

Aus der Klinik für Neuropädiatrie  
Direktor: Professor Dr. Ulrich Stephani  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Einfluss von Valproat auf die Präpulsinhibition des akustischen  
Startle-Reflexes bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Marie-Louise Stegen**

aus

Hamburg

Kiel, 2012

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Nicolas Lang

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Jan Raethjen

Tag der mündlichen  
Prüfung: 24.07.2013

Zum Druck  
genehmigt, Kiel, den

gez.

---

---

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1-3</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>4-11</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>12-16</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>17-27</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>28-29</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>30-32</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>33-35</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>36</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>37</b>
	<b>Erklärung.....</b>	<b>38</b>

## 1 Einleitung

Wenn der Hans zur Schule ging,  
Stets sein Blick am Himmel hing.  
Nach den Dächern, Wolken, Schwalben,  
Schaut er aufwärts, allenthalben:  
Vor die eigenen Füße dicht,  
Ja, da sah der Bursche nicht.  
Also, daß ein jeder ruft:  
„Seht den Hanns Guck-in-die-Luft“

Die Geschichte von „Hanns Guck-in-die-Luft“ aus dem „Struwwelpeter“ von Heinrich Hoffmann aus dem Jahr 1848 beschreibt einen Jungen, der so verträumt ist, dass er bei einem Spaziergang in einen Fluss fällt. Manche Autoren halten die Darstellung von Hanns für eine der ersten Beschreibungen der Absence-Epilepsie (Rinnert and Bauer 2003). Die Absence-Epilepsie ist eine idiopathische, generalisierte, nicht konvulsive Epilepsieform und macht ca. 10% aller Epilepsien aus. Sie tritt vor allem im Kindes- und Jugendalter auf, wobei Mädchen häufiger betroffen sind als Jungen (Weiergräber et al. 2010). Während einer Absence sind die Kinder abwesend und nicht ansprechbar, sie bekommen einen starren Blick, zucken vielleicht mit den Augenlidern oder lassen einen in der Hand gehaltenen Gegenstand fallen. Ein im Anfall aufgezeichnetes EEG zeigt symmetrische, generalisierte Entladungen hoher Amplitude sowie ein charakteristisches Muster aus 3/s spike-wave-Komplexen. Damit die betroffenen Kinder so wenig Anfälle wie möglich erleiden, werden sie medikamentös behandelt. Zur Anfallsfreiheit der Patienten trägt das Antikonvulsivum Valproat bei, das in bis zu 78% der Fälle zur Kontrolle der Erkrankung führt (Hughes 2009). Es ist ein Mittel der ersten Wahl in der Behandlung sowohl fokaler als auch generalisierter Epilepsien, vor allem der Absence-Epilepsie (Guerrini 2006; Gerstner et al. 2008). Bei ca. 65% der Patienten kommt es zu einer Ausheilung der Absence-Epilepsie im Kindesalter (Camfield and Camfield 2005), so dass sie zu den benignen Epilepsieformen gezählt wird (Chan and Lee 2011). Über den therapeutischen Erfolg und die Gutartigkeit der Erkrankung hinaus wird eine der Nebenwirkungen von Valproat oft toleriert, nämlich das Bettnässen. Diese Nebenwirkung ist bekannt und wird mit einer Häufigkeit von 1 bis 7% angegeben (Choonara 1985; Panayiotopoulos 1985). Obwohl das Einnässen in der antikonvulsiven Therapie mit Valproat oft ohne

Konsequenzen bleibt, gibt es einen guten Grund, sich mit dieser Nebenwirkung näher zu beschäftigen. Die Pathogenese der Enuresis ist nach wie vor Thema lebhafter wissenschaftlicher Diskussionen (Meir and Eggert 2011; Raes et al. 2010; De Guchtenaere et al. 2007). Derzeit wird eine verminderte zentrale Reflexkontrolle bei der Entstehung der Enuresis angenommen. Ornitz konnte zeigen, dass Enuretiker sich im Vergleich zu Gesunden durch eine verminderte zentrale Reflexkontrolle unterscheiden (Ornitz et al. 1999). Die Enuresis-Arbeitsgruppe um P. Eggert an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie der Christian-Albrechts-Universität konnte wiederum nachweisen, dass eine antidiuretische Behandlung zu einer Verbesserung der zentralen Reflexkontrolle führt (Schulz-Juergensen et al. 2007). Wenn also eine verminderte zentrale Reflexkontrolle zum Einnässen führt und es Kinder gibt, die unter Valproat einnässen, dann liegt die Vermutung nahe, dass es einen Zusammenhang zwischen verminderter zentraler Reflexkontrolle und Valproattherapie gibt.

### Zentrale Reflexkontrolle und Physiologie des Startle-Reflexes

Der Startle-Reflex gilt als Indikator für zentrale Informations- und Filtermechanismen (Li et al. 2009). Er ist in klinischen Studien ein häufig verwendeter Parameter, um physiologische Übererregbarkeit zu beurteilen, und stellt eine der schnellsten Antworten des Angst- und Warnsystems dar (Bakker et al. 2011). Es handelt sich um einen von Geburt an vorhandenen Hirnstammreflex, der akustisch, durch akuten Schmerz oder durch ein überraschendes Ereignis ausgelöst werden kann (Huggenberger et al. 2011). Der plötzlich auftretende Reiz führt zur Flexion der Ellenbogen, Hüften, Knie und des Nackens. Außerdem werden Herzfrequenz und Hautwiderstand erhöht. Das prominenteste und für diese Arbeit wichtigste Merkmal ist allerdings der Lidschluss (Graham et al. 1975; Koch 1999). Ein Warnreiz, der dem Startle auslösenden Stimulus vorausgeht, führt zu einer Abschwächung der Reaktion. Im Falle des in dieser Arbeit verwendeten akustisch ausgelösten Startle-Reflexes besteht der Warnreiz in einem leiseren Vorton, der 30 bis 500 ms vor dem eigentlichen Stimulus zu hören ist. Das Abschwächen des Startle-Reflexes durch einen warnenden Reiz wird als Präpulsinhibition (PPI) bezeichnet. Die PPI fungiert somit als Parameter für die Fähigkeit, Reize zu filtern und Reflexe zu kontrollieren. Die Informationsverarbeitung neuronaler Schaltkreise, die Reize filtern und deren

Weiterleitung aktiv hemmen können und somit die motorische Reaktion mindern, wird als Sensori (Präpuls)-Motor (Startle-Reaktion)-Gating bezeichnet (Swerdlow et al. 2000). Eine verminderte PPI geht mit einer geringeren Filterung und einer schlechteren Reflexkontrolle einher. Praktisch heißt das, dass bei Kindern mit verminderter PPI der Vorton nicht zu einer abgeschwächten Kontraktion des M. orbicularis oculi führt. Wurde bei Kindern eine negative PPI gemessen, so heißt das, dass die Kinder auf den Startle-Stimulus mit Vorton sogar noch stärker reagierten, also auf den singulären Startle-Stimulus.

Neuroanatomisches Korrelat des Startle-Reflexes ist der Übergang zwischen Pons und Medulla oblongata im Hirnstamm. Das Zentrum der PPI befindet sich im tegmentalen pedunculo-pontinen Nucleus, der von der Pons bis zur Medulla oblongata reicht (Grofova and Keane 1991; Reese et al. 1995). Es erhält seine Afferenzen über den Nucleus colliculus inferior und superior der Hörbahn. Vom Zentrum der PPI ziehen inhibierende Neurone zum Startle-Reflexzentrum, das im Nucleus reticularis pontis caudalis liegt, und zum Nucleus reticularis pontis oralis. Vom Nucleus reticularis pontis oralis wiederum ziehen Neurone zum pontinen Miktionszentrum (Blasenreflexzentrum), die den Miktionsbeginn hemmen (Kimura et al. 1995). Die anatomische Nähe des Startle-Reflexzentrums und des Blasenreflexzentrums und die Tatsache, dass inhibierende Fasern der beiden Zentren vom selben Nucleus, nämlich dem tegmentalen pedunculo-pontinen Nucleus, ausgehen, ist von entscheidender Bedeutung für die Enuresis.

Der Startle-Reflex und seine Inhibition werden mittels eines Elektromyogramms (EMG) des M. orbicularis oculi gemessen. Der Amplitudenunterschied zwischen EMG nach singulärem Reiz und Reiz mit Vorton dient als Parameter für die Präpulsinhibition, wobei die Amplitude von Geschlecht, Emotionen, Aufmerksamkeit und vor allem Alter abhängig ist. Läsionen der Amygdala führen zu einer verminderten Startle-Reflex-Antwort (Pearce 2008).

### Fragestellung

In dieser Arbeit sollte - vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Bedingungen - deshalb die Hypothese überprüft werden, ob die Einnahme von Valproat zu einer verminderten zentralen Reflexkontrolle führt, die die Enuresisneigung bei Valproateinnahme erklären könnte.

## 2 Material und Methoden

In der Studie wurden zwei Probandenkollektive untersucht:

Das Kollektiv A bestand aus Kindern, bei denen die zentrale Reflexkontrolle einmal mit und einmal ohne Valproatmedikation gemessen wurde. Dabei gab es zwei Möglichkeiten, welche Messung zuerst durchgeführt wurde. Wenn ein Kind aufgrund epileptischer Anfälle neu auf Valproat eingestellt wurde, wurde noch vor Therapiebeginn eine Messung zur Bestimmung der zentralen Reflexkontrolle durchgeführt. Die zweite Messung erfolgte dann unter Valproatmedikation. Wenn bei einem Kind nach lang andauernder Anfallsfreiheit Valproat langsam ausgeschlichen wurde, wurde die zentrale Reflexkontrolle zunächst unter Medikation gemessen, um dann nach dem endgültigen Absetzen von Valproat eine zweite Messung durchzuführen. Jedes Kind wurde also zwei Mal gemessen, indem die zentrale Reflexkontrolle desselben Kindes mit und ohne Valproatmedikation miteinander verglichen wurde.

Das Kollektiv B bestand aus Kindern, die aufgrund einer Epilepsie mit Valproat als Monotherapie behandelt wurden und regelmäßig in die Ambulanz der Neuropädiatrie kamen. Da die Kinder schon mit Valproat therapiert wurden, als die Studie noch nicht begonnen hatte und ein Absetzen der Medikation nicht geplant war, wurden diese Kinder einmalig unter Valproattherapie gemessen.

Die PPI dieser Kinder wurde mit altersentsprechenden Normwerten verglichen.

### 2.1 Probanden

Die Kinder mit Epilepsie für das Kollektiv A und B wurden über die neuropädiatrische Ambulanz des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein/Campus Kiel rekrutiert. Es wurden sowohl Eltern und Kinder gebeten, die Studie zu unterstützen, die schon seit längerer Zeit für Routineuntersuchungen in die Klinik kommen, als auch Familien, die von niedergelassenen Ärzten überwiesen wurden und sich neu vorstellten.

Im EEG-Labor der Neuropädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein/Campus Kiel gibt es einen Terminkalender für alle Patienten, die in die neuropädiatrische Ambulanz kommen. Des Weiteren verfügt das EEG-Labor über eine Kartei von jedem Patienten, die den Namen, die aktuelle Medikation und

Diagnosen beinhaltet. So konnte regelmäßig der Terminkalender auf die Patienten hin überprüft werden, die für die Studie in Frage kamen.

Für die Auswahl der Probanden des Kollektivs A wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

1. Sie mussten ein Medikament mit dem Wirkstoff Valproat einnehmen.
2. Sie mussten älter als 3 Jahre sein.

Für die Auswahl der Probanden des Kollektivs B galten folgende Einschlusskriterien:

1. Sie mussten ein Medikament mit dem Wirkstoff Valproat als Monotherapie einnehmen.
2. Sie mussten älter als 3 Jahre sein.

Als Ausschlusskriterium für beide Kollektive galt:

1. Andere Erkrankungen des Gehirns außer Epilepsie, die durch ein prä-, peri-, oder postnatales Trauma, eine Infektion, Noxen wie zum Beispiel Alkohol oder eine genetisch bedingte Erkrankung ausgelöst wurden.

Kam ein Kind als Proband in Frage, wurde die Familie im Rahmen der Untersuchung in der Ambulanz gebeten, die Studie zu unterstützen. Erklärte die Familie sich bereit, wurde die Einverständniserklärung (siehe Anhang) unterschrieben und die Messung durchgeführt.

Das Kollektiv der gesunden Kinder, die als Kontrollgruppe für das Kollektiv A dienen, stammen aus einer Arbeit an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein/Campus Kiel (Meir 2009). Die Probanden waren in Kieler Kindergärten und Grundschulen, in der Kinderklinik selbst und über eine Zeitungsanzeige rekrutiert worden.

## 2.2 Ablauf der Messung

### 2.2.1 Vorbereitung der Probanden



Die Probanden wurden in das Untersuchungszimmer gebeten, das während der Messung abgedunkelt wurde. Sie nahmen im Abstand von 1 bis 1,5 m zu einem Bildschirm Platz. Auf dem Bildschirm lief während der Messung ein Film, auf den sich die Kinder konzentrieren sollten. Beim Zeigen des Films wurde darauf geachtet, dass es sich möglichst immer um die gleichen Szenen handelte. Außerdem sollten die Filmausschnitte möglichst neutral sein, da zum Beispiel lustige Szenen die Kinder zum Lachen brachten und somit zur Verzerrung des EMG-Signals führten.

Nachdem die Haut auf der Stirn gereinigt wurde, wurde eine Silber/Silber-Chloridelektrode mit SYNAPSE-Elektrodenpaste gefüllt und in die Mitte der Stirn geklebt. Diese Elektrode diente als Referenzelektrode. Das EMG des M. orbicularis oculi wurde mittels zweier Elektroden abgeleitet. Die mediale Elektrode wurde ca. 1 cm unterhalb der Iris auf einer Vertikalen mit der Pupille auf der Haut angebracht. Die andere Elektrode wurde etwas lateral bogenförmig der ersten Elektrode aufgeklebt, wobei der Bogen dem Verlauf der Muskelfasern ähneln sollte.

Nun bekamen die Kinder einen Kopfhörer (SONY-Kopfhörer MDR-CD470) aufgesetzt und erhielten die Anweisung, auf den Bildschirm zu schauen und so ruhig wie möglich sitzen zu bleiben. Zur Enttäuschung mancher Kinder wurde ihnen noch mitgeteilt, dass sie lediglich Bilder ohne Ton sehen würden und dass anstelle des Tons Geräusche zu hören seien.



**Abb. 1: Zur Messung vorbereiteter Proband**

Unter dem linken Auge befinden sich zwei kleine Elektroden für die Ableitung des EMG des M. orbicularis oculi. Auf der Stirn klebt mittig die Referenzelektrode. Zudem hat der Proband Kopfhörer auf, über die der akustische Startle-Stimulus appliziert wird.

### 2.2.2 Messgeräte

Die Messung fand in einem abgedunkelten Untersuchungsraum statt. Die Messgeräte für die EMG-Aufzeichnung (Firma „Contact Precision Instruments“) bestanden aus einem Signalverstärker und einem Tongenerator. Sie standen hinter dem Probanden auf einem kleinen Rolltisch. Der Tongenerator erzeugte die akustischen Reize, die in Frequenz, Lautstärke, Dauer und Reihenfolge für den Versuchsaufbau programmiert wurden.

### 2.2.3 Aufzeichnung des EMG-Signals

Das EMG-Signal wurde mittels eines Signalverstärkers verstärkt, mit einem Hoch- und Tiefpassfilter gefiltert, durch einen Analog-Digital-Wandler in ein digitales Signal umgewandelt und auf dem Computer aufgezeichnet und gespeichert. Vor Beginn der Messung sollten das EMG-Signal möglichst nahe der Nulllinie verlaufen und das Blinken des Probanden klar von der Nulllinie zu unterscheiden sein.

### 2.2.4 Durchführung der Startle-Reflexmessung

Das Programm dauerte neun Minuten und zehn Sekunden und bestand aus insgesamt 26 Stimuli, die auf zwei verschiedene Weisen appliziert wurden. Entweder bekam der Proband nur ein singuläres Geräusch, also einen reinen Startle-Stimulus, zu hören oder dem Geräusch ging ein Vorton voraus, der den Präpuls darstellte. Die Abfolge der Stimuli setzte sich so zusammen, dass erst drei reine Startle-Stimuli, dann zehn pseudorandomisierte Startle-Stimuli und Präpuls-Stimuli und schließlich wieder drei reine Startle-Stimuli gehört wurden.

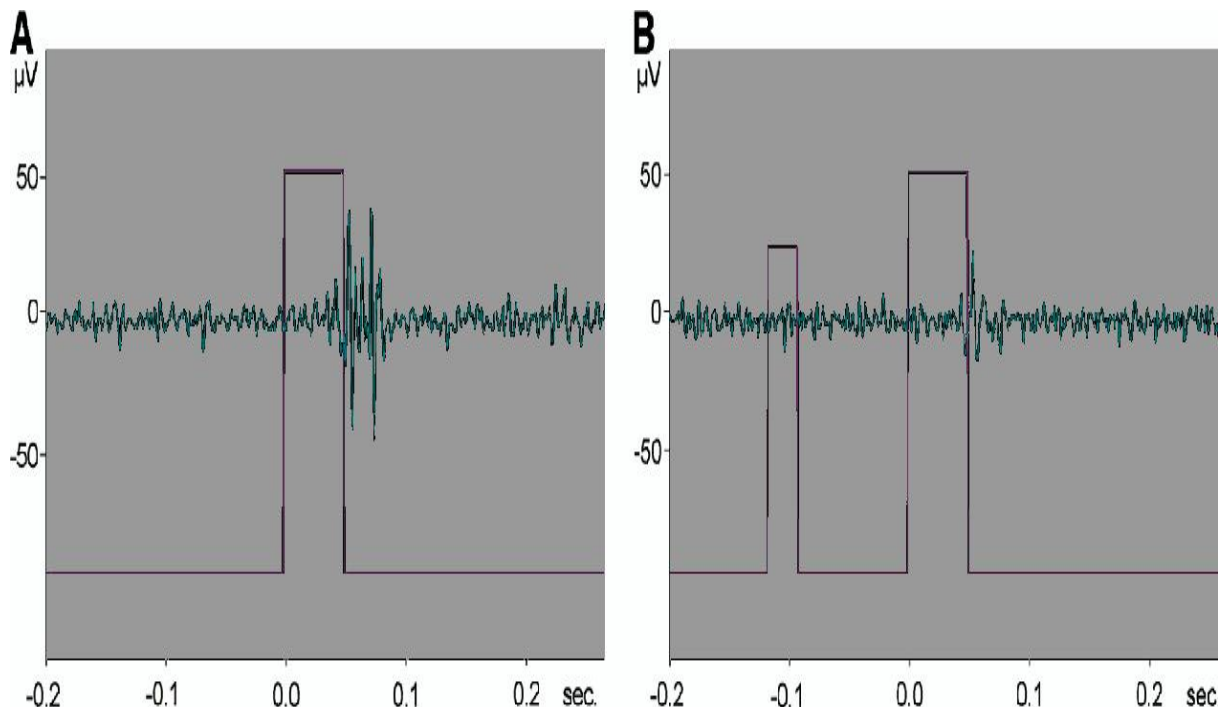
Der singuläre Stimulus wurde mit einer Lautstärke von 95 dB und einer Dauer von 50 ms appliziert. Die PPI ist charakterisiert durch eine Lautstärke von 65 dB, einer Dauer von 25 ms und einer Frequenz von 1000 Hz. Es wurde ein Präpuls-Stimulus verwendet, der 60 ms vor dem eigentlichen Startle-Stimulus zu hören war. Mit Rise-and-Fall-Time (RFT) wird die Zeit in Sekunden bezeichnet, innerhalb der ein Ton oder Geräusch sein Maximum erreicht (Rise), dann wieder abklingt (Fall). Sie lag sowohl für den singulären Stimulus als auch für die PPI unter einer Sekunde.

### 2.2.5 Auswertung der Startle-Reflexmessung

Das abgeleitete Signal wurde für die Datenauswertung mittels einer Computersoftware („Pyslab“) gleichgerichtet und integriert. Aus dem integrierten, geglätteten EMG-Signal wurden die EMG-Grundlinien und der maximale Ausschlag nach einem Startle-Stimulus mit oder ohne Vorton bestimmt. Bevor die Daten ausgewertet werden konnten, wurden Kriterien festgelegt, die eine Startle-Reaktion und eine gültige Messung definieren sollten. Alle Messungen wurden nach diesen Kriterien beurteilt.

1. Eine Startle-Reaktion wurde definiert als Ausschlag im EMG, der
  - zwischen 20 und 80 ms nach dem Startle-Stimulus beginnt („Onset Latency“) und nicht zur Nulllinie zurückkehrt und
  - innerhalb von 20 bis 120 ms sein Maximum („Peak Amplitude“) erreicht.Ein Lidschluss in diesem Zeitfenster wird als Startle- Reaktion gewertet. Die Amplitude des EMG-Signals wird in Mikrovolt angegeben. Enthielt eine Startle-Antwort mehrere Peaks, wurde der erste Peak als Startle-Reaktion gewertet.

Die maximale Amplitude wird aus der Differenz der „Peak“-Amplitude und der EMG-Grundaktivität ermittelt. Die Grundaktivität (Nulllinie) wird aus den Potentialschwankungen 200 ms vor dem Startle-Stimulus berechnet.



**Abb. 2: Startle-Reaktion mit und ohne Vorton**

Die vertikale Achse gibt die EMG-Amplitude in Mikrovolt an, die horizontale Achse zeigt die Zeit vor und nach dem Startle-Stimulus an.

Bild A zeigt einen singulären Startle-Stimulus mit darauf folgender Zunahme der EMG-Amplitude. Bild B zeigt die Auslösung eines Startle-Stimulus mit Vorton und entsprechender geringerer Zunahme der EMG-Amplitude.

2. Eine einzelne Startle- Reaktion innerhalb einer Messung wurde nicht gewertet und für ungültig erklärt, wenn innerhalb der 200 ms vor dem Startle-Stimulus oder in den 20 ms danach eine deutliche Augenbewegung oder ein Blinzeln im EMG sichtbar war. Kamen innerhalb der Messung mehr als vier solcher „Missing“-Reaktionen für eine Stimulusart vor, wurde die Messung verworfen.
3. In den Fällen, in denen ein Proband eine negative Inhibition zeigte, also die gemittelte Reaktion auf das Geräusch mit dem Vorton größer war als auf den singulären Startle-Stimulus, wurde die Inhibition nicht gleich null gesetzt.

Erfüllte eine Messung die oben genannten Kriterien, wurde die Präpulsinhibition berechnet. Hierzu wurden jeweils die Mediane (M) der Reaktionen auf den singulären Startle-Stimulus und auf den Stimulus mit Vorton berechnet. In die Berechnung des Medians gingen nur die gültigen Startle-Reaktionen ein. Das Ergebnis einer Messung wird in Prozent angegeben. Die Prozentzahl drückt aus, wie viel die EMG-Amplitude einer singulären Startle-Reaktion durch den Vorton reduziert wurde (Braff et al. 2001). Je höher also die Prozentzahl, desto höher die Präpulsinhibition, also die Reduktion der Reflexantwort.

#### Formel zur Berechnung der PPI:

$$PPI = 1 - \frac{M(\text{„Amplituden der Präpuls-Reaktionen“})}{M(\text{Amplituden der singulären Stimuli“})} \times 100 \text{ [\%]}$$

### 2.3 Darstellung der Werte und Statistik

Für die Beschreibung der Probandenkollektive und für die Beschreibung der erhobenen Werte dienen der Median, die Spannweite und gegebenenfalls das 10%- sowie 90%-Vertrauensintervall. So wird die PPI, die als Parameter für zentrale Reflexkontrolle gilt, durch den Median beschrieben und dieser wiederum als Prozentzahl ausgedrückt.

Im Kollektiv A wurden jeweils zwei Mediane eines Kindes miteinander verglichen. Der eine Median drückt die PPI unter Valproattherapie aus, während der andere Median ohne Valproattherapie erhoben wurde. Bei der Auswertung der Messungen wurde für jedes Kind bestimmt, ob die PPI bei der Messung mit oder ohne Valproat höher war. Mit Hilfe des Vorzeichentest nach Dixon und Mood (Sachs 1997) konnte dann bestimmt werden, ob die Verteilung der Probanden insgesamt auf die Gruppen mit und ohne Valproat signifikant ist oder nicht. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

Die Probanden mit Epilepsie des Kollektivs B wurden ihrem Alter entsprechend einer Gruppe zugeordnet. Ein Kind, das zum Zeitpunkt 7 1/12 Jahre alt war, wurde zur Gruppe der 7-Jährigen gezählt. Ein Kind, das 7 12/12 Jahre alt war, ebenso. Ein 8 1/12 Jahre altes Kind wurde der Gruppe der 8-Jährigen zugeteilt. Jeder Median eines Kindes wurde mit dem altersentsprechenden Median aus der Kontrollgruppe verglichen. Es wurde für jeden Probanden überprüft, ob der gemessene Median über

oder unter dem Median der Kontrollgruppe lag. Mit Hilfe des Vorzeichentests nach Dixon und Mood (Sachs 1997) wurde dann überprüft, ob die PPI der Kinder unter Valproattherapie im Gegensatz zu gleichaltrigen Kindern ohne Valproattherapie signifikant vermindert ist. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

#### 2.4 Genehmigung durch die Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel am 09.06.2009 genehmigt (AZ.: D 413/09).

### 3 Ergebnisse

Die Messungen für das Kollektiv A und und das Kollektiv B wurden im Zeitraum von Juni 2009 bis November 2011 durchgeführt.

#### 3.1 Startle-Reflexkontrolle (PPI) im individuellen Vergleich mit und ohne Valproat

##### 3.1.1 Probandenkollektiv (Kollektiv A)

Für das Kollektiv A wurden neun Probanden rekrutiert. Fünf der Probanden waren weiblich, vier waren männlich. Die Probanden waren 4 bis 17 Jahre alt, der Altersmedian lag bei 9 Jahren.

Vier der Kinder hatten eine Absence-Epilepsie. Des Weiteren gehörten zu dem Kollektiv zwei Kinder mit Rolando-Epilepsie, ein Kind mit Janz-Syndrom, ein Kind mit einer fokalen Epilepsie und ein Kind mit mehreren Fieberkrämpfen in der Vorgeschichte.

Der Median des zeitlichen Abstandes zwischen den Messungen mit und ohne Valproat betrug 3 Monate und 7 Tage. Die Spannweite lag bei 18 Tagen und 12 Monaten.

##### 3.1.2 Valproatmedikation (Kollektiv A)

Vier der Probanden wurden mit dem Präparat Orfiril long, jeweils zwei Probanden mit Orfiril und mit Ergenyl und ein Proband mit Ergenyl chrono behandelt. Bei den Messungen unter Valproattherapie betrug der Median der Valproatdosis 14 mg/kgKG und die Dosisbreite 7 bis 22 mg/kgKG. Von vier Probanden wurde am Tag der Messung im Rahmen der Untersuchung in der Ambulanz der Valproatspiegel bestimmt. Der Median des Spiegels dieser vier Probanden lag bei 57  $\mu\text{g/ml}$ , die Konzentrationsspanne reichte von 41 bis 140  $\mu\text{g/ml}$ . Der therapeutische Zielbereich lag bei 50 bis 100  $\mu\text{g/ml}$ .

##### 3.1.3 Einnässen unter Valproat (Kollektiv A)

Unter den gemessenen Probanden befanden sich drei Kinder, die unter Valproattherapie einnässten. Das eine Kind war ein 7-jähriges Mädchen, dessen Mutter sagte, ihre Tochter habe zu Beginn der Valproattherapie nahezu jede Nacht

eingenässt. Das zweite Kind war ein 11-jähriges Mädchen, das laut Mutter seit dem vierten Lebensjahr trocken war. Mit Beginn der Valproattherapie mit 6 Jahren fing es an, jede Nacht einzunässen. Das Einnässen hörte mit Absetzen des Medikamentes auf und ist dann nicht wieder aufgetreten. Beim dritten Kind handelte es sich um einen 4-jährigen Jungen, der laut seiner Mutter vor Valproateinnahme trocken war und dann unter Therapie mehrmals nachts einnässte.

### 3.1.4 PPI (Kollektiv A)

#### PPI mit Valproat    PPI ohne Valproat

51%	+	34%	
21%	+	11%	
94%	+	91%	
67%	+	65%	
95%	+	85%	
78%	+	58%	
11%	+	0%	
28%	+	24%	
4%		12%	+

**Tabelle 1: Vergleich der PPI von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie jeweils mit und ohne Valproatmedikation**

Die gelb markierten Messungen sind Messungen, bei denen die Patienten zunächst ohne Valproat und dann mit Valproat gemessen wurden. Alle anderen Probanden wurden erst mit Valproat gemessen und dann nach Absetzen des Medikamentes noch einmal gemessen. Die grün markierten Messungen sind die Messungen der Kinder, die unter Valproattherapie einnässten. Das Pluszeichen markiert die Messung mit oder ohne Valproat, bei der die PPI größer war.



Aus Tabelle 1 wird deutlich, dass es bei acht von neun Kindern unter Valproattherapie zu einer Erhöhung der PPI kam. Der Unterschied der PPI mit und ohne Valproat ist zum Teil größer, zum Teil kleiner, ist aber nach dem Vorzeichentest aussagekräftig.

### 3.2 Startle-Reflexkontrolle (PPI) von Kindern mit Epilepsie im Vergleich mit Normwerten der entsprechenden Altersgruppe

#### 3.2.1 Probandenkollektiv (Kollektiv B)

Die Werte für das Probandenkollektiv B beruhen auf der Messung von insgesamt 24 Probanden, von denen 12 weiblich und 12 männlich waren. Die Probanden waren 3 bis 18 Jahre alt. Der Altersmedian der weiblichen Probanden lag bei 8 Jahren, der der männlichen Probanden bei 10 Jahren. Das 95%-Vertrauensintervall lag insgesamt bei 13 Jahren und das 10%-Vertrauensintervall bei 6 Jahren.

18 Probanden hatten eine Absence-Epilepsie. Außerdem befanden sich unter den Probanden ein Kind mit Janz-Syndrom, ein Kind mit Watanabe-Epilepsie, ein Kind mit Rolando-Epilepsie, ein Kind mit mehreren Fieberkrämpfen in der Vorgeschichte, ein Kind mit Verdacht auf eine generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen und ein Kind mit zwei generalisierten Krampfanfällen in der Vergangenheit.

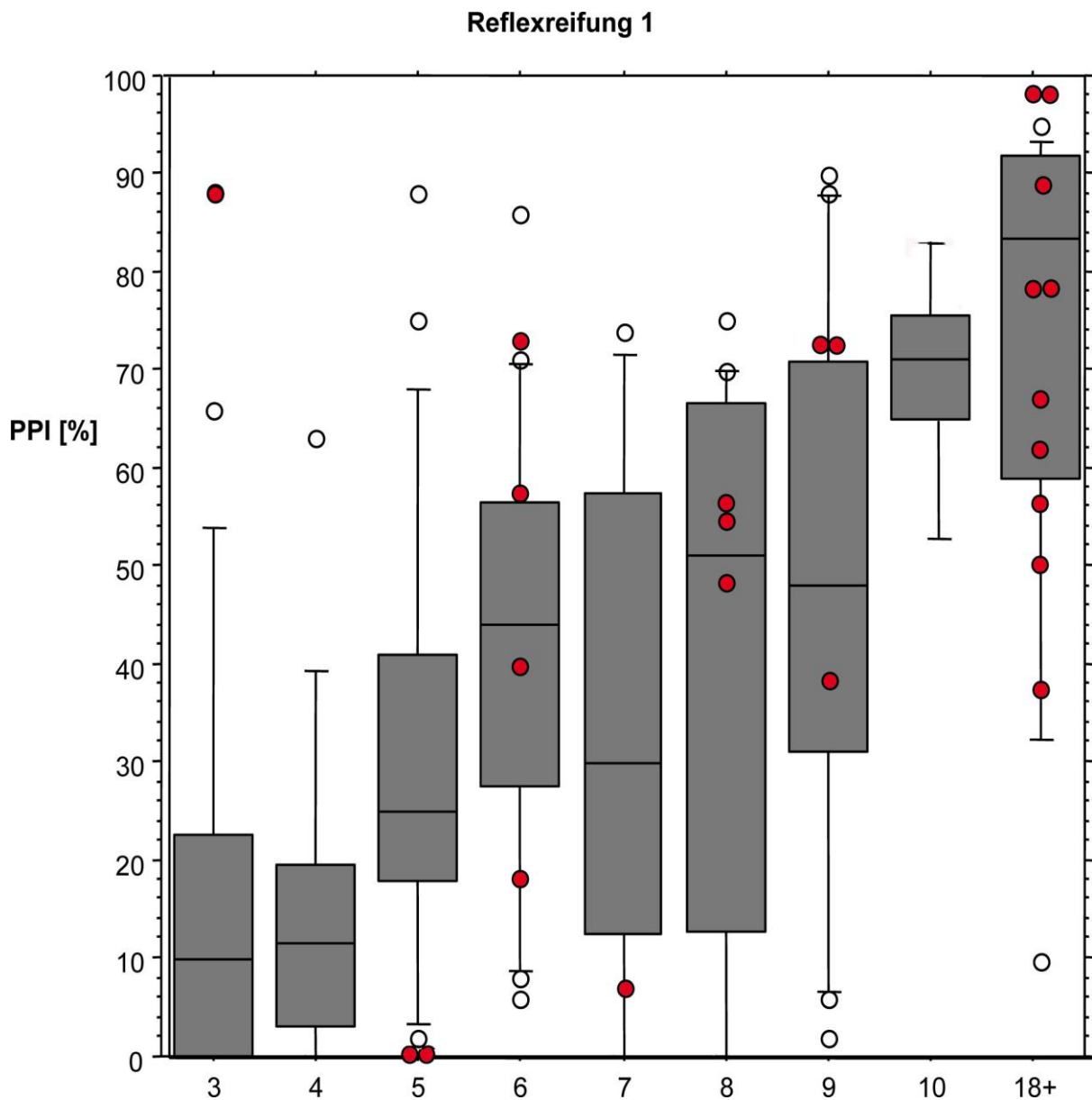
#### 3.2.2 Valproatmedikation (Kollektiv B)

Zehn der Probanden wurden mit dem Präparat Orfiril long, sechs mit Orfiril, vier mit Ergenyl, drei mit Ergenyl chrono und ein Proband mit einer Kombination aus Orfiril und Ergenyl chrono behandelt. Der Median der Valproatdosis betrug 18 mg/kgKG und die Dosisbreite zwischen 11 und 32 mg/kgKG. Bei 19 der 24 Probanden wurde am Tag der Messung im Rahmen der Untersuchung in der Ambulanz der Valproatspiegel bestimmt. Der Median des Valproatspiegels betrug 68 µg/ml, die Konzentrationsspanne reichte von 13 bis 116 µg/ml. Der therapeutische Zielbereich lag bei 50 bis 100 µg/ml.

#### 3.2.3 Einnässen unter Valproat (Kollektiv B)

Unter den Probanden befanden sich drei Mädchen, die laut Befragung der Eltern unter Valproat einnässten. Zu diesen Mädchen gehörte eine 6-Jährige (PPI von 18%), die unter Valproat nahezu jede Nacht einmal einnässte. Außerdem eine weitere 6-Jährige (PPI von 39%), die zu Beginn der Therapie zwei Mal nachts einnässte, obwohl sie vor der Therapie keine Einnässprobleme hatte. Des Weiteren nässte eine 9-Jährige (PPI von 72%) zwei Monate nach Beginn der Valproattherapie bis zu drei Mal in der Woche nachts ein.

### 3.2.4 PPI (Kollektiv B)



**Abb.3: Vergleich der PPI von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie mit altersentsprechenden Normwerten (Gebhardt et al. 2012; Meir 2009)**

Die vertikale Achse gibt die PPI in Prozent an, während auf der horizontalen Achse die verschiedenen Altersgruppen abgebildet sind.

Eine Box steht für die PPI-Werte einer Altersgruppe des Normalkollektivs. Der Querstrich in der Box zeigt den Median an. Die oberen und unteren Enden der Boxen beschreiben die 25. und 75. Perzentile. Die kleinen Querstriche an den Verlängerungen der Boxen entsprechen der 10. und 90. Perzentile. Die weißen Kreise zeigen die Einzelwerte von Probanden an, die unter der 10. oder über der 90. Perzentile lagen.

Die roten Kreise stellen die Einzelwerte der Probanden mit Valproattherapie dar.

Abbildung 3 zeigt, dass die PPI der Kinder mit Valproat sowohl über als auch unter dem Median gleichaltriger Kinder ohne Medikation liegen. Zehn Kinder mit Valproattherapie liegen über dem Median der gleichaltrigen Kinder und 14 Kinder unter dem Median der gleichaltrigen Kinder. Dieses Verhältnis ist nach dem Vorzeichentest nicht signifikant.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die Hypothese zu bestätigen, dass Valproat bei Kindern mit Epilepsie zu einer verminderten zentralen Reflexkontrolle führt. Hierfür wurde der Einfluss von Valproat auf den Startle-Reflex anhand von zwei verschiedenen Kollektiven untersucht. Zu dem Kollektiv A gehörten Kinder, die einmal mit und einmal ohne Valproatmedikation gemessen wurden, also eine intraindividuelle Verlaufskontrolle. Das Kollektiv B bestand aus Kindern, die nur einmal unter Valproatmedikation gemessen wurden. Die PPI dieser Kinder wurde mit der PPI von gleichaltrigen Kindern des Normalkollektivs verglichen.

Nach Auswertung der Daten konnte die Hypothese nicht bestätigt werden. Es zeigte sich vielmehr eine signifikante PPI-Erhöhung unter Valproattherapie im Kollektiv A. Es lassen sich folgende Aussagen treffen:

1. Im Kollektiv A ist die Präpulsinhibition bei acht von neun Kindern mit Valproatmedikation im Unterschied zu Messungen derselben Kinder ohne Valproatmedikation erhöht.
2. Im Kollektiv B lässt sich kein signifikanter Unterschied der PPI zwischen Kindern mit Valproat und dem Normalkollektiv ohne Valproat feststellen.

Bevor die Ergebnisse interpretiert werden, soll kritisch geprüft werden, ob Aufbau und Durchführung der Studie die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

### 4.1 Methodenkritik

#### 4.1.1 Einflüsse des Versuchsaufbaus und der -durchführung

Bei der Vorbereitung der Probanden dienten internationale Standards als Leitlinie (Blumenthal et al. 2005), auf die im Folgenden kurz eingegangen werden soll. Es wurde bei allen Messungen das EMG des linken M. orbicularis oculi abgeleitet und dabei Silber/Silber-Chloridelektroden mit Plastikgehäuse verwendet. Eine Referenzelektrode mit einem Innendurchmesser von 8 mm wurde mittig auf der Stirn platziert und zwei kleinere Elektroden im Bereich der Pars orbitalis des M. orbicularis oculi. Der Innendurchmesser der Elektroden am Auge sollte unter 5 mm liegen. Für

diese Studie wurden Elektroden mit einem Innendurchmesser von 4 mm verwendet. Die Elektroden wurden leitliniengerecht auf dem Unterlid aufgeklebt (siehe Abb.1). Die beidseitig klebende Folie, mit der die Elektroden aufgeklebt wurden, wurde so zurechtgeschnitten, dass die Elektroden nah genug beieinander platziert werden konnten, aber nicht den natürlichen Lidschluss störten. Vor jeder Messung wurde kontrolliert, ob das EMG-Grundsignal nahe der Nulllinie lag und nicht verzerrt war. So konnte davon ausgegangen werden, dass zum Beispiel nicht die Aktivität anderer mimischer Muskeln aufgezeichnet wurde. Das Hintergrundrauschen des Kopfhörers betrug 50 dB. Es wurde ein diskontinuierlicher Präpuls appliziert, der vor Auslösen des eigentlichen Startle-Impulses endete. Diese Art von Präpuls führt zu einer effektiveren Inhibition der Startle-Reaktion als ein kontinuierlicher Präpuls, der erst mit dem eigentlichen Startle-Stimulus endet (Blumenthal et al. 2006). Für die Probanden war aufgrund der pseudorandomisierten Reihenfolge nicht absehbar, ob der nächste Signalton mit oder ohne Vorton gehört werden würde. Die Lautstärke und die Dauer der Reize wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien so gewählt, wie es von Ornitz et al. empfohlen wurde (Ornitz et al. 1992) (siehe Abschnitt 2.2.4). Während aller Messungen wurde darauf geachtet, dass die äußeren Rahmenbedingungen konstant waren. Die Messungen fanden immer in demselben Raum statt. Er wurde abgedunkelt, und ein Schild an der Tür wies während der Messung darauf hin, den Raum nicht zu betreten. Er lag zudem in einer ruhigen Umgebung, die keinerlei störende Geräuschquellen umgab. Schließlich wurde den Eltern, wenn sie während der Messung im Raum bleiben sollten oder dabei sein wollten, mitgeteilt, sich still zu verhalten und nicht zu reden.

Da der Versuchsaufbau standardgemäß durchgeführt wurde, ist davon auszugehen, dass relevante Fehlerquellen und eine Beeinflussung der Ergebnisse hier auszuschließen sind.

### 5.1.2 Einflüsse der Versuchsauswertung

Die Auswertung erfolgte im Anschluss an die Messung. Sie wurde stets von derselben Person durchgeführt, wobei nach allgemein üblichen Kriterien vorgegangen wurde (Blumenthal et al. 2005). Dazu wurde zunächst die Grundlinie vor jedem Stimulus überprüft. War die Grundlinie vor einem Stimulus verzerrt, ging die Reflexantwort dieses Stimulus nicht mit in die Berechnung der PPI ein. Dies

geschah durch manuelle Löschung der Daten dieses Stimulus in der Auswertung. Als Nächstes wurde ermittelt, ob die Startle-Reaktion 20 bis 80 ms nach dem Stimulus begann. Wurde diese Latenz nicht eingehalten, wurden die Daten dieses Stimulus ebenfalls gelöscht. Es durften maximal vier Datensätze der insgesamt zehn Datensätze, die in die Berechnung der PPI eingingen, gelöscht werden. Nach der Selektion der korrekten Datensätze wurde der Median der PPI durch den Computer mit Hilfe einer Formel (siehe Abschnitt 2.2.5) berechnet.

Es gab Probanden, die auf den Reiz aus Präpuls und Stimulus stärker reagierten als auf den singulären Stimulus. Bei diesen Probanden führte der Präpuls also nicht zu einer verminderten, sondern zu einer verstärkten Reflexantwort. Dies ergab in der Auswertung eine negative Inhibition, die in der hier vorliegenden Arbeit gleich null gesetzt wurde. Das Phänomen der negativen Inhibition ist bekannt (Ornitz et al. 1986). Im Kollektiv A gab es einen Probanden mit negativer PPI bei der Messung ohne Valproatmedikation. Im Kollektiv B wurde bei den beiden 5-jährigen Probanden der insgesamt 24 Probanden ein PPI-Wert von null gemessen.

Da die Versuchsauswertung nach vorgegebenen, standardisierten Kriterien stattfand, können hier relevante Fehlerquellen oder eine Beeinflussung der Ergebnisse ausgeschlossen werden.

### 5.1.3 Einfluss der Habituation

Nach mehrmaliger Auslösung des Startle-Reflexes wird die Reaktionsantwort durch die Habituation beeinflusst. Dementsprechend nimmt die Höhe der PPI nach Darbietung mehrerer Stimuli ab. Um unter Bedingungen eines konstanten Startle-Niveaus zu messen, wurden die ersten drei Stimuli der Messung nicht mit in das Ergebnis der PPI einbezogen, sondern dienten lediglich dazu, den Einfluss der Habituation zu minimieren. Dieses Vorgehen erschloss sich aus der Arbeit von Blumenthal et al., die gezeigt haben, dass drei bis fünf Stimuli nötig sind, um ein konstantes Startle-Niveau zu erreichen (Blumenthal 1997).

### 5.1.4 Intraindividuelle Zuverlässigkeit

Der zuverlässigste Parameter zur Beurteilung des Startle-Reflexes ist das Blinzeln (Graham et al. 1975). Es wurde gezeigt, dass die Reflexmessung nach zwei Wochen

wiederholt werden kann (Flaten 2002) und dass mehrmalige Messungen zur selben Tageszeit einer geringen Schwankungsbreite unterliegen (Meir 2009). Aufgrund dieser Untersuchungen war der Zeitabstand zwischen den beiden Messungen im Kollektiv A vernachlässigbar und die einmalige Messung der Probanden des Kollektivs B gerechtfertigt.

#### 5.1.5 Einflüsse auf die Präpulsinhibition (PPI)

Es ist bekannt, dass die Präpulsinhibition zahlreichen Einflüssen unterliegt, die nachfolgend genauer beschrieben werden sollen.

1. Die PPI unterliegt einem altersabhängigen Reifungsprozess (Ornitz et al. 1990). Es konnte gezeigt werden, dass die Inhibition des Startle-Reflexes im Alter von 3 bis 10 Jahren zunimmt und dann dem Niveau eines Erwachsenen entspricht. Der Median des Zeitabstandes zwischen den Messungen im Kollektiv A war zu gering, als dass der Einfluss des Alters Bedeutung hätte. Lediglich bei einem Probanden betrug der Zeitraum zwischen den Messungen ein Jahr. Die Werte dieses Probanden von 85% ohne Valproat im Alter von 7 Jahren und 95% mit Valproat im Alter von 8 Jahren liegen weit über den Normwerten von 30% mit 7 Jahren und 51% mit 8 Jahren. Die Beobachtung, dass die PPI im Alter von 7 Jahren im Vergleich zu 6-jährigen abnimmt und im Alter von 8 Jahren wieder ansteigt hat in diesem Fall also keinerlei Bedeutung. Im Kollektiv B wurden die Kinder nur einmal gemessen und mit gleichaltrigen Kindern verglichen, so dass der Einfluss des Alters berücksichtigt wurde.
2. Untersuchungen von Bradley et al. zeigten, dass eine unangenehme Untersuchungssituation zu einer verstärkten Startle-Reaktion führt (Bradley et al. 1993). Den Kindern wurde stets freundlich und kindgerecht erläutert, wie die Messung abläuft. Es wurde erklärt, dass ihre Aufgabe darin bestehe, so ruhig wie möglich auf einem Stuhl zu sitzen und Bilder eines Filmes anzugucken, während sie Kopfhörer aufhätten und kleine „Knöpfe“ im Gesicht klebten. Es wurde betont, dass nichts Unangenehmes auf sie zukommen würde und die Mutter oder der Vater mit im Raum bleiben dürfte. Die Elektroden und die Kopfhörer wurden vor der Messung gezeigt und jeder

bevorstehende Schritt des Versuchsaufbaus mitgeteilt. Kurz bevor die Messung gestartet wurde, wurde noch einmal nachgefragt, ob das Kind Fragen habe und ob alles in Ordnung sei. Die Filmszenen wurden so ausgewählt, dass sie das Kind nicht ängstigten, aber auch nicht zu sehr zum Lachen brachten.

3. Ashare et al. zeigten, dass Aussicht auf eine Belohnung mit einer erhöhten PPI verbunden ist (Ashare et al. 2007). Die Kinder bekamen für die Teilnahme an der Messung kein Geschenk, lediglich wurde ihnen gegenüber nach der Messung ein Dank ausgesprochen, und sie wurden für die Mitarbeit gelobt.
4. Die PPI ist auch dann erhöht, wenn die Probanden dazu aufgefordert werden, auf den Präpuls zu achten (Acocella and Blumenthal 1990). Dieses Phänomen der gerichteten Aufmerksamkeit wurde vermieden, indem den Probanden lediglich mitgeteilt wurde, dass sie nicht den Ton zu dem Film, sondern Geräusche über die Kopfhörer hören würden. Die Geräusche wurden nicht näher erklärt.

Aufgrund der Kenntnis der Einflüsse auf die PPI wurde von Anfang an darauf geachtet, diese so gut wie möglich zu minimieren, so dass mögliche Fehlerquellen vermieden wurden.

#### 5.1.6 Beurteilung der Statistik

Für die Auswertung der Ergebnisse wurde der Vorzeichentest nach Dixon und Mood verwendet. Es handelt sich hierbei um einen einfachen nichtparametrischen Test, der in Anbetracht der geringen Fallzahl eine hinreichende Aussagekraft hat. Im Gegensatz zum Wilcoxon-Test oder t-Test sind für diesen Test keine Grundgemeinsamkeiten der Probanden zu berücksichtigen (Sachs 1997). Er eignet sich deshalb in dieser Arbeit als Testverfahren, um zu überprüfen, ob es zwischen zwei Stichproben einen Unterschied hinsichtlich der Tendenz der PPI gibt. Aufgrund der Schwierigkeit der Probandenrekrutierung und nachfolgender geringer Fallzahl sowie weiterer komplexer Fragestellungen zum Thema Valproat und PPI, die während dieser Arbeit aufgekommen sind, ist allein die Richtung einer Tendenz und



nicht das Ausmaß einer Tendenz, wie es zum Beispiel mit dem Wilcoxon-Test quantifiziert worden könnte, für die Ergebnisse dieser Arbeit entscheidend gewesen.

#### 5.1.7 Beurteilung der Probandenkollektive

Kollektiv A (intraindividuelle Längsschnittstudie): In diesem Kollektiv wurden dieselben Kinder einmal ohne und einmal mit Valproatmedikation gemessen. Hierbei ergaben sich Schwierigkeiten in der Durchführung, die nun beschrieben werden sollen.

Wurde ein Kind mit einer neu aufgetretenen Epilepsie diagnostiziert, so wurde innerhalb kürzester Zeit zum Wohle des Kindes ein Medikament verordnet. Der Zeitraum, die Kinder noch ohne jegliche Medikation zu messen, war dementsprechend sehr kurz. Um mehr Kinder in dieses Kollektiv mit einzubeziehen, wäre der Einschluss anderer Zentren oder niedergelassener Neurologen nötig gewesen.

Da dies in dieser Studie aus organisatorischen Gründen nicht durchgeführt werden konnte, wurden in dem Kollektiv A auch Kinder eingeschlossen, die erst mit Valproat und dann ohne Valproat gemessen wurden. Bei diesen Probanden handelte es sich um Kinder, die seit längerer Zeit Valproat einnahmen. Das Medikament sollte auf ärztliche Anordnung hin allmählich in immer kleineren Dosen eingenommen und schließlich abgesetzt werden. Um die Anfallsfreiheit der Kinder nicht zu gefährden, wurde das Medikament nur sehr langsam ausgeschlichen. Es war zum Beispiel nicht untypisch, eine Gesamtdosis von 800 mg innerhalb von vier Monaten um lediglich 75 mg zu verringern. Zeigten sich im Verlauf wiederum EEG-Auffälligkeiten oder kam es sogar zu einem erneuten Anfall, wurde die Dosis nicht weiter reduziert oder wieder erhöht. Es konnte also Jahre dauern, bis ein Kind kein Medikament mehr gegen Epilepsie nahm.

Das Kollektiv A blieb trotz Einschluss der Kinder, die erst mit Valproat gemessen wurden, verhältnismäßig klein. Es ist festzuhalten, dass der Einfluss, ob ein Kind erst mit oder erst ohne Valproat gemessen wurde, nicht abzuschätzen ist. Die methodische Korrektheit, alle Probanden zunächst unter gleichen Bedingungen zu messen, konnte im Kollektiv A nicht eingehalten werden.

Kollektiv B (Querschnittstudie): Im Kollektiv B wurden Kinder mit Epilepsie, die Valproat als Medikament bekamen, mit gleichaltrigen Kindern ohne jegliche Medikation verglichen. Dieses Kollektiv wurde konzipiert, um anhand eines zweiten und größeren Kollektivs die Hypothese zu überprüfen. Der Kompromiss, dass keine intraindividuelle, sondern lediglich eine interindividuelle Kontrolle bestand, wurde bewusst in Kauf genommen. Die Anzahl der Probanden in diesem Kollektiv war jedoch begrenzt, da als Einschlusskriterium festgelegt worden war, dass außer Valproat kein weiteres Antikonvulsivum eingenommen werden durfte. Dies war nur bei einem Teil der Patienten der Fall. Oft schloss die Einnahme eines zweiten oder dritten Antikonvulsivums die Teilnahme an der Studie aus, da man keine Aussage darüber hätte treffen können, welches der Medikamente die PPI des jeweiligen Kindes beeinflusst oder auch nicht beeinflusst hat.

Ein Ausschlusskriterium ist es gewesen, dass die Kinder außer der Epilepsie andere Erkrankungen des Gehirns hatten. Es sollte sich also um vollkommen altersgemäß entwickelte Kinder mit einer Epilepsie, aber ansonsten keinen anderen hirnrnorganischen Auffälligkeiten handeln. In der Klinik für Neuropädiatrie der Universität Kiel sind diese verhältnismäßig gesunden Kinder eher die Ausnahme. Auch hier wäre die Einbindung anderer Zentren oder niedergelassener Neurologen sinnvoll gewesen.

Aufgrund der geringen Anzahl von Probanden und bereits geschilderten Kompromissen in der Zusammensetzung der Kollektive ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Kollektive nicht auszuschließen.

Zusammenfassend wurde die Hypothese, ob Valproat zu einer verminderten PPI bei Kindern mit Epilepsie führt, methodisch korrekt überprüft. Fehlerquellen können nicht ganz ausgeschlossen werden, wobei die Auswahl der Kollektive einen möglichen Fehler bewirkt haben könnte. Es bleibt dennoch der Befund, dass bei acht von neun Kindern die PPI unter Valproattherapie im Vergleich höher war als ohne Therapie.

## 5.2 Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse

### 5.2.1 PPI der Patienten mit Enuresissymptomatik unter Valproattherapie

Zunächst ist bei Betrachtung der Ergebnisse auffällig, dass der Anteil der Kinder, die vor Therapiebeginn trocken waren und unter Valproat einnässten, in beiden Kollektiven über dem Durchschnitt der Normalbevölkerung liegt. Im Kollektiv A zeigten 25% und im Kollektiv B 12% der Kinder eine Enuresissymptomatik.

Weiterhin fällt in beiden Kollektiven auf, dass bei den Kindern mit Enuresis eine niedrige PPI unter Valproattherapie gemessen wurde und dass sie vor allem nachts einnässten. Diese als monosymptomatisch bezeichnete Enuresis unterscheidet sich von der nichtmonosymptomatischen Enuresis in der Höhe der PPI-Werte. Frühere Arbeiten zeigen, dass die nichtmonosymptomatische Enuresis im Vergleich mit der monosymptomatischen Enuresis und auch im Altersvergleich signifikant geringere PPI-Werte (Meir 2009) einhergeht. Diese Beobachtung deckt sich nicht mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Hier zeigten nämlich die Probanden, die nur nachts einnässten, mehrheitlich eine innerhalb des Kollektivs und auch im Altersvergleich geringe PPI. Betrachtet man das Kollektiv A, so lag zum Beispiel die PPI eines 7-jährigen Mädchens mit Valproatmedikation von 11% weit unter dem Median der entsprechenden Altersgruppe, der 30% beträgt. Ohne Valproatmedikation wurde sogar eine negative Inhibition gemessen. Ein 4-jähriger Junge des Kollektivs A mit nächtlicher Enuresissymptomatik zeigte unter Valproatmedikation eine im Altersvergleich niedrige PPI von 4%, die PPI glich sich ohne Valproat dem Altersmedian von 12% an. Festzuhalten ist, dass beide Kinder sowohl mit als auch ohne Valproat eine niedrige PPI aufwiesen und zum Zeitpunkt der Valproatmedikation einnässten, obwohl sie zuvor trocken waren.

Diese Beobachtung lässt vermuten, dass vor allem Kinder mit niedrigem Ausgangswert der PPI und mit niedriger PPI unter Valproat zu einer Enuresis unter Valproat neigen. Die PPI-Werte des restlichen Kollektivs lagen alle bis auf einen anderen Probanden über 50% und sind nicht mit Einnässen assoziiert. Der Proband, bei dem außerdem eine niedrige PPI von 21% mit Valproatmedikation gemessen wurde, war ein 4-jähriger Junge, der zum Zeitpunkt der Messung nachts noch Windeln benötigte und zuvor zu keinem Zeitpunkt trocken war.

Im Kollektiv B gab es drei Probanden, die unter Valproattherapie einnässten. Es handelte sich um zwei 6-jährige, deren PPI von 18% bzw. 39% ebenfalls unter dem Altersmedian von 44% lagen. Nur das 9-jährige Mädchen zeigte eine im Altersvergleich hohe PPI von 72% und nässte trotzdem ein.

Nach diesen Beobachtungen lässt sich die Aussage treffen, dass vor allem Kleinkinder mit niedriger PPI anfällig dafür sind, unter Valproattherapie einzunässen. Die Kinder haben niedrige Ausgangswerte der PPI, die nicht zwangsläufig durch Valproat erniedrigt werden. Die Werte dieser Kinder sind zu keinem Zeitpunkt auf einem altersentsprechenden Niveau. Um diese Behauptung weiter zu überprüfen, müsste eine Studie mit der Altersgruppe von 4 bis 10 Jahren durchgeführt werden und die PPI vor und nach Beginn der Valproattherapie gemessen werden. Eine mögliche Enuresissymptomatik sollte von den Eltern genau dokumentiert werden.

Eine Studie aus dem Jahr 2011 bestätigte, dass die PPI von Kindern mit grundsätzlich niedriger PPI instabiler sind und sich verändern lassen, während das Niveau der PPI von Kindern mit ohnehin hoher PPI stabil bleibt und nur leicht beeinflusst wird (Schulz-Juergensen et al. 2012; Thiemann 2011). In der Studie konnte auch gezeigt werden, dass eine Methylphenidattherapie lediglich bei den Kindern zu Änderungen der PPI führte, die ohne Medikation eine PPI unter dem Altersmedian aufwiesen. Nach diesen Erkenntnissen ist eine Interpretation der Ergebnisse des Kollektivs B dieser Studie kaum möglich, denn die Ausgangswerte dieser Kinder sind nicht bekannt. Da sie mit den Werten gleichaltriger Kinder verglichen wurden und nicht mit ihren eigenen Werten, lässt sich der genaue Einfluss von Valproat nicht beurteilen. Bei nochmaliger Durchführung dieser Studie sollten die PPI nur intraindividuell verglichen werden, so wie es im Kollektiv A gezeigt wurde. Vor allem bei Kindern von 4 bis 10 Jahren sollte vor Therapiebeginn eine Startle-Reflexmessung durchgeführt werden. Es müssten zwei Kollektive untersucht werden, nämlich ein Kollektiv mit niedrigen PPI-Ausgangswerten und ein Kollektiv mit hohen PPI-Ausgangswerten. Die zweite Messung sollte dann unter Valproattherapie erfolgen. Dann wäre zu beurteilen, ob die Hypothese, dass es vor allem bei den Kindern mit niedrigen PPI-Ausgangswerten zu einer Änderung der PPI unter Valproat kommt, sich bestätigen ließe. Weiterhin könnte man bei niedrigem Ausgangswert die Eltern darüber aufklären, dass es eher als bei anderen Kindern zum Einnässen kommen könnte, und ihnen ein alternatives Medikament anbieten. Da Einnässen für Kinder, die altersgemäß trocken wurden und dann unter Valproattherapie einnässen, auch psychisch sehr belastend sein kann, könnte Kindern mit niedriger PPI diese Problematik erspart werden. Schwierigkeiten einer solchen Studie bestünden darin, den Messzeitpunkt vor Therapiebeginn nicht zu verpassen-da sonst Jahre vergehen können, bis das Medikament abgesetzt wird- und ausreichend Probanden zu

rekrutieren, die die Ein- und Ausschlusskriterien, die auch in dieser Studie gegeben waren, erfüllen.

### 5.2.2 Vergleich mit einem Mausmodell

In einer Studie des Jahres 2009 konnte gezeigt werden, dass Valproat bei Mäusen zu einer Erhöhung der PPI bei akustisch ausgelöstem Startle-Reflex führt (Flood et al. 2009).

Der Einfluss von Valproat und anderen Antikonvulsiva auf die PPI wurde getestet, da bei Krankheitsbildern wie Schizophrenie und der Bipolaren Störung bekannt ist, dass die Patienten eine niedrige PPI aufweisen. Da Medikamente wie Valproat als so genannte „mood stabilizers“ einen positiven Einfluss auf das Krankheitsbild haben, wurde überprüft, ob diese Wirkung auf eine Erhöhung der PPI zurückzuführen ist. Die Mäuse in dieser Studie haben eine angeboren niedrige PPI und bekamen Valproat in verschiedenen Dosen (100 mg/kgKG, 178 mg/kgKG, 316 mg/kgKG) intraperitoneal 30 Minuten vor Messung des Startle-Reflexes injiziert. Die Mäuse wurden in Plastikzylindern gehalten, über denen Lautsprecher angebracht waren, über die die Stimuli appliziert wurden. Das Ganze umgab wiederum eine schallgedämpfte Kammer. Die Mäuse wurden mit Sensoren ausgestattet, die kleinste Bewegungen registrierten. Diese wurden durch einen Computer, der die Stimuli auslöste, digitalisiert und gespeichert. Das Hintergrundrauschen war kontinuierlich zu hören und hatte eine Lautstärke von 65 dB. Der Präpuls von 10 ms Dauer und Lautstärken von 70, 75, 80 und 85 dB wurde 100 ms vor dem singulären Stimulus von 40 ms Dauer und 120 dB Lautstärke appliziert. Reflexantworten wurden für 65 ms registriert. Die PPI wurde mit der üblichen Formel durch den Computer ermittelt. Es erfolgte dann der Vergleich zwischen der Mausgruppe mit Valproatmedikation und der Kontrollgruppe, die Kochsalzlösung injiziert bekommen hatte.

Das Ergebnis deckt sich mit dem Ergebnis des Kollektivs A dieser Studie, das zeigt, dass in acht von neun Probanden die PPI unter Valproatmedikation im Vergleich zu Messungen ohne Valproatmedikation erhöht war.

Auf welche Signalwege oder Interaktionen mit Ionenkanälen von Valproat die Erhöhung der PPI zurückzuführen ist, bleibt weiterhin unklar. Es wurden mehrere Mechanismen aufgeführt, die für die Erhöhung der PPI verantwortlich sein könnten.

Hierzu zählt die Hemmung von Natrium- und Calciumkanälen sowie die Hemmung der Histon-Deacetylase mit nachfolgender Erhöhung der GABA-Synthese.

## 5 Zusammenfassung

Valproat ist eines der Standardmedikamente in der Therapie der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen, vor allem der Absence-Epilepsie (Gerstner et al. 2008). Eine Nebenwirkung der Valproateinnahme ist das Einnässen. Während diese Nebenwirkung therapeutisch oft ohne Konsequenz bleibt, wird die Pathogenese der Enuresis wissenschaftlich viel diskutiert (Meir and Eggert 2011; Raes et al. 2010; De Guchtenaere et al. 2007). Es konnte gezeigt werden, dass Enuretiker eine verminderte zentrale Reflexkontrolle aufweisen und eine antidiuretische Therapie mit einer Verbesserung der zentralen Reflexkontrolle einhergeht (Ornitz et al. 1999; Schulz-Juergensen et al. 2007). Deshalb untersucht die vorliegende Arbeit, ob die Einnahme von Valproat zu einer verminderten zentralen Reflexkontrolle führt. Somit könnte auch in der Valproattherapie ein Erklärungsansatz für den Pathomechanismus der Enuresis gefunden werden.

In dieser prospektiven klinischen Studie wurden zwei Kollektive untersucht. Das eine Kollektiv (Kollektiv A) besteht aus Kindern mit einer Epilepsie, bei denen die zentrale Reflexkontrolle jeweils einmal mit und einmal ohne Valproatmedikation gemessen wurde. Es wurde untersucht, ob sich die beiden Gruppen mit und ohne Valproatmedikation hinsichtlich der zentralen Reflexkontrolle unterscheiden. Das zweite Kollektiv (Kollektiv B) besteht aus Kindern mit einer Epilepsie, bei denen die zentrale Reflexkontrolle einmalig unter Valproatmedikation gemessen wurde und mit Normwerten gleichaltriger gesunder Kinder verglichen wurde. Das Probandenkollektiv konnte unter Berücksichtigung von Ein- und Ausschlusskriterien wie Medikation, Begleiterkrankungen und Alter über die Klinik für Neuropädiatrie rekrutiert werden. Die Normwerte stammen aus einer Arbeit von 2009 (Meir 2009).

Als Maß für die zentrale Reflexkontrolle gilt der Startle-Reflex. Der Startle-Reflex ist ein gut untersuchter Parameter für zentrale Informationsverarbeitung und dafür, Reize zu filtern (Bakker et al. 2011; Li et al. 2009). Er wurde in dieser Arbeit akustisch ausgelöst und mittels eines EMG des M. orbicularis oculi abgeleitet. Die durch einen Vorton (Präpuls) ausgelöste Reduktion der EMG-Amplitude wird in Prozent angegeben (Präpulsinhibition). Je höher die Reduktion der EMG-Amplitude, desto ausgeprägter ist die zentrale Reflexkontrolle und somit die Fähigkeit, Reize zu filtern.

Die Ergebnisse im Kollektiv A zeigen, dass bei acht von neun Kindern eine niedrigere PPI gemessen wurde, wenn sie kein Valproat einnahmen. Im Kollektiv B zeigen die

Kinder unter Valproattherapie keine signifikant höhere oder niedrigere PPI als das Normalkollektiv ohne Valproateinnahme.

Zusammenfassend konnte die Hypothese, dass Valproat zu einer verminderten zentralen Reflexkontrolle führt, in dieser Studie nicht bestätigt werden. Vielmehr kam es im Kollektiv A zu einer Erhöhung der PPI unter Valproattherapie. Dieses Ergebnis wurde nicht erwartet, deckt sich aber mit den Ergebnissen eines Tierversuches mit Mäusen (Flood et al. 2009). Nach Interpretation der Ergebnisse gibt es Hinweise, dass vor allem Kleinkinder im Alter von 4 bis 10 Jahren mit niedrigen PPI-Werten anfällig für eine Enuresissymptomatik unter Valproat sind. Zusammen mit den Ergebnissen einer Arbeit von 2011, die nachwies, dass die PPI von Kindern mit niedriger Ausgangs-PPI instabiler und leichter zu beeinflussen ist als eine hohe PPI (Thiemann 2011), konnten neue Erkenntnisse zur Untersuchung der Enuresis unter Valproattherapie gewonnen werden.

Der Einfluss von Valproat auf die zentrale Reflexkontrolle in Zusammenhang mit der Nebenwirkung Enuresis ist weiterhin von wissenschaftlichem Interesse und sollte auch im klinischen Alltag mehr Beachtung finden. Deshalb ist es nötig, dass weitere Arbeiten zu diesem Thema unter Zuhilfenahme der Ergebnisse dieser Arbeit verfasst werden.



## 6 Literaturverzeichnis

- Acocella, C. M. and Blumenthal, T. D. (1990): Directed attention influences the modification of startle reflex probability. *Psychol Rep*, 66(1):275-85
- Ashare, R. L., Hawk Jr., L. W., Mazzullo, R. J. (2007): Motivated attention: incentive effects on attentional modification of prepulse inhibition. *Psychophysiology*, 44(6):839-45
- Bakker, M. J., Tijssen, M. A., Koelmann, J. H., Boer, F (2011): Normalization of the auditory startle reflex after symptom reduction in children with anxiety disorders. *J Psychiatr Res*, 45(6):796-802
- Blumenthal, T. D. (1997): Prepulse inhibition decreases as startle reactivity habituates. *Psychophysiology*, 34(4):446-50
- Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Filion, D.L., Hackley, S., Lipp, O. V., van Boxtel A. (2005): Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, 42(1):1-15
- Blumenthal, T. D., Noto, J. V., Fox, M. A., Franklin, J. C. (2006): Background noise decreases both prepulse elicitation and inhibition of acoustic startle blink responding. *Biol Psychol*, 72(2):173-9
- Bradley, M. M., Lang, P. J., Cuthbert, B. N. (1993): Emotion, novelty, and the startle reflex: habituation in humans. *Behav Neurosci*, 107(6):970-80
- Braff, D. L., Geyer, M. A., Swerdlow, N. R. (2001): Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 156(2-3):234-58
- Camfield, C. and Camfield, P. (2005): Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 46 Suppl 9:112-6
- Chan, S. C. and Lee, W. T. (2011): Benign epilepsy in children. *J Formos Med Assoc*, 110(3):134-44
- Choonara, I. A. (1985): Sodium valproate and enuresis. *Lancet*, 1(8440):1276
- De Guchtenaere, A., Vande Walle, C., Van Sintjan, P., Raes, A., Donckerwolcke, R., Van Laecke, E., Hoebeke, P., Vande Walle, J. (2007): Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. *J Urol*, 178(6):2626-9
- Flaten, M. A. (2002): Test-retest reliability of the somatosensory blink reflex and its inhibition. *Int J Psychophysiol*, 45(3):261-5
- Flood, D. G., Choinski, M., Marino, M. J., Gasior, M. (2009): Mood stabilizers increase prepulse inhibition in DBA/2NCrl mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 205(3):369-77

- Gebhardt, J., Schulz-Juergensen, S., Eggert, P. (2012): Maturation of prepulse inhibition (PPI) in childhood. *Psychophysiology*, 49(4):484-8
- Gerstner, T., Bell, N., König, S. (2008): Oral valproic acid for epilepsy--long-term experience in therapy and side effects. *Expert Opin Pharmacother*, 9(2):285-92
- Graham, F. K., Putnam L. E., Leavitt, L. A. (1975): Lead-stimulation effects of human cardiac orienting and blink reflexes. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 104(2):175-82
- Grofova, I. and Keane, S. (1991): Descending brainstem projections of the pedunculo-pontine tegmental nucleus in the rat. *Anat Embryol (Berl)*, 184(3):275-90
- Guerrini, R. (2006): Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. *Pediatr Drugs*, 8(2):113-129
- Huggenberger, H. J., Suter, S. E., Blumenthal, T. D., Schachinger, H. (2011): Pre- and perinatal predictors of startle eye blink reaction and prepulse inhibition in healthy neonates. *Psychophysiology*, 48(7):1004-10
- Hughes, J. R. (2009): Absence seizures: a review of recent reports with new concepts. *Epilepsy Behav*, 15(4):404-12
- Kimura, Y., Ukai, Y., Kimura, K., Sugaya, K., Nishizawa, O. (1995): Inhibitory influence from the nucleus reticularis pontis oralis on the micturition reflex induced by electrical stimulation of the pontine micturition center in cats. *Neurosci Lett*, 195(3):214-6
- Koch, M. (1999): The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol*, 59(2):107-28
- Li, L., Du, Y., Li, N., Wu, X., Wu, Y. (2009): Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(8):1157-67
- Meir, J. and Eggert, P. (2011): Prepulse inhibition of the startle reflex for differentiation of enuresis in children. *Pediatr Nephrol*, 26(6):939-43
- Meir, J. (2009): Über die Bedeutung der zentralen Reflexkontrolle bei Kindern mit einer Enuresis. *Med. Diss., Kiel*
- Ornitz, E. M., Guthrie, D., Kaplan, A. R., Lane, S. J., Norman, R. J. (1986): Maturation of startle modulation. *Psychophysiology*, 23(6):624-34
- Ornitz, E. M., Guthrie, D., Lane, S. J., Sugiyama, T (1990): Maturation of startle facilitation by sustained prestimulation. *Psychophysiology*, 27(3):298-308
- Ornitz, E. M., Hanna, G. L., de Traversay, J. (1992): Prestimulation-induced startle modulation in attention-deficit hyperactivity disorder and nocturnal enuresis. *Psychophysiology*, 29(4):437-51

- Ornitz, E. M., Russell, A.T., Hanna, G. L., Gabikian, P., Gehricke, J. G., Song, D., Guthrie, D. (1999): Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry*, 45(11):1455-66
- Panayiotopoulos, C. P. (1985): Nocturnal enuresis associated with sodium valproate. *Lancet*, 1(8435):980-1
- Pearce, J. M. (2008): Observations on the blink reflex. *Eur Neurol*, 59(3-4):221-3
- Raes, A., Dossche, L., Hertegonne, N., Nuytemans, L., Hoebeke, P., Van Laecke, E., Donckerwolcke, R., Walle, J. V. (2010): Hypercalciuria is related to osmolar excretion in children with nocturnal enuresis. *J Urol*, 183(1):297-301
- Reese, N. B., Garcia-Rill, E., Skinner, R. D. (1995): The pedunclopontine nucleus--auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog Neurobiol*, 47(2):105-33
- Rinnert, S. and Bauer, J. (2003): Am Beispiel einer Bildergeschichte  
Eine Analyse von Heinrich Hoffmanns Geschichte  
„Hanns-Guck-in-die-Luft“ aus epileptologischer Sicht. *Zeitschrift für Epileptologie*, 16:157-71
- Sachs, L. (1997): *Angewandte Statistik*. 8. Auflage, Springer, Berlin
- Schulz-Juergensen, S., Rieger, M., Schaefer, J., Neusuess A., Eggert, P. (2007): Effect of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin on prepulse inhibition of startle supports a central etiology of primary monosymptomatic enuresis. *J Pediatr*, 151(6):571-4
- Schulz-Juergensen, S., Thiemann, A., Gebhardt, J., Baumgarten-Walczak, A., Eggert, P. (2012): Prepulse Inhibition of Acoustic Startle and the Influence of Methylphenidate in Children With ADHD. *J Atten Disord*, (Epub ahead of print), DOI: 10.1177/1087054712448960
- Swerdlow, N. R., Braff, D. L., Geyer, M. A. (2000): Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behav Pharmacol*, 11(3-4):185-204
- Thiemann, A. (2011): Zur Präpulsinhibition des akustischen Startles und dem Einfluss von Methylphenidat bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung. *Med. Diss.*, Kiel
- Weiergräber, M., Stephani, U., Köhling, R. (2010): Voltage-gated calcium channels in the etiopathogenesis and treatment of absence epilepsy. *Brain Res Rev*, 62(2):245-71

## 7 Anhang

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein – Campus Kiel  
Klinik für Neuropädiatrie, Schwannenweg 20, 24105 Kiel

## UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein



**Campus Kiel**  
**Klinik für Neuropädiatrie**  
**Direktor: Prof. Dr. Ulrich Stephani**

**Sekretariat:** Frau Lindner  
**Tel:** 0431 / 597-1761  
**Fax:** 0431 / 597-1769  
**E-Mail:** sekretariat@pedneuro.uni-kiel.de  
**Internet:** www.uni-kiel.de/pediatrics

**Datum:** 15.01.07

Betrifft: Bitte um Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie

### Einverständniserklärung

Ich \_\_\_\_\_ wurde über die Studie

#### **Der Startle – Reflex bei Kindern und Jugendlichen mit epileptischen Anfällen, EEG-Mustern und anderen neurologischen Störungen**

die in der Klinik für Neuropädiatrie durchgeführt wird, informiert. Ich wurde darum gebeten, die Studie zu unterstützen.

∅ Mein Kind hat Epilepsie oder eine andere neurologische Störung und kommt für Routineuntersuchungen in die Klinik. Im Rahmen dieser Routineuntersuchungen willige ich ein, dass mein Kind an der Studie teilnimmt. Ich bin darüber informiert, dass ich für die Messung zusätzlich zu dem EEG etwa 45 min länger in der Klinik bin.

∅ Bei meinem Kind besteht der Verdacht auf Epilepsie oder eine andere neurologische Störung. Für die weitere Diagnostik macht mein Kind einen Schlafentzug mit. In Zusammenhang mit diesem diagnostischen Mittel, willige ich ein, dass mein Kind an der Studie teilnimmt. Ich bin darüber informiert, dass ich für die Messung zusätzlich zu dem EEG etwa 45 min länger in der Klinik bin.

Ich bin ausdrücklich darauf hingewiesen worden, dass mein Kind jeder Zeit die Untersuchung abbrechen kann.

Kiel, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift beider Elternteile

\_\_\_\_\_  
Arzt / Ärztin

Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein  
Anstalt des  
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Jens Scholz,  
Kff. Julia Kähning,  
Pflegevorst. Christa Meyer



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein – Campus Kiel  
Klinik für Neuropädiatrie, Schwannenweg 20, 24105 Kiel

## UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein



**Campus Kiel**  
**Klinik für Neuropädiatrie**  
**Direktor: Prof. Dr. Ulrich Stephani**

**Sekretariat:** Frau Lindner  
**Tel:** 0431 / 597-1761  
**Fax:** 0431 / 597-1769  
**E-Mail:** sekretariat@pedneuro.uni-kiel.de  
**Internet:** www.uni-kiel.de/pediatrics

**Datum:** 15.01.07

Betrifft: Bitte um Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie

Liebe Eltern,

wir möchten Sie und Ihr Kind bitten, uns bei der wissenschaftlichen Untersuchung  
**Der Startle – Reflex bei Kindern und Jugendlichen mit epileptischen Anfällen, EEG-Mustern und anderen neurologischen Störungen**

zu unterstützen, indem Sie uns gestatten Ihr Kind als Probanden an unserer Untersuchung teilnehmen zu lassen.

Der Hintergrund der Studie ist folgender: Der Startle- Reflex ist ein Hirnstammreflex, anhand dessen sich Informationsverarbeitungsprozesse im Gehirn überprüfen lassen. Der Reflex wird über einen akustischen Reiz ausgelöst und die Reaktion des Probanden erfolgt durch den Lidschluss. Die Reaktionsstärke wird mittels EMG (Elektromyographie) aufgezeichnet. Hierfür bekommt Ihr Kind insgesamt drei kleine Elektroden, eine auf die Stirn und zwei unter das Auge, geklebt. Ihr Kind wird insgesamt ein oder zwei Mal untersucht. Die Untersuchung erfolgt, bevor das EEG von den Mitarbeitern im EEG-Labor geschrieben werden soll. Eine Untersuchung dauert ungefähr 15 Minuten, mit Anmeldung im EEG sind ca. 30-45 min vor dem EEG einzuplanen. Die Aufgabe des Kindes besteht darin mit den Elektroden im Gesicht auf einem Stuhl zu sitzen und auf einen Bildschirm mit einem Spiel- oder Zeichentrickfilm zu schauen. Ihr Kind soll sich nur auf den Bildschirm konzentrieren. Es steht Ihrem Kind offen, die Untersuchung jeder Zeit abzubrechen. Die gleiche Untersuchung wird evtl. nach Absprache mit Ihnen ein zweites Mal durchgeführt. Das Ganze findet im 2. Stock der Kinderklinik statt (Raum 2002 / 2 – Untersuchungszimmer, direkt gegenüber von den Fahrstühlen).

Eine veränderte Reflexkontrolle konnte bereits bei anderen Erkrankungen bestätigt werden oder wird zum Zeitpunkt diskutiert. Hierzu zählt zum Beispiel auch das ungewollte Einnässen von Kindern.

Eine verminderte Reflexkontrolle soll nun auch im Zusammenhang mit Epilepsie und anderen neurologischen Störungen untersucht werden und dient dem besseren Verständnis dieser Erkrankung. Durch unsere Untersuchung überprüfen wir das Habitationsvermögen Ihres Kindes. Das heißt, wir überprüfen, wie gut sich das Gehirn Ihres Kindes an immer wiederkehrende Reize anpasst, und zwar im müden und/oder ausgeruhten Zustand. Es ist

Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein  
Anstalt des  
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Jens Scholz,  
Kff. Julia Kähning,  
Pflegevorst. Christa Meyer



unser Ziel herauszufinden, wie Kinder mit Epilepsie und anderen neurologischen Störungen im Schlafentzug / bei Müdigkeit und ausgeruht Reize „filtern“ können und ob bei verminderter „Filterung“ eine größere Anfallsneigung besteht.

Ihr Kind nimmt durch die Untersuchung keinerlei Schaden und der Laut, der als Reiz appliziert wird, ist so eingestellt, dass auch das Gehör keinerlei Schaden nimmt. Die Untersuchung ist komplett ungefährlich.

Sollen Sie dazu Fragen haben oder mehr Information wünschen über die Untersuchung, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Wir würden uns freuen, wenn Sie und Ihr Kind uns helfen. Vielen Dank!

Freundliche Grüße,

Prof. Dr. med. Ulrich Stephani  
( Tel. 0431- 597 1761)

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Ulrich Stephani, dem Direktor der Klinik für Neuropädiatrie an der Christian-Albrechts-Universität, dass ich meine Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte und er mir bei der Umsetzung mit guten Ratschlägen weiter geholfen hat.

Mein Dank gilt Prof. Dr. Paul Eggert. Seine hervorragende Betreuung hat nicht nur maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen, sondern mich über die Jahre als Mensch geprägt.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Susanne Holst und Birgit Lossdörfer aus dem EEG-Labor, die mir ihren Arbeitsplatz für die Organisation der Messungen zur Verfügung stellten und mir bei Fragen oder Problemen stets zu Seite standen.

Ich danke den Mitarbeitern der Ambulanz der Kinderklinik, die mir ebenfalls sehr bei der Planung der Messungen halfen. Insbesondere Frau Dr. Muhle hat während des hektischen Klinikalltags Zeit aufgebracht, diese Studie zu unterstützen und das Interesse von Eltern und Kindern zu wecken.

Ralf Berger danke ich für die Lösung sämtlicher technischer Probleme und die Ruhe und Sorgfalt, mit der er dafür sorgte, dass alle Messgeräte funktionierten.

Ohne die Kinder, die so geduldig an den Messungen teilgenommen haben, und die Eltern, die sich die Zeit nahmen und neugierig auf die Startle-Messungen waren, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Dafür möchte mich bei allen bedanken.

Ich danke ganz besonders meiner Familie dafür, dass sie zu jeder Zeit an mich geglaubt haben und mir in entscheidenden Momenten Mut zugesprochen haben.

Ich danke Marlen Wilhelm und Lena Rispeter für gute Ratschläge und den stets wertvollen Austausch unter Doktoranden.

**Lebenslauf**

Marie-Louise Stegen  
\*08.02.1987 in Hamburg

Familienstand  
ledig

Staatsangehörigkeit  
deutsch

**Schulbildung**

1997-2006 Lise-Meitner-Gymnasium, Norderstedt  
2003-2004 Mead High School, Spokane/WA, USA  
2006 Abitur

**Hochschulstudium**

seit 10/2006 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Studium der Humanmedizin  
08/2008 Physikum  
2011-2012 Praktisches Jahr

**Praktische Tätigkeiten**

Wintersemester 2009 Wissenschaftliche Hilfskraft  
Institut für Anatomie, Christian-Albrechts-Universität zu  
Kiel  
2010-2011 Studentische Hilfskraft  
Zentrum für Integrative Psychiatrie, UK-SH, Campus Kiel  
seit 05/2009 Doktorandin  
Institut für Neuropädiatrie, UK-SH, Campus Kiel



**Erklärung**

„Ich, Marie-Louise Stegen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Marie-Louise Stegen