben. Die untere Abbildung zeigt ein pathologisches QST-Profil mit einer kombinierten thermisch und mechanischen Hypoästhesie (Wahrnehmungsschwellen für thermische und taktiler Reize sowie das Vibrationsempfinden außerhalb der 2-fachen Standardabweichung der Referenzwerte) als Hinweis auf eine Funktionsstörung der lemniskalen Bahnen und eine Hyperalgesie auf Hitze, Druck und mechanische Reize sowie eine Allodynie als Hinweis auf eine Funktionsstörung der extralemniskalen Bahnen durch einen neuen Kontrastmittel aufnehmenden Herd im MRT rechts periventriculär während des zweiten Schubes. Die Patientin gibt bei beiden Untersuchungen Empfindungsstörungen im linken Bein an, die bei der neurologischen Untersuchung nicht voneinander zu unterscheiden sind.

gen, Schmerzen und eine leichte Parese im rechten Bein. Die Symptomatik bildete sich unter Therapie mit hochdosierten Steroiden im Verlauf von ca. 6 Wochen vollständig zurück. Im MRT fanden sich 2 kleine Kontrastmittel aufnehmende Herde periventriculär bds. und ein Herd im Spinalkanal hinterhorn in Höhe LWK 5 rechts, die sich bei den Verlaufskontrollen ebenfalls langsam zurückbildeten. Im Liquor fanden sich eine leichte Pleozytose, ein pathologischer Delpech-Lichtblau-IgG-Quotient (1, 2) und oligoclonale Banden. Seitdem entwickelte sie mehrfach im Quartal Sensibilitätsstörungen und Schmerzen in den Extremitäten unterschiedlicher Lokalisation über mehrere Tage bei hoher Ängstlichkeit und Selbstaufmerksamkeit. Die Patientin gibt bei der neurologischen Untersuchung jeweils Empfindungsstörungen an unterschiedlichen Orten an, die topisch nicht sicher zugeordnet werden können. Bei der QST und bei den MRT-Kontrollen zeigt sich wiederholt ein Normalbefund (Abb. 2). Etwa 18 Monate nach dem ersten Schub stellt sie sich mit gleichartigen Empfindungsstörungen vor, die bei der neurologischen Untersuchung nicht von den vorausgehenden Symptomen zu differenzieren sind. Jetzt zeigt die QST eine kombinierte thermische und mechanische Hypoästhesie als Hinweis auf eine Funktionsstörung der lemniskalen Bahnen und eine Hyperalgesie auf Hitze, Druck und mechanische Reize als Hinweis auf eine Funktionsstörung der extralemniskalen Bahnen. Bei der MRT-Kontrolle finden sich zwei neue Kontrastmittel aufnehmende Herde periventriculär rechts in der Nähe der hinteren Capsula interna als Hinweis auf den zweiten Schub.

Ausblick

Derzeit untersuchen wir die Güte der QST für die Unterscheidung zwischen organischen und somatoformen Schmerzstörungen. Außerdem führen wir mehrere Studien bei Patienten mit Erkrankung des peripheren (hereditäre, traumatische und stoffwechselbedingte Neuropathien) und zentralen (Cerebralparesen, CRPS) Nervensystems durch, um zu klären, bei welchen Krankheiten neuropathische Schmerzen auftreten und um die klinischen Kriterien für die Klassifikation von neuropathischen Schmerzen bei Kindern empirisch besser zu erfassen.

Literatur

- Dobe M, Hechler T, Damschen U, Zernikow B (2009) Stationäre multimodale Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen. In: Zernikow B (Hrsg) Schmerztherapie bei Kindern. Springer, Heidelberg
- McGrath PA, Brown SC (2006) Quantitative sensory testing in children: Practical considerations for research and clinical practice. *Pain* 123: 1-2
- Hansson P, Backonja M, Bouhassira D (2007) Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: Clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 129: 256-259
- Rolke R, Baron R, Maier C et al. (2006) Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 123: 231-243
- Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD (2006) Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 10: 77-88
- Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A, Magerl W, Aksu F, Zernikow B (2010) Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: Developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain* 149: 76-88
- Dyck PJ, Zimmerman I, Gillen DA, Johnson D, Karnes JL, O'Brien PC (1993) Cool, warm, and heat-pain detection thresholds: testing methods and inferences about anatomic distribution of receptors. *Neurology* 43: 1500-1508
- Jamal GA, Hansen S, Weir AL, Ballantyne JP (1985) An improved automated method for the measurement of thermal thresholds. 1. Normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 354-360
- Verdugo R, Ochoa JL (1992) Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain* 115: 893-913
- Yarnitsky D, Sprecher E (1994) Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci* 125: 39-45
- Dyck PJ, Schultz PW, O'Brien PC (1972) Quantitation of touch-pressure sensation. *Arch Neurol* 26: 465-473
- Goldberg JM, Lindblom U (1979) Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 793-803
- Thibault A, Forget R, Lambert J (1994) Evaluation of cutaneous and proprioceptive sensation in children: a reliability study. *Dev Med Child Neurol* 36: 796-812
- Cooper PJ, Awden HN, Camfield PR, Camfield CS (1987) Anxiety and life events in childhood migraine. *Pediatr* 79: 999-1004
- Lander J, Fowler-Kerry S, Hill A (1990) Comparison of pain perceptions among males and females. *Can J Nurs Res* 22: 39-49
- Fradet C, McGrath PJ, Kay J, Adams S, Luke B (1990) A prospective survey of reactions to blood tests by children and adolescents. *Pain* 40: 53-60
- Fowler-Kerry S, Lander J (1991) Assessment of sex differences in children's and adolescents' self-reported pain from venipuncture. *J Pediatr Psychol* 16: 783-793
- Goodenough B, Addicoat L, Champion GD, McInerney M, Young B, Juniper K, Ziegler JB (1997) Pain in 4- to 6-year old children receiving intramuscular injections: a comparison of the faces pain scale with other self-report and behavioral measures. *Clin J Pain* 13: 60-73
- Ross DM, Ross SA (1988) Childhood pain. Current issues, research, and management. Urban & Schwarzenberg, Baltimore
- McGrath PJ, Hsu E, Cappelli M, Luke B, Goodam JT, Dunn-Geier J (1990) Pain from pediatric cancer: A survey of an outpatient oncology clinic. *J Psychosoc Oncol* 8: 109-124
- Meier PM, Berde CB, DiCanzio J, Zurakowski D, Sethna NF (2001) Quantitative assessment of cutaneous thermal and vibration sensation and thermal pain detection thresholds in healthy children and adolescents. *Muscle Nerve* 24: 1339-1345
- Johansson RS, Vallbo AB (1979) Tactile sensibility in the human hand: relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin. *J Physiol (Lond)* 268: 300
- Fitzgerald M (2005) The development of nociceptive circuits. *Nature Reviews Neuroscience* 6: 507-520
- Fitzgerald M, Walker SM (2009) Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol* 5: 35-50
- Granmo M, Petersson P, Schouenborg J (2008) Action-based body maps in the spinal cord emerge from a transitory floating organization. *J Neurosci* 28: 5494
- Goodenough B, Thomas W, Champion GD, Perrott D, Taplin JE, von Baeyer CL, Ziegler JB (1999) Unravelling age effects and sex differences in needle pain: ratings of sensory intensity and unpleasantness of venipuncture pain by children and their parents. *Pain* 80: 179-190
- Schmelzle-Lubiecki BM, Campbell KA, Howard RH, Franck L, Fitzgerald M (2007) Long-term consequences of early infant injury and trauma upon somatosensory processing. *Eur J Pain* 11: 799-809

Dr. med. Markus Blankenburg
Zentrum für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie
Vodafone-Stiftungsinstitut und Lehrstuhl für Kinderschmerztherapie und Pädiatrische Palliativmedizin
Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln
Universität Witten/Herdecke
Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5
D-45711 Datteln
m.blankenburg@kinderklinik-datteln.de

Forschung

Aufruf zur Teilnahme an der Erfassung von Behandlungen mit Stiripentol (Diacomit®)

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Substanz Stiripentol ist zur Behandlung des Dravet-Syndroms in Deutschland als Orphan Drug zugelassen. Diese Zulassung ist als vorläufig anzusehen, die Europäische Zulassungsbehörde verlangt bis Ende 2011 die Vorlage von mindestens 200 dokumentierten Behandlungsfällen, die im Rahmen einer internationalen Studie „Diavey“ gewonnen werden. Dazu ist es notwendig, die Patienten bis zum Mai 2011 in die Studie einzuschließen.

Der Hauptanteil der eingeschlossenen Patienten kommt aus Frankreich und Deutschland. In den vergangenen 2½ Jahren konnten 157 Patienten rekrutiert werden, es verbleibt

nur noch ein gutes halbes Jahr, um die fehlenden 43 Patienten in die Studie einzubringen.

Zweck dieser Studie ist vorwiegend die Sammlung von Sicherheitsdaten, die für die Aufrechterhaltung der Zulassung des Medikaments notwendig sind. Wird das Studienziel nicht erreicht, verfällt die Zulassung des Medikaments. Es ist keine interventionelle Studie, die Behandlung richtet sich ausschließlich nach klinischen Notwendigkeiten, die Studie dient nur zur therapiebegleitenden Datensammlung.

Ich bitte Sie daher, wenn Sie planen, ein Kind mit Stiripentol zu behandeln, an die Studie zu denken und Kontakt mit mir aufzunehmen. Die Behandlung kann dann in Kooperation mit

dem jeweiligen Prüfzentrum durchgeführt werden, die Erfassung der studienrelevanten Daten erfordert nur wenige Kontakte mit dem Prüfzentrum. Die enge verbleibende Studiendauer erlaubt es nicht, weitere Prüfzentren einzurichten. Das Verhältnis aus verkauften Packungen und erfassten Patienten spricht dafür, dass nur ein geringer Teil der Behandlungen durch die Studie erfasst wird.

Ich verfasse dieses Rundschreiben als nationaler Koordinator der Studie. Ich möchte dieses Schreiben jedoch keinesfalls als Aufforderung verstanden wissen, Patienten mit Stiripentol zu behandeln. Dies ist selbstverständlich Ihre therapeutische Entscheidung.

Es geht darum, dass möglichst viele der durchgeführten Behandlungen in der Sicherheitsstudie erfasst werden können.

Ich handle mit diesem Schreiben nicht im Auftrag des Herstellers. Es wäre aber schade, wenn uns durch Wegfall der Zulassung von Stiripentol eine therapeutische Option für ein schwer behandelbares Epilepsiesyndrom wieder verloren gehen würde.

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

Webauftritt ChildrenMS (www.childrenMS.de)

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

hiermit möchte ich Ihnen mitteilen, dass unsere Webseite zur pädiatrischen Multiplen Sklerose (MS), die sich speziell an betroffene Kinder und Jugendliche richtet, seit kurzem online ist. Die Seite ist entstanden im Verbund ChildrenMS des krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) mit Förderung durch

das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Die Seite wendet sich auch an Eltern betroffener Kinder und Jugendlicher sowie an Experten. Auf der Expertenseite wird unter der Rubrik „Klinische Studien“ auf die BETAPAEDIC-Studie, die erste europäische Therapiestudie zur kindlichen MS hingewiesen. Diese untersucht prospektiv, ob eine frühzeitige Behandlung pädiatrischer MS-

Patienten mit beta-Interferonen das Auftreten von Schüben und/oder Fortschreiten von Krankheitssymptomen verzögern und damit langfristig Behinderungen entgegenwirken kann. Für diese Studie werden noch Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 12 und 16 Jahren gesucht, bei denen eine schubförmig verlaufende MS diagnostiziert wurde und die erstmals eine immunmodula-

torische Behandlung mit Beta-Interferonen erhalten sollen.

Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Direktorin der Abteilung 2
Mit Schwerpunkt
Neuropädiatrie
Universitätsklinikum
Göttingen
gaertnj@med.uni-goettingen.de

Personalien

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Staudt auf Stiftungsprofessur „Neuroplastizität des kindlichen Gehirns“ in Tübingen berufen

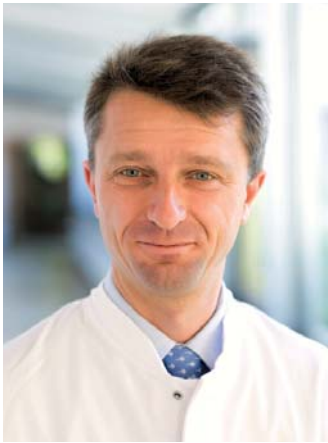
Priv.-Doz. Dr. med. Martin Staudt, stellv. Chefarzt der Klinik für Neuropädiatrie und Neurorehabilitation, Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche der Schön Klinik Vogtareuth (Südostbayern), wurde zum 1. August 2010 – parallel zu seine ärztlichen

Tätigkeit – auf eine Stiftungsprofessur der Eberhard Karls Universität Tübingen berufen. Diese neu geschaffene Professur geht der Frage nach, wie frühe Schädigungen die Entwicklung des kindlichen Gehirns beeinflussen und welche Möglichkei-

ten der Kompensation und Reorganisation es danach gibt. Unter „Neuroplastizität“ versteht man die Fähigkeit des Gehirns, seine Struktur und Organisation an Veränderungen, wie Schäden oder Lernanforderungen, anzupassen. Die Stiftungsprofessur

ist Ergebnis einer Kooperation zwischen der Universität und der Klinikgruppe SCHÖN KLINIK.

Vor seinem Wechsel im Jahre 2008 an die Schön Klinik Vogtareuth war Prof. Dr. med. Martin Staudt als Oberarzt an der Abteilung Neuropädiatrie



und Entwicklungsneurologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Eberhard-Karls-Universität Tübingen tätig. Hier zählt die Plastizität des sich entwickelnden Gehirns (Developmental Neuroplasticity) zu den Forschungsschwerpunkten. Professor Staudts Forschungstätigkeit mündete in über 30 wissenschaftliche Publikationen und sieben Wissenschaftspreise – darunter den „Hans Jörg Weitbrecht Wissenschaftspreis“ für

klinische Neurowissenschaften (2007).

Synergien für Patienten: Kooperation von Forschung und klinischer Praxis

Von der Kooperation versprechen sich die Universität sowie die Schön Klinik Synergien für Patienten. Die Klinikgruppe ist an sieben von zwölf Standorten auf Neurologie spezialisiert und gehört mit einer Neuropädiatrie in der Schön Klinik Vogtareuth zu den international führenden Zentren für die stationäre Rehabilitation von neurologisch erkrankten und verunfallten Kindern. Dafür stehen insgesamt 45 stationäre Plätze (Frührehabilitation und weiterführende Rehabilitation) zur Verfügung. Die wissenschaftliche Begleitung des Rehabilitationsverlaufs dieser kleinen Patienten bietet die Chance, die „Developmental Neuroplasticity“ weiter zu untersuchen. „Mit unserer neu-

ropädiatrischen Rehabilitation ergänzen wir das Spektrum der Universitätsklinik und werden zukünftig gemeinsam mit Tübinger Wissenschaftlern in Vogtareuth klinischen und wissenschaftlichen Fragestellungen nachgehen können“, sagt Professor Martin Staudt.

Darüber hinaus ist an der Schön Klinik Vogtareuth die Epilepsiechirurgie bei Kindern seit mittlerweile zwölf Jahren etabliert. Dank innovativer bildgebender Verfahren, die Professor Staudt maßgeblich einführte, können kritische funktionstragende Zentren des Gehirns nicht-invasiv lokalisiert werden. Dies führt zu einer wesentlichen Erleichterung bei epilepsiechirurgischen Eingriffen in der Nähe von solchen Zentren. Und hier liegt auch ein großes wissenschaftliches Potential: „Besonders die invasiven Verfahren, die in der Vorbereitungsphase zu epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Kindern eingesetzt

werden, bieten einen direkten und bislang kaum genutzten wissenschaftlichen Zugang zu Funktionen und Fehlfunktionen des kindlichen Gehirns, von denen wir uns wesentliche Erkenntnisse für das Gebiet der „Developmental Neuroplasticity“ versprechen“, betont Professor Staudt. Seine Forschung soll u.a. Auskunft geben, wie sich das kindliche Gehirn nach Läsionen wieder erholen kann.

Professor Staudt studierte Medizin in Regensburg sowie an der TU München und arbeitete zunächst als Assistenzarzt an der Kinderklinik Schwabing der TU München. Er promovierte über die „Myelinisierung des kindlichen Gehirns in der MRT – ein Altersstandard“ und arbeitete von 1999 bis 2008 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen – davon die letzten drei Jahre als Oberarzt. Er hielt am 15. Oktober 2010 seine Antrittsvorlesung in Tübingen.

Prof. Dr. Fuat Aksu, Datteln

Im Januar 2011 verabschiedet sich Prof. Dr. Karl H.P. Bentele, Hamburg, in den Ruhestand

Herr Professor Dr. Karl Bentele wurde am 9. Dezember 1944 im baden-württembergischen Ravensburg geboren. Die Eltern waren Gutsbesitzer auf einem landwirtschaftlichen Lehrbetrieb. Hierdurch geprägt, schloss er zunächst eine landwirtschaftliche Ausbildung ab und machte einen Abschluss auf der landwirtschaftlichen Fachschule Ravensburg. Nach Tätigkeit in der Fürstlich Hohenzollern'schen Gutsverwaltung, absolvierte er den Grundwehrdienst bei der Bundeswehr, wo er sich entschied, die allgemeine Hochschulreife nachzuholen. Diese schloss er inklusive großem Latinum ab und studierte fortan Humanmedizin an der Universität Hamburg. Ein Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes ermöglichte ihm einen Studienaufenthalt in Japan an der Universität Tottori (Medizinische Fakultät Yonago). Bemerkenswert ist, dass

dieser Aufenthalt Professor Bentele derart inspirierte, dass er sich für Japanologie einschrieb. Dieses Studium führte er noch über das Ende des Medizinstudiums fort. Im Jahre 1978 promovierte Herr Bentele am Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg bei Professor Dr. Bentele mit dem Thema: „Spektralphotometrische Untersuchungen über die Affinität einer Serie homologer Chlorobiphenyle zum mikrosomalen Cytochrom P450 der Rattenleber nach Vorbehandlung mit polychlorierten Biphenylen und anderen Induktorsubstanzen“. Nach Approbation zum Arzt und Promotion zum Dr. med. absolvierte Herr Bentele über dies das US-Amerikanische Staatsexamen (EFCMG). Breit ausgebildet trat er im Jahr 1979 dann zum zweiten Mal ins Berufsleben ein, war zunächst wissenschaftlicher Assistent an der Universitäts-Kinderkli-

nik Hamburg-Eppendorf unter Direktor Prof. Dr. Schäfer und später Hochschulassistent (C1) unter Prof. Dr. F. J. Schulte. Es folgten wissenschaftliche Ar-

beitsaufenthalte in Kanada bei Prof. J. Sinclair (Hamilton, Ontario) sowie bei Prof. W. Logan und Prof. Barry Smith (jeweils Toronto). Im Jahr 1989 habilitierte sich Professor Bentele, wurde Oberarzt und erhielt als Privatdozent die Venia legendi



er einen Ruf auf die C3 Professur auf Lebenszeit für Pädiatrie/Neuropädiatrie an der medizinischen Universität zu Lübeck. Zeitgleich wurde er zum leitenden Krankenhausarzt an die Kinderabteilung des allgemeinen Krankenhauses Heid-

er einen Ruf auf die C3 Professur auf Lebenszeit für Pädiatrie/Neuropädiatrie an der medizinischen Universität zu Lübeck. Zeitgleich wurde er zum leitenden Krankenhausarzt an die Kinderabteilung des allgemeinen Krankenhauses Heid-

berg und zum Sprecher des Bereichs Kinderheilkunde des Landesbetriebs Krankenhäuser der Stadt Hamburg berufen. Beide Berufungen wurden jedoch auf ärztlichen Rat abgelehnt. Seit 1995 leitet Professor Bentele erfolgreich den Arbeitsbereich Neuropädiatrie der Kinderklinik des Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf als C3 Professor. Herr Bentele ist Autor mehrerer auch international publi-

zierter wissenschaftlicher Arbeiten und Buchbeiträge. Ferner ist er Mitglied zahlreicher Fachgesellschaften und Expertenkommissionen. Er ist einer der Altpräsidenten der Gesellschaft für Neuropädiatrie. Besonders verdient gemacht hat sich Professor Bentele um die Erstellung von Empfehlungen zur Prävention des plötzlichen Kindstodes. Wissenschaftlich hat sich Herr Bentele insbesondere elektrophysiologisch

mit dem Schlaf Frühgeborener und Säuglinge beschäftigt.

Professor Bentele besticht neben seinem extrem breit gefächerten Wissen durch eine extrem liebenswerte Art. Auch war es immer ein Genuss, ihn im Umgang mit den zum Teil sehr schwer kranken Patienten zu beobachten. Man kann gar nicht glauben, dass Herr Bentele nun den Reflexhammer an den Nagel hängen wird. Wir hoffen, dass er uns weiterhin

mit seinem breiten Wissen, seiner großen neuropädiatrischen Erfahrung und seiner liebevollen Art als Arzt und Freund unterstützen wird.

Prof. Dr. Thomas Lücke,
Bochum

PS: Wer ihn kennt, wird einen „Ruhestand“ bei ihm kaum erwarten. Alles Gute, mein lieber Freund ...

Prof. Dr. Fuat Aksu

Kongresse

02.-05.02.2011

Boston, Massachusetts

39th Annual Meeting of International Neuropsychological Society (INS)

URL: www.the-ins.org/future-meeting-of-ins

03.-05.02.2011

Recklinghausen

6. Dattelner Kinderschmerzstage

URL: www.vodafonestiftungsinstitut.de

26.02.2011

Vogtareuth

25 Jahre Neuropädiatrie Vogtareuth

Information: cbahner@schoen-kliniken.de

11.-13.03.2011

Rostock/Warnemünde

Frühjahrstagung der AG Pädiatrie der DGSM

URL: www.conventus.de/dgsm-paediatric

24.-27.03.2011

Dresden

8. Assistentenkongress des BVKJ

URL: <http://kongress.bvkj.de>

07.-10.04.2011

Garmisch-Partenkirchen

37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie mit 8. Fortbildungsakademie

URL: www.neuropaediatric-congress.de

09.-10.04.2011

Tokyo, Japan

The 14th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society: International Symposium on Neonatal Seizures and Related Disorders (ISNS)

URL: www.iss-jpn.jp

09.-13.04.2011

Denver, Colorado

79th American Association of Neurological Surgeons (AANS) Annual Meeting

URL: <http://www.aans.org/annual/>

30.04.-03.05.2011

Denver, Colorado

Pediatrics Academic Societies Annual Meeting

URL: www.pas-meeting.org/2010Vancouver/future_meetings.asp

11.-15.05.2011

Kroatien

9th European Paediatric Neurology Society (EPNS)

URL: www.epns.info

14.-17.09.2011

Gardesee, Italien

23. Praxisseminar über Epilepsie

URL: www.stiftungmichael.de

14.-17.09.2011

San Francisco, California

American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine Annual Meeting

URL: www.aanem.org/meetings/future_meeting.cfm

21.-24.09.2011

Portorose, Slovenia

15th International Congress of Child Neurologists of Mediterranean (CNM)

Information: mvelickovicp@guest.arnes.si

22.-25.09.2011

Bielefeld

107. Jahrestagung der DGKJ

URL: www.dgkj.de
Information: johannes.otte@evkb.de

25.-28.09.2011

San Diego, California

136th Annual Meeting of American Neurological Association

URL: www.aneuroa.org/index.php?src=gendocs&link=FutureMeetings

28.09.-02.10.2011

Brixen, Italien

39. Herbst-Seminar-Kongress für Sozialpädiatrie

URL: www.akademie-muenchen.de

28.09.-01.10.2011

Glasgow, Scotland

50th European Society for Paediatric Endocrinology Meeting

URL: www.eurospe.org/meetings/

09.-13.10.2011

Goa, India

39th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery (ISPN)

URL: www.ispneurosurgery.org/meetings/future-annualmeetings/

09.-14.10.2011

Rome, Italy

The European Association of Neurosurgical Societies Annual Meeting

URL: www2.kenes.com/eans/pages/home.aspx

10.-14.10.2011

Newcastle, UK

52nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research

URL: www.espr.info/Meetings/Pages/ESPRAnnualMeetings.aspx

26.-29.10.2011

Savannah, Georgia

Child Neurology Society (CNS) 40th Annual Meeting

URL: www.childneurologysociety.org/resources/meetings

12.-16.11.2011

Washington, DC

Neuroscience 2011

URL: <http://www.sfn.org/>

02.-06.12.2011

Baltimore, MD

65th Annual Meeting of the American Epilepsy Society

URL: www.aesnet.org/

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:



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

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

Große allgemeinpädiatrische Gemeinschaftspraxis im Süden Deutschlands mit Schwerpunkt Neuropädiatrie **sucht eine Neuropädiaterin / einen Neuropädiater** mit Schwerpunktsbezeichnung (keine Weiterbildungsberechtigung für Neuropädiatrie!) als Assistentin/-en mit dem Ziel der späteren Teilübernahme der Praxis. Auch jemand, der eine Teilzeittätigkeit ausüben möchte, ist willkommen.
Zuschriften unter Chiffre-Nr.: 66300038 Neuropädiatrie 01/11 an den Verlag.

Beilagenhinweis

Dieser Ausgabe liegt eine Beilage der Firma Nutricia GmbH, Heilbronn, bei.
Wir bitten unsere Leser um Beachtung!

Vorschau für das Heft 2/April 2011:

- Christos P. Panteliadis, Thessaloniki/Griechenland; C. Hagel, Hamburg
Fieberkrämpfe – Ein Update
 - Bernd Wilken, K. Diepold, R. Funke, Kassel
Perinatale A. cerebri media Infarkte
 - Cornelia Köhler, C. M. Heyer, C. Thiels, K. Weigt-Usinger, G. Dekomien, T. Lücke, M. Vorgerd, Bochum
Muskelhypotonie, Kontrakturen und CK-Erhöhung und als richtungsweisende Befunde bei kongenitaler Muskeldystrophie 1 A
 - Ansgar Thimm, Lüdenscheid; F. Kämmerer, Lüdenscheid; E. Mayatepek, Düsseldorf; T. Rosenbaum, Duisburg
Optikusgliome bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1: Eine Langzeit-Untersuchung an 38 Patienten
- Anzeigenschluss: 1. 3. 2011 • Änderungen vorbehalten

GNP goes Garmisch

Die 37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie findet in der Zeit vom 7. bis 10. April 2011 nicht in München, sondern im Kongresshaus Garmisch-Partenkirchen statt.

Nähere Informationen:

www.neuropaediatry-congress.de

Prof. Dr. F. Aksu

WER HILFT WEITER?



Schwer heilbare
Krankheiten!

Behinderungen!

Band 1:
**Ein bundesweiter Wegweiser
über Eltern-Selbsthilfe-
gruppen.**
4. überarbeitete Auflage
2009/2010,
614 Seiten,
ISBN 978-3-7950-1912-9,
€ 24,80



Rehabilitation!

Band 2:
**Einrichtungen der Vorsorge
und Rehabilitation für Kinder
und Jugendliche (Kinder-
Rehafferer).**
Ein bundesweiter Wegweiser.
228 Seiten,
ISBN 978-3-7950-1911-2,
€ 19,80



(Sexuelle) Gewalt
gegen Kinder?

Band 3:
**(Sexuelle) Gewalt gegen
Kinder und Jugendliche.**
Ein bundesweiter Wegweiser.
480 Seiten,
ISBN 978-3-7950-1908-2,
€ 19,80

Bundesweite Wegweiser für Eltern und Ärzte

Schwer heilbare Krankheiten und Behinderungen bei Kindern stellen Eltern vor ganz spezielle Herausforderungen, denen sie allein oft nicht gewachsen sind. Deshalb hat das „Kindernetzwerk für kranke und behinderte Kinder und Jugendliche in der Gesellschaft“ unter dem Motto „Wer hilft weiter?“ eine bundesweit einmalige Reihe von Wegweisern herausgebracht, an der sich Eltern bei der Suche nach Hilfe orientieren können.

Betroffene finden in jedem Band eine ausführliche Zusammenstellung von Initiativen, Einrichtungen und Beratungsstellen mit Beschreibung in Stichworten und Kontaktadressen.

Jeder Wegweiser enthält außerdem ein umfassendes Vorwort, das über den aktuellen Diskussionsstand und die Problematik des jeweiligen Themas informiert. Gerade für (Kinder-) Ärzte bietet die Reihe einen sinnvollen Überblick, der bei der Beratung der Patienteneltern helfen kann.

Erhältlich in Ihrer Buchhandlung oder direkt beim Verlag.

**Verlag Schmidt-Römhild, Mengstr. 16, 23552 Lübeck, Tel. 04 51/70 31-267, Fax 70 31-281
Internet: www.schmidt-roemhild.de, E-Mail: info@schmidt-roemhild.de**

NEU
Ab Februar 2011

NUTRICIA KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre

Die erste **trinkfertige** ketogene Nahrung!



- ✓ vollbilanziert
- ✓ mit Ballaststoffen
- ✓ mit wertvollen LCPUFAs
- ✓ verordnungsfähig*

KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre

zur diätetischen Behandlung von pharmakoresistenten Epilepsien und anderen Erkrankungen, die eine ketogene Ernährungstherapie erforderlich machen.
Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät).
Vollbilanziert für Kinder ab 1 Jahr (Vanille-Geschmack: ab 3 Jahre).

Gerne schicken wir Ihnen Muster von KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre für Ihre Patienten!

Bitte füllen Sie die beiliegende Postkarte aus und schicken diese an Nutricia GmbH, Geschäftsstelle Heilbronn.
Oder senden Sie uns ein Fax an +49-71 31-583 061, bzw. eine E-Mail an info@shs-heilbronn.de.

* erstattungsfähig
gemäß AMR
Kapitel I § 23 Abs 6

KONTROLLIERTE EPILEPSIE. GEWONNENE KINDHEIT.

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

Nutricia GmbH · Geschäftsstelle Heilbronn · Happenbacher Straße 5 · D-74074 Heilbronn
Telefon: +49-71 31-583 00 · Fax: 583 061 · info@shs-heilbronn.de · www.MeinKetoCal.de