

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

01
2002

Herausgeber: F. Aksu, Datteln

Editorial

Neuropädiatrie in Klinik
und Praxis

Habilitation

Kreatin als Neuroprotektivum

Originalien / Übersichten

Therapien der Epilepsien

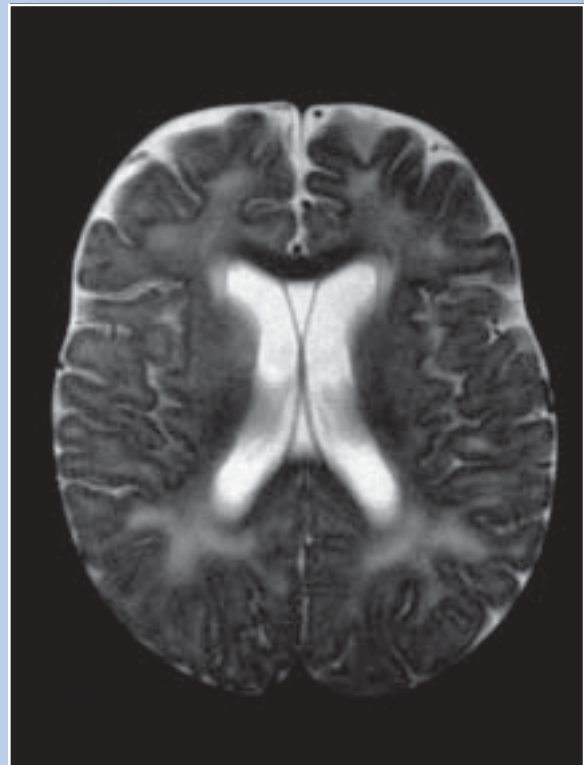
- Medikamentöse Behandlungsstrategien
- Levetiracetam
- Vagusnervstimulation
- Ketogene Diät

Der besondere Fall

Episodische Ataxie, fokale
Epilepsie und Migräne:
Calcium-Kanal-Defekt?

Mitteilungen

- Forschung
Ungeklärte Leukodystrophien?



- Personalia
- Industrie
- Kongresse

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

Heft 1/2002



PD Dr. Bernd Wilken wurde am 16.07.2001 an der Universität Göttingen für das Fach Kinderheilkunde habilitiert.



Die Ergebnisse der Betheler Studie unterstützen die Ansicht, dass die Vagusnervstimulation eine gute Therapiealternative auch bei Kindern mit therapierefraktären Epilepsien darstellt.

Inhalt

Editorial

Neuropädiatrie in Klinik und Praxis F. Aksu	5
---	---

Habilitation

Kreatin als Neuroprotektivum: Kreatinsupplementierung schützt das zentrale respiratorische Netzwerk B. Wilken	6
---	---

Originalien / Übersichten

Aktuelle medikamentöse Behandlungsstrategien im Kindes- und Jugendalter U. Brandl	12
Levetiracetam bei Kindern mit therapierefraktären Epilepsien: Eine Literaturübersicht F. Aksu	21
Vagusnervstimulation bei Kindern zur Therapie pharmakoresistenter Epilepsien B. Kruse, I. Tuxhorn, F. Behne, H.W. Pannek	25
Ketogene Diät in der Behandlung therapieresistenter Epilepsien im Kindesalter J. Klepper, B. Leiendecker	29

Der besondere Fall

Episodische Ataxie Typ 2, fokale Epilepsie und Migräne ohne Aura: verschiedene Manifestations- formen eines vererbten Calcium-Kanal-Defektes? M. Holtmann, M. Tokarzewski, J. Opp, E. Korn-Merker	34
---	----

Mitteilungen

● Forschung	37
● Personalien	38
● Industrie	38
● Kongresse	41

Impressum

Herausgeber: F. Aksu, Datteln

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

Wissenschaftlicher Beirat:
H. Bode, Ulm · C. G. Bönnemann,
Philadelphia · U. Brandl, Jena · H.-J.
Christen, Hannover · G. F.
Hoffmann, Heidelberg · D. Karch,
Maulbronn · A. Kohlschütter,
Hamburg · R. Korinthenberg,
Freiburg · E. Mayatepek, Heidelberg
· P. Meinecke, Hamburg · B.
Neubauer, Gießen · Barbara Plecko,
Graz · B. Schmitt, Zürich · N.
Sörensen, Würzburg · M. Spranger,
Bremen · Maja Steinlin, Bern · Sylvia
Stöckler-Ipsiroglu, Wien · Ingrid
Tuxhorn, Bielefeld · D. Uhlenbrock,
Dortmund · S. Unkelbach, Volkach/
Main · T. Voit, Essen · B. Wilken,
Göttingen · B. Zernikow, Datteln ·
Petra Zwirner, Datteln

Layout: Atelier Schmidt-Römhild

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

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

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

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

Anzeigenpreisliste:
Nr. 1 vom 1. Dezember 2001

Namentlich gekennzeichnete
Beiträge brauchen sich nicht
unbedingt mit der Meinung des
Herausgebers und der Redaktion zu
decken.

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

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

ISSN 1619-3873

Neuropädiatrie in Klinik und Praxis

Die Neurologie des Kindes- und Jugendalters unterscheidet sich in vieler Hinsicht von jener des Erwachsenen. Während die Erwachsenenneurologie sich mit dem Funktionszustand sowie den Krankheiten des anatomisch und funktionell ausgereiften Nervensystems befasst, untersucht der Neuropädiater Früh- und Neugeborene, Säuglinge, Klein- und Schulkinder sowie Adoleszenten in unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Auch die dabei angewandten apparativen Untersuchungstechniken und Therapiemethoden dürfen nur unter Berücksichtigung der verschiedenen Entwicklungsstufen interpretiert und eingesetzt werden.



Die neurologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter haben sich infolge des enormen Fortschritts insbesondere im Bereich der Molekularbiologie, Neurogenetik, Neurophysiologie und -pharmakologie, bildgebender Diagnostik sowie der dadurch in erheblichem Umfang gewachsenen Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren zu einem expandierenden Gebiet innerhalb der Kinderheilkunde entwickelt. Durch die Anwendung molekularbiologischer Techniken wurden die Ursachen vieler neurologischer Erkrankungen erkannt und physiologische Abläufe verständlich.

Während im angloamerikanischen Schrifttum bereits zahlreiche Zeitschriften auf dem Gebiet der Kinderneurologie vorliegen, mangelt es im deutschsprachigen Raum an einer Aufarbeitung einer klinikorientierten Zeitschrift für Neuropädiatrie und ihre Grenzgebiete. Mit dieser Zeitschrift unternehme ich als Herausgeber den Versuch, eine solche vorzustellen. Ich bin glücklich, hierzu national und international bekannte Mitautoren gewonnen zu haben, die bereit sind, mit ihren Beiträgen, meine Arbeit stets zu unterstützen. Ich bin mir bewusst, dass die vorliegende Konzeption noch manche Lücken aufweist. Deshalb bin ich jedem Leser für konstruktive Kritik und Anregung sehr dankbar.

Über die Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates hinaus schulde ich besonderen Dank Herrn Hans-Jürgen Sperling, Schmidt-Römhild Verlag Lübeck, für seine stetige Förderung dieses Projektes.

Datteln, April 2002

Fuat Aksu

Kreatin als Neuroprotektivum: Kreatinsupplementierung schützt das zentrale respiratorische Netzwerk

B. WILKEN

Abteilung Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie,
Kinderklinik, Georg-August- Universität Göttingen

Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Wilken wurde am 16.07.2001 an der Georg-August-Universität Göttingen für das Fach Kinderheilkunde habilitiert. Nach dem Medizinstudium an der Medizinischen Hochschule Hannover begann er 1988 als Assistenzarzt an der Kinderklinik der Medizinischen Universität zu Lübeck. 1990 promovierte er an der Medizinischen Hochschule Hannover. 1994 setzte er seine Weiterbildung an der Abteilung Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie der Universität Göttingen fort. Von 1995 bis 1996 hatte er eine Forschungstätigkeit im Institut für Neurophysiologie der gleichen Universität inne. 1996 erfolgte die Anerkennung als Facharzt für Kinderheilkunde. Seit 1998 ist er als Oberarzt an der Abteilung Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie der Universität Göttingen tätig. Das Thema der Habilitationsschrift lautete: „Kreatin als Neuroprotektivum: Kreatinsupplementierung schützt das zentrale respiratorische Netzwerk“. Nachstehend fasst Dr. Wilken auf Aufforderung der Schriftleitung die wichtigsten Ergebnisse seiner Habilitationsschrift zusammen.

Einleitung

Die prä-, peri- und postnatal erworbenen Hirnschädigungen sind ein ungelöstes, gravierendes Problem der Pädiatrie. Fortschritte in der neonatologischen Intensivmedizin haben zu einer besseren Überlebensprognose geführt, aber auch zu einem Anstieg der Häufigkeit von Zerebralpareesen bei sehr kleinen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000g (10).

Die Optimierung der Beatmungsmethoden und die Einführung der Surfactanttherapie haben die pulmonale Situation bei Früh- und Reifgeborenen gebessert, das Auftreten und die Häufigkeit der hypoxisch-ischämischen Encephalopathie aber nur mäßig reduziert. Die hypoxisch-ischämischen Encephalopathien sind eine folgenschwere, derzeit kaum beeinflussbare Hypothek in der Neonatalperiode. Vieles spricht dafür, dass sie ohne eine neue Therapiequalität, eine aktive Neuroprotektion, kaum zu lindern sein werden.

Verschiedene pathophysiologische Mechanismen sind für die durch Hypoxie induzierte neuronale Schädigung verantwortlich. Der Energieverlust (Reduktion der ATP Konzentration) führt zu einer Aktivierung der Kaliumleitfähigkeit, Blockade der ATP abhängigen Ionenpumpen und

Modulation des „second messenger“ Systems mit letztendlich exzessiver Aktivierung der Glutamatrezeptoren, die zu einem massiven Einstrom von Ca^{2+} in die Zellen führt. Der Verlust der Ionengradienten an der Zellmembran verursacht eine Störung der synaptischen Transmission. Die Aufrechterhaltung der ATP Konzentration ist daher von fundamentaler Bedeutung für den Schutz des Gehirns bei Hypoxie.

Die Reaktion des respiratorischen Netzwerks während einer Hypoxie ist bei reifen Säugern biphasisch (8). Initial kommt es zu einer Erhöhung von Frequenz und Intensität der respiratorischen Aktivität (Augmentation), die zu einer verstärkten Atmung und zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung führen. Diese Fähigkeit stellt eine wichtige Schutzfunktion dar, ist aber in hohem Maße energieverbrauchend. Die zweite Phase der Hypoxieantwort ist durch eine Verminderung der Atmungsaktivität charakterisiert („hypoxische Depression“), die bei einer Persistenz der Hypoxie in einer Apnoe endet (8).

Die Ausprägung der biphasischen Hypoxieantwort unterliegt entwicklungsbedingten postnatalen Veränderungen. Neonatale Säugetiere, einschließlich früh- und reifgeborener Kinder, haben typischerweise nur eine sehr kurze und wenig

intensive Augmentation mit Verstärkung der Atemtiefe.

Die Depression mit erhaltener registrierbarer respiratorischer Aktivität der motorischen Entladungen im N. phrenicus und N. hypoglossus persistiert oft über einen langen Zeitraum. Bei reifen Tieren ist die Intensität der Augmentation im Vergleich zu neonatalen Tieren deutlich stärker und länger. Die Depression mit folgender Apnoe setzt aber rascher ein (7).

Methoden

In-vitro Experimente

Es wurden weibliche und männliche Mäuse (MRI-1 und Bahabor) im Alter von 0-22 Lebenstagen verwendet. Die Mäuse wurden bis zum 5. Lebenstag (P0-P5) als neonatal und vom 6. - 14. Lebenstag als juvenil (P6-P14) klassifiziert. Diese Einteilung erfolgte analog zu den Untersuchungen von Dobbing J (2) zur Hirnreifung verschiedener Spezies (Maus, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Affe und Schwein).

Die Versuchstiere wurden mit Äther tief narkotisiert und auf der spinalen Höhe C3/C4 dekapitiert. Das Gehirn und die obere Medulla spinalis wurden in eiskalter, künstlicher, liquorähnlicher Flüssigkeit

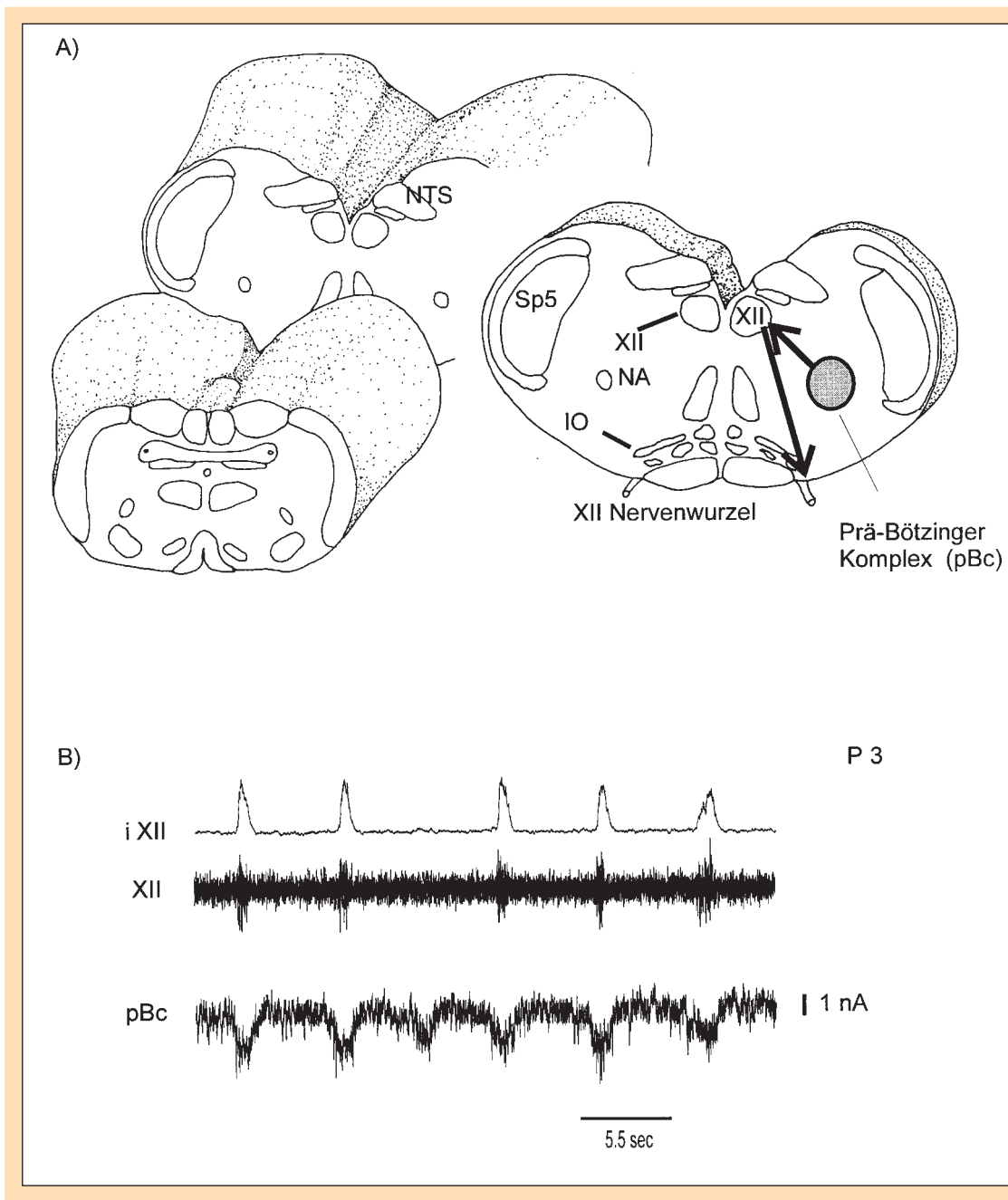


Abb. 1: Im oberen Teil der Abbildung (A) ist eine schematische Zeichnung der 650 µm dicken Hirnstammpräparation der Maus dargestellt. Diese Präparation enthält den Prä-Bötzinger Komplex (pBc), Ncl. ambiguus (NA), Ncl. tractus solitarius (NTS), Ncl. olivaris inf. (IO), Ncl. hypoglossus (XII) und den spinalen Trigeminuskern (Sp5).

Im unteren Teil der Abbildung (B) ist die aufgezeichnete Aktivität der Hypoglossuswurzel (XII) dargestellt (mittlere Spur). Die obere Spur zeigt das gleiche Signal der Hypoglossusaktivität in integrierter Form. In der unteren Spur ist die intrazelluläre Aktivität eines respiratorischen Neurons aufgezeichnet. Die an der Pipette angelegte Spannung beträgt -60mV (HP). Die Hypoglossusaktivität ist, hier bei einer neonatalen Präparation, an die respiratorische Aktivität 1:1 gekoppelt.

(aCSF) isoliert. Das Medium wurde mit Carbogen (95% O₂ und 5% CO₂) zur Sauerstoffversorgung der Präparation begast. Eine erste transverse Transsektion wurde in Höhe der Vierhügelplatte vorgenommen, dann wurde das Kleinhirn abgetrennt. Der Hirnstamm wurde auf einen Agarblock mit der rostralen Seite nach oben und der kaudalen Seite auf dem Schneideblock anliegend fixiert. Dieser auf einer Glasplatte angeklebte Gewebe-Block und der begaste aCSF wurden in ein Vibratom (FTB Vibracut 1.4, FTB Feinwerktechnik, Bensheim, Deutschland) eingebracht und mit einem Winkel von +20° zu einer Rasierklinge eingespannt. Der beschriebene Winkel ist notwendig, um die nicht exakt transversale neuronalen Verbindungen zwischen dem Prä-Bötzinger Komplex (pBc), dem Ncl. hypoglossus

und den Nervenwurzeln des 12. Hirnnerven zu erhalten.

Der Hirnstamm wurde im nächsten Schritt in Serien von 100-200 µm transversal geschnitten. Die Orientierungspunkte waren unter dem Operationsmikroskop (Zeiss Jenaoptik, Jena, Deutschland) klar sichtbar. Es handelt sich dabei um das caudale Ende des Ncl. facialis und den inferioren Olivenkern, Ncl. tractus solitarius und Ncl. hypoglossus. In dieser Region wurde ein 650-700 µm dicker Schnitt angefertigt.

Die transversale Hirnstammpräparation (Abb. 1A) enthält damit ein intaktes respiratorisches System mit respiratorisch aktiven Neuronen, Verbindungen zum atemsynchron entladenden Hypoglossuskerngebiet und dessen motorischen Ausgang, den Hypoglossuswurzeln.

Von den durchtrennten kranialen Wurzeln des N. hypoglossus (N. XII), die mit Hilfe einer Glaselektrode eingesaugt wurden, konnte rhythmische Aktivität registriert. In-vivo Ableitungen haben gezeigt, dass diese Aktivität atemsynchron ist. Die physiologische Bedeutung ist es die Muskulatur im Kehlkopfbereich in der Phase der Inspiration zu aktivieren.

Insbesondere kommt es zu einer Aktivierung der Abduktoren im Larynx, um den Larynx zu erweitern.

Es wurden 55 neonatale und 75 juvenile Hirnstammpräparationen für die Analyse der unterschiedlichen Anoxiereaktion verwendet.

Die neuronale Aktivität respiratorischer Neurone wurde mit Hilfe der intrazellulären, whole-cell patch-clamp Technik im „voltage clamp“ Modus untersucht. Die

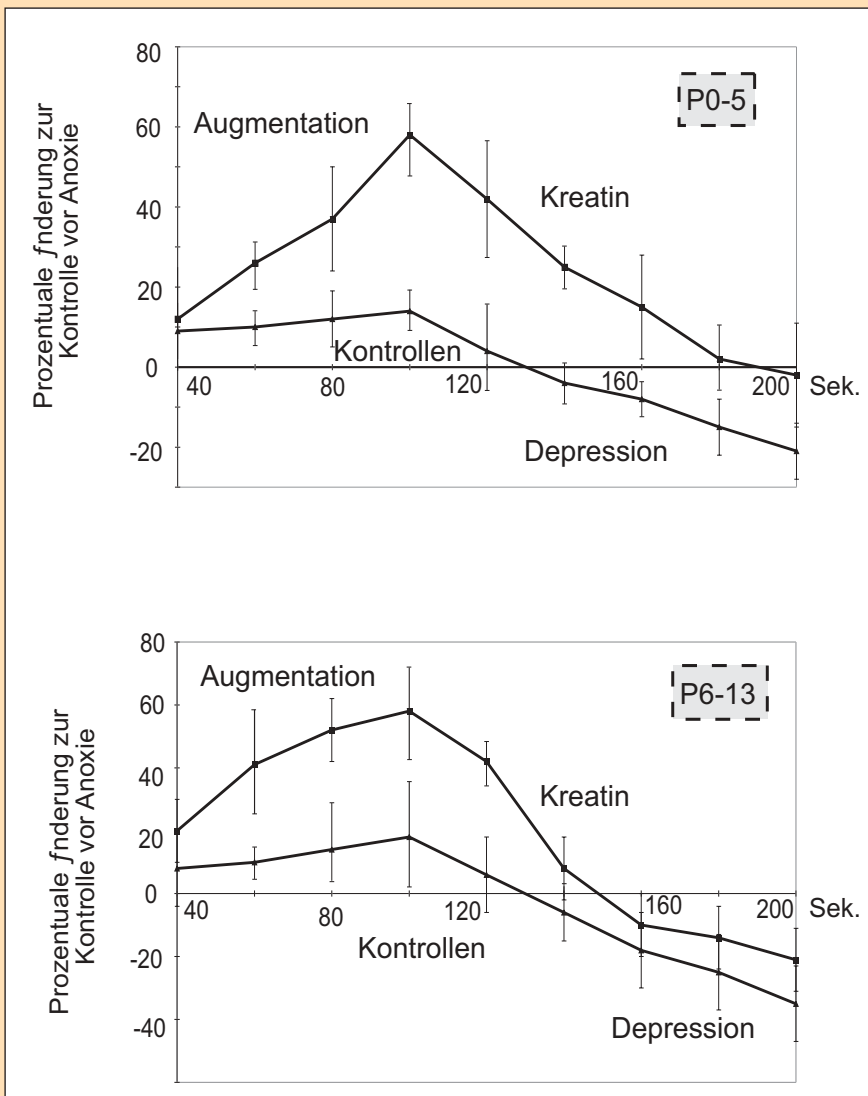


Abb. 2: Gesamtergebnisse für neonatale (A) und juvenile (B) Präparationen im zeitlichen Ablauf. Die Augmentation der Hypoglossusentladungen ist bei neonatalen kreatinsupplementierten Hirnstammschnitten (n=12) deutlicher und auch länger im Vergleich zu Kontrollen (n=8). Bei juvenilen Präparationen zeigt sich ein ähnliches Bild bei Kreatinvorbehandlung (n= 8) verglichen mit Kontrollen (n=7).

patch-clamp Technik macht die Untersuchung einzelner Zellen ohne Beschädigung ihrer Netzwerkverbindungen möglich. Da eine optische Kontrolle in dem gewählten Versuchsaufbau fehlte, wurde die sogenannte „blind-patch Technik“ verwendet; zumal mit der optischen Kontrolle nur oberflächliche Zellen erreicht werden und nicht die tiefer gelegenen Neurone.

Die zelluläre Anoxiereaktion wurde bei 11 neonatalen Neuronen und 9 juvenilen Zellen und der Effekt der Kreatinsupplementierung an 5 neonatalen und 4 juvenilen Zellen untersucht.

In-vivo Experimente

Trächtige Mäuse (MRI-1 und Bahabor) wurden entweder während der gesamten Tragzeit von 20-21 Tagen mit 10 mg/kg Körpergewicht Kreatin oral supplementiert

oder normal ernährt. Das Kreatinpulver wurde in Pallets dargereicht und von Tieren sehr gut angenommen. Nachkommen der Kontrollgruppe (jeweils n=8 Tiere) und der Kreatin-supplementierten Gruppe (jeweils n=8 Tiere) wurden am 2. (P2) bzw. 4. (P4) Lebenstag untersucht. Die Atmung der Tiere wurden in einer Untersuchungskammer mit Hilfe einer Gummimanschette aufgezeichnet. Die Tiere wurden dann einer 4 Minuten dauernden Hypoxie 5-10% O₂ in N₂ ausgesetzt und 3 Minuten nachbeobachtet. Nach Durchführung des Experimentes kamen die Mäuse zu ihren Muttertieren zurück.

Biochemische Analysen

Die Konzentrationsbestimmungen von ATP und Kreatinphosphat wurden in Hirnstammpräparationen (n=60) am 2. Le-

benstag (P2) durchgeführt. Trächtige Mäuse wurden während der gesamten Tragzeit (20-21 Tage) mit 2g/kg Körpergewicht Kreatinmonohydrat in angereicherter Nahrungspalletts supplementiert. Untersucht wurden Präparationen von nicht supplementierten Kontrollen (n=10) und von mit Kreatin vorbehandelten Tieren (n=10). In einem zweiten Experiment wurden Präparationen einer 30 min. Anoxie in der Untersuchungskammer ausgesetzt (jeweils n=10). Die Anoxie wurde durch Begasung mit N₂ 95% und CO₂ 5% durchgeführt. Standardlösung und Temperatur waren identisch zu den vorgeschriebenen in-vitro Bedingungen. In einem weiteren Schritt wurden Präparationen von nicht supplementierten Muttertieren entweder 3 Stunden in Standardlösung inkubiert (n=10) oder 3 Stunden in Standardlösung plus 200µM Kreatin inkubiert (n=10) und mit Carbogen begast.

Ergebnisse

Die Vorbehandlung mit Kreatin, entweder über die Ernährung der schwangeren Muttertiere mit 2 g/kg KG pro Tag oder die Inkubation der Hirnstämme über 3 Stunden in 200 µM Kreatin führte zu einer signifikanten Verstärkung der hypoxischen Augmentation mit zeitlicher Verlängerung und Vertiefung der Atmung, insbesondere bei neonatalen Präparationen. Die hypoxische Depression der Atmung wurde nicht beeinflusst. Die Atmung der juvenilen Präparationen nach Kreatinvorbehandlung erholte sich signifikant schneller als bei Kontrollen nach einer 30-minütigen Anoxie (Abb. 2).

Im in-vivo Versuch bestätigten sich diese Ergebnisse bei neonatalen Mäusen. Die Atmung von Mäusen am 2. (P2) und 4. (P4) Lebenstag war bei Kreatinvorbehandlung deutlich verstärkt und verlängert. Die Atmung der Tiere erholte sich in der Kreatingruppe schneller als bei Kontrollen. Der Unterschied zwischen Kontrollen und Kreatingruppe war bei P2-Tieren (Abb. 3) deutlicher als bei P4-Tieren.

Biochemisch konnte bestätigt werden, dass die Ernährung der schwangeren Muttertiere zu einem signifikanten Anstieg von Kreatinphosphat (Abb. 4) bei Hirnstammpräparationen am 2. Lebenstag führte. Die ATP-Konzentration veränderte sich nicht. Nach Durchführung einer 30-minütigen Anoxie sank die Kreatinphosphatkonzentration bei Kontrollen an die Nachweisgrenze. In der Kreatingruppe war sie auf einem höheren Niveau nachweisbar. Die ATP-Konzentration wurde nahezu stabil gehalten; sie fiel in der Kreatingruppe nur um 8% und in der Kontrollgruppe um 44% ab.

Diskussion

Der prophylaktische Einsatz von Kreatin führte in-vitro und in-vivo zu einer direkten Neuroprotektion des Atemzentrums. Die Verbesserung der Augmentation mit Vertiefung der Atmung und Verlängerung der Reaktion unter Anoxie bzw. milder Hypoxie ließ sich zentral im respiratorischen Netzwerk nachweisen und über eine Messung der peripheren Atmung bestätigen.

Damit ist die Kreatinvorbehandlung auch indirekt neuroprotektiv für das gesamte Gehirn, da die Atmung eine essentielle Funktion zur Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung des gesamten Organismus hat.

Zusätzlich ist eine direkte neuroprotektive Wirkung des Kreatins auf andere Neurone anzunehmen, da biochemisch ein Anstieg der Kreatinphosphatkonzentration gemessen werden konnte.

Die verbesserte Augmentation in-vitro und in-vivo ist durch eine bessere Energiebereitstellung durch zelluläre Reserveenergie zu erklären. Die nur sehr diskrete Augmentationsreaktion bei neonatalen Tieren (vergleichbar mit frühgeborenen Kindern) könnte durch den altersbedingten Mangel an Energiereserve erklärt werden. Die Unreife des Kreatin-Transportsystems in die Zelle (9) und des Kreatinkinasesystems (3) sind dafür wahrscheinlich die Erklärung.

Die rasch einsetzende hypoxische Depression korreliert eng mit dem messbaren Energieverlust (6). Diese neuronale Reaktion ist bedingt durch die Blockade der inhibitorischen synaptischen Interaktion im respiratorischen Netzwerk mit der Gefahr der Übererregung und erhöhter glutamaterger Exzitoxizität. Exzessive Exzitation kann zu einem erhöhten Einstrom von Ionen in die Zelle mit irreversibler Störung der zellulären Integrität führen. Das ist insbesondere für neonatale Neurone von Bedeutung, da die kompensatorischen Mechanismen noch nicht voll ausgebildet sind (4). Die unreife Isoform der NMDA-Typ Glutamatrezeptoren öffnet leichter und die Deaktivierung erfolgt langsamer als bei adulten NMDA-Typ Glutamatrezeptoren. Das führt zu einem Anstieg des Ca²⁺ Einstroms in die Zelle, der darüber hinaus noch potenziert wird durch den Ca²⁺ Einstrom via L-Typ Calcium-Kanäle, die durch die Depolarisation aktiviert werden (5).

Die Beobachtung, dass die ATP Konzentration während einer Anoxie zunächst stabil bleibt, hat eine große klinische Bedeutung. ATP ist für alle energieverbrauchenden Prozesse der Zelle notwendig. Ein anhaltender Auswärtsstrom während der

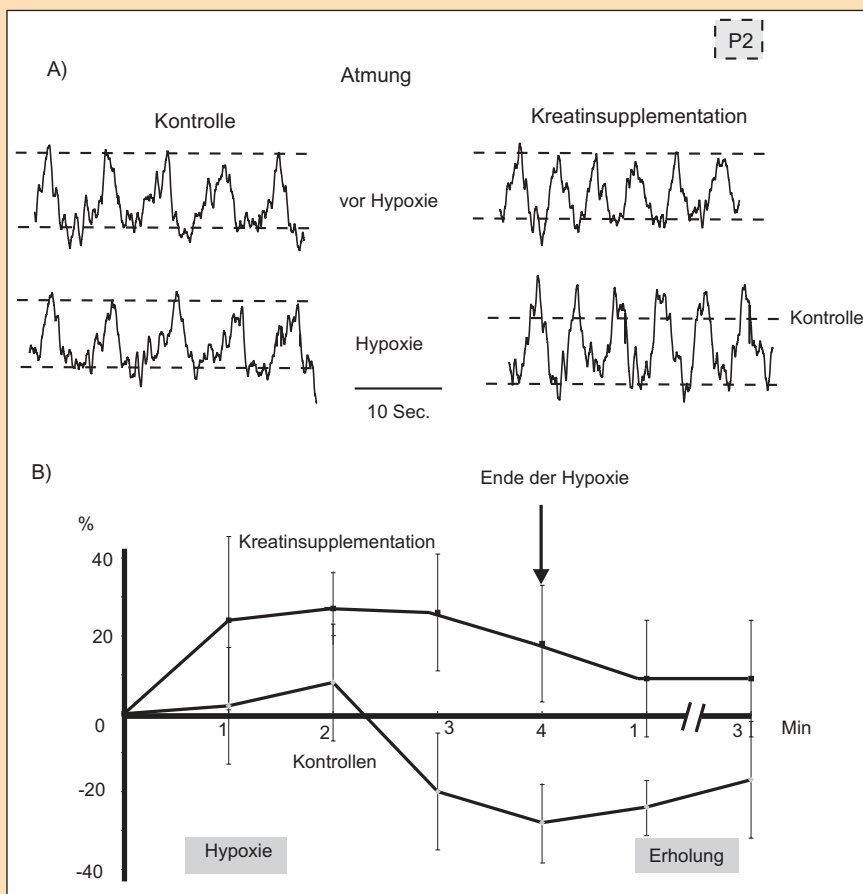


Abb. 3: A) Links in der oberen Spur ist die Atemaufzeichnung eines Kontrolltieres zu sehen. Während der Hypoxie kommt es zu keiner signifikanten Zunahme der Amplituden d.h. der Atemtiefe. Rechts findet sich eine deutliche Vertiefung der Atmung bei Hypoxie beim kreatinsupplementierten Tier. B) Gesamtergebnisse 2 Lebenstag (Kontrollen n=8, Kreatinsupplementierung n=8) sind hier über die Zeit der Hypoxie (4 Minuten) und Erholungsphase (3 Minuten) dargestellt. Bei kreatinbehandelten Mäusen ist die hypoxische Augmentation deutlicher ausgeprägt und verlängert.

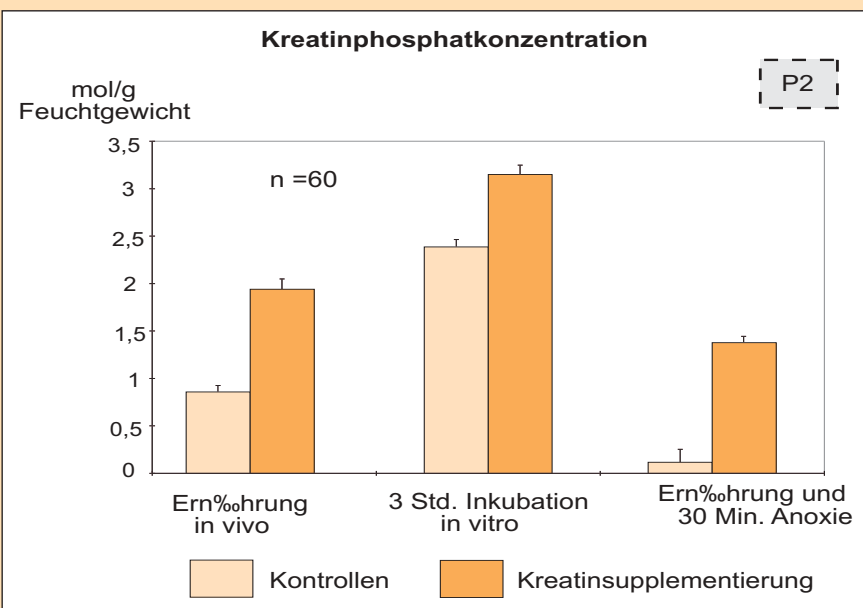


Abb. 4: Kreatinphosphatkonzentrationen: Es zeigte sich nach Supplementation ein signifikanter Anstieg der Kreatinphosphatkonzentration verglichen mit Kontrollen im Hirnstamm. Die 3-stündige Inkubation führt zu deutlich höheren Kreatinphosphatspiegeln als nach Ernährung. Nach 30 Minuten Anoxie fand sich eine Kreatinphosphatkonzentration an der Nachweisgrenze bei Kontrollen, während in der Kreatingruppe die Konzentration deutlich höher lag.

Augmentation ist wahrscheinlich ein Kaliumauswärtsstrom via KATP-Kanälen. Bei fallender zellulärer Energie öffnen diese ADP/ATP gesteuerten Ionenkanäle. Durch den Funktionsabfall der Na/K ATPase strömt Natrium direkt über Na⁺-Kanäle in die Zelle hinein. Die energieverbrauchenden Na⁺/Ca²⁺ Austauschmechanismen sind nicht aufrechtzuerhalten, was sekundär zu einem Ca²⁺ Anstieg führt. Präsynaptisch führt die Verminderung des Ca²⁺-Einstroms zu reduzierter Transmitterfreisetzung. Die inhibitorische und exzitatorische synaptische Transmission wird durch die Vorbehandlung mit Kreatin länger. Die anoxische Depolarisation wird durch die Kreatinvorbehandlung hinausgezögert (1).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen auf ein hohes neuroprotektives Potential einer Kreatinsupplementierung, z. B. bei Frühgeborenen und von Hypoxie bedrohten Kindern hin. Therapiestudien beim Menschen sollten daher initiiert werden.

Zusammenfassung

Atemantriebsstörungen bei Frühgeborenen sind ein schwerwiegendes und ungelöstes Problem. Die Langzeitprognose dieser Kinder ist wesentlich von einer adäquaten Sauerstoffversorgung abhängig. Vieles spricht dafür das die Prognose dieser Kinder nur durch eine neue Therapiequalität, eine aktive Neuroprotektion verbessert werden kann. Wir testeten daher den Effekt einer Kreatinsupplementierung auf die Anoxie- bzw. Hypoxiereaktion bei Mäusen in-vitro und in-vivo in unterschiedlichen postnatalen Entwicklungsstadien.

Die rhythmisch aktive Hirnstammpräparation der Maus enthält ein funktionsfähiges respiratorisches Netzwerk. Spontane rhythmische Aktivität wurde von den Hypoglossuswurzeln (XII) abgeleitet und von identifizierten respiratorischen Neuronen im prä-Bötzingen Komplex mit Hilfe der patch-clamp Technik registriert. Die Anoxiereaktion wurde bei Kontrolltieren, nach Kreatinsupplementierung der Muttertiere oder nach 3 Stunden Inkubation mit Kreatin bei 55 neonatalen und 75 juvenilen Hirnstammpräparationen geprüft. Für die in-vivo Versuche wurden 16 Kontrolltiere und 16 Mäuse, deren Muttertiere während der gesamten Tragzeit eine Kreatinsupplementierung erhielten, einer 4-minütigen Hypoxie in einer Untersuchungskammer ausgesetzt. Die biochemische Analyse von ATP und PCr wurde in den unterschiedlichen Gruppen an 60 Hirnstämmen durchgeführt.

Die Vorbehandlung mit Kreatin führte zu einer signifikanten Verstärkung der hy-

poxischen Augmentation mit zeitlicher Verlängerung und Vertiefung der Atmung, insbesondere bei neonatalen Präparationen. Bei juvenilen Präparationen erholte sich die Atmung signifikant schneller nach Beendigung der Anoxie, als bei Kontrollpräparationen. Der in-vivo Versuch bestätigte diese Ergebnisse. Die Augmentation war deutlich verstärkt und verlängert. Biochemisch blieb die ATP Konzentration in der KreatinGruppe nahezu stabil und fiel nur um 8% ab, in der Kontrollgruppe zeigte sich dagegen eine 44%ige Reduktion.

Die Daten sprechen dafür das eine Kreatinsupplementierung den hypoxischen Energieverlust aufhalten kann. Die Ergebnisse weisen auf ein hohes neuroprotektives Potential hin.

Schlüsselwörter

Kreatin, Neuroprotektion, zentrales respiratorisches Netzwerk, Hypoxie

Creatine supplementation protects the central respiratory network under anoxic conditions

Summary

Respiratory disturbances in preterm infants so far is an unsolved problem. Sufficient ATP concentration maintain physiological processes and protect neuronal tissue from hypoxic damage. With decreasing oxygen concentrations, ATP synthesis relies increasingly on the presence of phosphocreatine (PCr). Therefore the effect of creatine supplementation on the response to anoxia and hypoxia was analyzed at different postnatal stages in a brainstem slice preparation of mice and in in-vivo experiments in neonatal mice.

Spontaneous rhythmic activity was recorded from hypoglossal rootlets (XII) and from identified respiratory neurons within the pre-Bötzingen complex using the whole cell patch technique. The hypoxic response was evaluated in n = 55 slices from neonatal animals and n= 75 slices from juvenile animals. In-vivo experiments were performed in 16 litters of animals fed with normal nutrition and 16 litters of animals which received creatine supplementation. ATP and PCr concentrations were determined enzymatically in single brainstem slices (n=60).

Pretreatment with creatine increases the hypoxic augmentation significantly in neonatal as well as in juvenile brainstem slices. The creatine supplementation was also effective in the in-vivo hypoxic response with an increase of augmentation

with an increase in duration and amplitude of breathing. After 30 min anoxia, ATP as well as PCr concentrations remained significantly higher in creatine pretreated slices compared with controls.

The data indicate that exogenous application of creatine is effective in neuroprotection.

Key words

Creatine, neuroprotection, central respiratory network, hypoxia

Literatur

1. Balestrino M, Rebaudo R, Lunardi G (1999): Exogenous creatine delays anoxic depolarization and protects from hypoxic damage: dose-effect relationship. *Brain Research* 816: 124-130
2. Dobbing J (1981): The Later Development Of The Brain And Its Vulnerability. in: The Scientific Foundation of Pediatrics hrsg. v. Davis JA und Dobbing J, William Heinemann Medical Books LTD, London, 744-759
3. Holtzman D, Tsuji M, Wallimann T, Hemmer (1993): Functional Maturation of creatine kinase in rat brain. *Dev Neurosci* 15: 261-270
4. Johnston MV (1995): Neurotransmitters and vulnerability of the developing brain. *Bain Dev* 17: 301-306
5. Mironov SL, Richter DW (1998): L-type Ca²⁺ channels in inspiratory neurones of mice and their modulation by hypoxia. *J Physiol* 512.1: 75-87
6. Piérard C, Champagnat J, Denavit-Saubie M, Gillet B, Beloeil JC, Guezennec CY, Barrère B, Pères M (1995): Brain stem energy metabolism response to acute hypoxia in anaesthetized rats: a 31P NMR study. *Neuro Report* 7: 281-285
7. Ramirez JM, Quellmalz UJA, Wilken B (1997): Developmental changes in the hypoxic response of the hypoglossus respiratory motor output in vitro. *J Neurophysiol* 78: 383-392
8. Richter DW, Bischoff A, Anders K, Bellingham M, Windhorst U (1991): Response of the medullary respiratory network of the cat to hypoxia. *J Physiol* 443: 231-256
9. Saltarelli MD, Bauman AL, Moore KR, Bradley CC, Blakely RD (1996): Expression of the rat brain creatine transporter in situ and in transfected HeLa cells. *Dev Neurosci* 18: 524-534
10. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM et al. (2000): Neurodevelopmental and Functional Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 10: 1216-1226

Neuropädiatrie 1: 6-10 (2002)

PD Dr. med. Bernd Wilken

Abt. Kinderheilkunde mit Schwerpunkt
Neuropädiatrie
Univ.-Kinderklinik
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
bwilken@med.uni-goettingen.de

Aktuelle medikamentöse Behandlungsstrategien bei Epilepsien im Kindes- und Jugendalter

U. BRANDL

Abteilung für Neuropädiatrie, Klinik für Kinder und Jugendmedizin „Jussuf Ibrahim“,
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Die Pharmakotherapie stellt die am häufigsten angewendete und bei über 75% der Patienten wirksame Behandlung von Epilepsien dar. In den letzten 10 Jahren hat sich die Zahl der verfügbaren Antiepileptika fast verdoppelt. Dies erhöht Therapieoptionen, macht aber ein systematisches Vorgehen um so notwendiger. Andere Behandlungsmethoden, wie chirurgische Therapien, Vagus-Nerv-Stimulation oder psychotherapeutisch fundierte „Dekonditionierungsverfahren“ kommen wegen der schlechteren Nutzen-Risiko oder Kosten-Nutzen-Relationen erst bei Versagen der medikamentösen Therapie in Frage.

Dieser Beitrag widmet sich der Langzeittherapie von Epilepsien. Fieberkrämpfe und Akutbehandlung von zerebralen Anfällen sowie Status epilepticus werden hier nicht diskutiert. Auch Sonderfälle, wie die Behandlungsbedürftigkeit bei bestimmten EEG-Befunden würden den Rahmen dieses Beitrags sprengen.

Überlegungen vor Einleitung einer antiepileptischen Therapie

Vor Beginn einer antiepileptischen Therapie sollte die Diagnose des vorliegenden epileptischen Syndroms gesichert sein. Dies klingt auf den ersten Blick trivial, in der Epileptologie ist jedoch eine syndromorientierte Diagnosestellung relativ neu und oft ist die korrekte syndromale Einstufung bei Beginn der Erkrankung noch nicht möglich.

Eine syndromorientierte Denkweise ist noch nicht lange etabliert, früher wurden Therapieindikationen nach Anfallstypen gestellt. Dies ist für etliche Antiepileptika im Grunde nicht falsch, so wirkt eben Carbamazepin am besten bei fokalen Anfällen und Ethosuximid bei Absencen. Andererseits hat ein syndromspezifisches Vorgehen die Behandlung epileptischer Syndrome geradezu revolutioniert. Ein Beispiel sind die idiopathischen fokalen Epilepsien des Kindesalters, die sich unter Carbamazepin verschlechtern können und für die

durch die gute Wirksamkeit von Sultiam eine ganz eigenständige Therapie zur Verfügung steht. Auch die Frage einer epilepsiechirurgischen Behandlung bewegt sich vom Paradigma der Pharmakoresistenz zu einer syndromorientierten Betrachtung der pharmakotherapeutischen und chirurgischen Prognose.

Bei Beginn einer Epilepsie, insbesondere im frühen Kindesalter, kann die syndromale Einordnung Schwierigkeiten bereiten. So ist es möglich, dass am Anfang der Erkrankung noch nicht alle zum Syndrom gehörigen Anfallstypen aufgetreten sind. Wir sehen dies auch bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie, bei der oft das erste Grand mal Grund zur Vorstellung ist und myoklonische Anfälle bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht aufgetreten sind.

Für die Praxis bedeutet dies zweierlei. Der behandelnde Arzt muss die wichtigsten epileptischen Syndrome kennen und gezielt nach weiteren, oft wenig spektakulären Anfallsformen fragen und möglichst viele weitere Fakten, wie den Entwicklungsstand, den neurologischen Befund, EEG und bildgebende Diagnostik hinsichtlich der syndromalen Einordnung zu bewerten wissen. Zum Zweiten sollte bei fehlendem Ansprechen oder gar bei Verschlechterung nach begonnener Therapie die syndromale Einordnung der Epilepsie hinterfragt werden.

Die Therapiebedürftigkeit einer Epilepsie hängt nicht nur vom zugrunde liegenden Syndrom, sondern auch von der Anfallsfrequenz ab. Bei weniger als zwei Anfällen pro Jahr ist das Verhältnis von Nutzen und Nebenwirkungen einer antiepileptischen Therapie fraglich, kann aber bei bestimmten sozialen Randbedingungen (z.B. Führerschein) dennoch positiv sein. Je jünger die Kinder sind, desto geringer ist jedoch die Bedeutung dieser Faktoren. Das Abwarten eines zweiten Anfalls empfiehlt sich jedoch auch aus einem weiteren Grund, anders ist die Wirksamkeit einer Therapie auf die Anfallsfrequenz gar nicht beurteilbar.

Mono- oder Polytherapie

Bei der Neueinstellung werden durch adäquate Monotherapien in über 50% der Fälle zumindest für mehrere Monate Anfallsfreiheit erreicht. Vergleichsstudien konnten bisher wenig wirksamkeitsunterschiede zwischen verschiedenen Medikamenten zeigen. Durchgehend ist die Rate der berichteten Nebenwirkungen in Monotherapiestudien geringer als bei Polytherapien.

Grundsätzlich sollte daher jede antiepileptische Behandlung als Monotherapie begonnen werden. Bei Versagen einer ersten Monotherapie stehen heute genügend Medikamente für eine alternative Monotherapie zur Verfügung. Auch wenn nach längerer Anfallsfreiheit unter der ersten Therapie wieder Anfälle auftreten, sollte neben den vorgenannten Überlegungen zur syndromalen Einordnung auf eine alternative Monotherapie gedacht werden, wenn das Problem durch Dosiserhöhung nicht zu lösen ist.

Polytherapien sollten erst nach Versagen von wenigstens zwei, besser drei Monotherapien versucht werden. Bei diesem Vorgehen lässt sich auch die bestwirksame Grundlage für eine Kombinationsbehandlung ermitteln. Bei Polytherapien sollten Kombinationen mit gleichem Wirkungsmechanismus (z.B. Carbamazepin + Phenytoin) vermieden werden, ein Erfolg ist wenig wahrscheinlich, die Nebenwirkungen sind mindestens additiv.

Es gibt auch Ausnahmen von dieser Regel. Wenn eine Monotherapie 90% Anfallsreduktion bewirkt hat, setzt man bei Umstellung auf eine alternative Monotherapie den Patienten der Gefahr einer erheblichen Verschlechterung aus, wenn z.B. das alternative Präparat nur 50% Anfallsreduktion bringt.

In solchen Einzelfällen kann eine Kombination mit einem zweiten Medikament ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis haben als der Versuch einer alternativen Monotherapie.

Syndromorientierte Therapiestrategien

Behandlung idiopathischer generalisierter Epilepsien

Unter den idiopathischen (früher: primär) generalisierten Epilepsien spielt im Kindesalter zahlenmäßig die kindliche Absence-Epilepsie die größte Rolle, bei Jugendlichen die juvenile Absence-Epilepsie und die juvenile Epilepsie mit myoklonischen Anfällen (Impulsiv-Petit mal, Janz-Syndrom). Bei Kleinkindern kommen Epilepsien mit myoklonisch-astatischen Anfällen (Doose-Syndrom) und frühkindliche Absence-Epilepsien vor, die schwieriger zu behandeln sind als die übrigen Epilepsien aus dieser Gruppe.

Bei allen idiopathischen generalisierten Epilepsien können generalisierte tonisch-klonische Anfälle auftreten, beim Janz-Syndrom ist das die Regel; bei zahlreichen Patienten stehen sie im Vordergrund der Erkrankung. Es können aber auch ausschließlich „kleine“ Anfälle auftreten, bei der kindlichen Absence-Epilepsie ist dies in über 60% der Patienten [6] der Fall.

Die Therapie erster Wahl ist bei diesen Syndromen Valproat (Tab.1). Valproat ist prinzipiell bei allen Anfallsformen der idiopathisch generalisierten Epilepsien wirksam, wodurch meist eine Monotherapie möglich ist. Unter der Behandlung mit Valproat können jedoch bei vielen Patienten „lästige“ Nebenwirkungen auftreten, dies sind Gewichtszunahme, Haarausfall und Gerinnungsstörungen. Dazu kommen teratogene Effekte im Falle einer Schwangerschaft. Seltener kommt es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Somnolenz und psychotiformen Reaktionen, die mit einer erheblichen EEG-Verlangsamung einhergehen („Valproat-Encephalopathie“).

Das Risiko einer akuten Hepatopathie besteht vorwiegend im Zusammenhang mit Stoffwechselerkrankungen (s.u.) und lässt sich durch eine sorgfältige Anamnese und Untersuchung mindern.

Wenn Valproat nicht vertragen wird oder unwirksam ist, kommt Lamotrigin als Alternative in Frage. Bei Neueinstellungen von Mädchen im Jugendalter ist besonders beim Janz-Syndrom, welches in der Regel sehr lange behandelt werden muss, im Hinblick auf Schwangerschaften und die obengenannten Nebenwirkungen an eine primäre Behandlung mit Lamotrigin zu denken.

Bei Absence-Epilepsien ist eine Monotherapie mit Ethosuximid eine gute Alternative zu Valproat, wenn keine großen Anfälle aufgetreten sind. Ethosuximid kann auch mit Valproat oder Lamotrigin kombiniert werden, wenn eine Monotherapie keine ausreichende Anfallskontrolle bringt.

Kombinationstherapien können bei Versagen einer Monotherapie eingesetzt werden, dabei treten jedoch vermehrt Nebenwirkungen auf. Valproat mit Ethosuximid führt häufig zu Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Lichtscheu, Valproat mit Lamotrigin zu Tremor, außerdem steigt das Risiko für schwere Hautreaktionen, insbesondere, wenn zu rasch eindosiert wird.

Ein geringer Prozentsatz der Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien ist schwer therapierbar und spricht auf die genannten Standardtherapien nicht an. Von den alten Antiepileptika kann, besonders bei großen, aber auch bei myoklonischen Anfällen Primidon eingesetzt werden. Es hat allerdings mehr kognitive Nebenwirkungen als die oben genannten Medikamente. Von den neuen Antiepileptika gibt es positive Berichte für Topiramamat und Levetiracetam, insbesondere bei juve-

nilen Epilepsien mit myoklonisch Anfällen.

Nicht eingesetzt werden sollten Carbamazepin, Vigabatrin, Tiagabin und Gabapentin bei diesen Epilepsien, die alle nicht nur unwirksam sind, sondern auch Verschlechterungen bewirken können.

Behandlung idiopathischer fokaler Epilepsien

Die idiopathischen fokalen Epilepsien des Kindesalters sind als eigenständige Syndrome mit eigener Ätiologie und Prognose von übrigen fokalen Epilepsien abzugrenzen.

Idiopathische fokale Epilepsien mit zentrotemporalen oder okzipitalen Foci

Bei den idiopathischen fokalen Epilepsien, besonders der als „benigne Epilepsie des Kindesalters“ bezeichneten Rolando-Epilepsie mit zentrotemporalen Sharp waves stellt sich wegen ihrer guten Prognose die Frage der Therapiebedürftigkeit in ganz besonderem Maße. Ein Großteil der Patienten hat nicht mehr als fünf Anfälle insgesamt, im Pubertätsalter kommt es spätestens zur Ausheilung, oft ist die Phase der Anfallsbereitschaft wesentlich kürzer. Andererseits zeigte sich in einer Studie zur Wirksamkeit von Sultiam [9], dass Kinder, die innerhalb von sechs Monaten mindestens zwei Anfälle hatten, mit großer Wahrscheinlichkeit in den nächsten sechs Monaten weitere Anfälle erleiden. Daher kann die Faustregel von mehr als zwei Anfällen pro Jahr als Kriterium für die Therapiebedürftigkeit auch für dieses Syndrom akzeptiert werden.

Als Mittel erster Wahl hat sich Sultiam etabliert (Tab. 2). Seine Wirksamkeit ist durch eine kontrollierte Studie [9] gegen Placebo belegt, die Position als Mittel erster Wahl ist nicht durch vergleichende Studien, sondern durch sein allgemein akzeptiertes günstiges Nebenwirkungsprofil begründet. Sultiam wird bei dieser Indikation in einer Dosierung von 5-10 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Damit ist in 60-70% der Kinder Anfallsfreiheit zu erreichen, meistens kommt es dabei auch zur EEG-Sanierung. Gelegentlich kommt es zur Toleranzentwicklung, zu Hyperventilation (mit Wirkungsverlust) oder selten zu kognitiven Defiziten unter Sultiam.

Bei fehlender Wirkung oder Toleranzentwicklung kann bei Kindern ab etwa 7 Jahren Carbamazepin eingesetzt werden, bei jüngeren Kindern ist das Risiko der Provokation von Anfällen oder eines bioelektrischen Status epilepticus im Schlaf gegeben, hier sollte wie bei den atypischen idiopathischen fokalen Epilepsien verfahren werden.

Epileptisches Syndrom	1. Monotherapie	2. Monotherapie	Weitere Therapien
Myoklonisch-Astatische Epilepsie	VPA	LTG	VPA + ESM LTG + ESM VPA + MSM ACTH / Steroide
Kindliche Absence-Epilepsie (ohne Grand Mal)	VPA	ESM	VPA + ESM LTG + ESM
Juvenile Absence-Epilepsie, kindliche Absence-Epilepsie (mit Grand Mal)	VPA	LTG	VPA + ESM LTG + ESM
Juvenile myoklonische Epilepsie	VPA	LTG	VPA + LTG PR TPM

Tab. 1: Initiale Behandlungsstrategien bei idiopathisch generalisierten Epilepsien
ESM = Ethosuximid, LTG = Lamotrigin, MSM = Mesuximid, PR = Primidon, TPM = Topiramamat
VPA = Valproat

Epileptisches Syndrom	1. Monotherapie	2. Monotherapie	Weitere Therapien
Atypische fokale Epilepsie	STM	VPA	CLB, ESM, TPM ACTH / Steroide
Idiopathische Epilepsie mit Centrottemporalen Spikes (Rolando-E.)	STM	VPA	TPM CBZ (> 7 Jahre) Steroide
Kryptogene und symptomatische fokale Epilepsien	CBZ (OXZ)	VPA	LTG, TPM, LEV

Tab. 2: Initiale Behandlungsstrategie bei häufigeren fokalen Epilepsien

CBZ = Carbamazepin, CLB = Clobazam, ESM = Ethosuximid, LEV = Levetiracetam ab 16 Jahre, LTG = Lamotrigin, OXZ = Oxcarbazepin ab 6 Jahre, TPM = Topiramate, VPA = Valproat

Atypische idiopathische fokale Epilepsie und CSWS (Continuous spikes and sharp waves during slow sleep)

Die atypische idiopathische fokale Epilepsie des Kindesalters (Pseudo-Lennox-Syndrom) kennzeichnet sich durch das Auftreten generalisierter Anfälle, die oft die fokale Genese schwierig erkennen lassen. Ähnlich wie beim Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) kommt es zu Sturzanfällen (hier atonisch, beim LGS tonisch) und atypischen Absencen. Fokale Anfälle, häufig in Form von Versivanfällen können bestehen. Im EEG findet man teilweise Herdbefunde wie bei einer Rolando-Epilepsie, oft nach okzipital verlagert. Bilaterale Sharp and slow waves können die elektrophysiologische Diagnose erschweren. Im Schlaf kommt es meist zu einer massiven Zunahme der Sharp wave- bzw. Sharp and slow wave - Aktivität. Diese Epilepsie kommt familiär mit anderen idiopathischen fokalen Epilepsien des Kindesalters vergesellschaftet vor. Kognitive und sprachliche Defizite sind im Frühstadium meist reversibel, bei längerem Bestehen der Erkrankung verschlechtert sich die kognitive Prognose.

Therapeutisch ist diese Epilepsie schwieriger zu beeinflussen als eine Rolando-Epilepsie, obwohl mit den gleichen Wirkstoffen behandelt werden kann. An erster Stelle sollte Sultiam versucht werden. Häufiger als bei der Rolando-Epilepsie kommt es hierbei zu einer Toleranzentwicklung. Valproat und Clobazam zeigen hier ebenfalls gute Wirkungen, häufig wird bei Versagen von Sultiam die Kombination mit Clobazam empfohlen. Auch in Monotherapie kann Clobazam eingesetzt werden. Eine Toleranzentwicklung tritt nach eigenen Erfahrungen jedoch auch hier häufig ein. Succinimide können ebenfalls wirksam sein. Carbamazepin führt oft zu einer massiven Verschlechterung und sollte als kontraindiziert angesehen werden.

Von den neueren Antiepileptika wurden negative Resultate für Vigabatrin, Gabapentin und Lamotrigin berichtet. Topi-

ramat und Levetiracetam können versucht werden, wenn die obengenannten Therapien nicht wirksam sind. Eine hoch wirksame Therapieoption sind Steroide, wobei es auch gute Behandlungsergebnisse mit einer wesentlich verträglicheren pulsatilen (3-5Tage/Monat) Anwendung hoher Dosen (z.B. 1mg Dexamethason/kg Körpergewicht) gibt. Leider fehlen hierzu sowohl einheitliche Protokolle als auch harte Studiendaten.

Behandlung symptomatischer fokaler Epilepsien

Symptomatische fokale Epilepsien des Kindesalters treten als Folge von Dysplasien des Gehirns, Phakomatosen, hypoxisch-ischämischen Traumen, Hirnblutungen, entzündlichen Erkrankungen, Tumoren und mechanischen Traumen des Gehirns auf. Im Jugendalter bekommt die Ammonshornsklerose -häufigste Ursache fokaler Epilepsien des Erwachsenenalters eine zunehmende zahlenmäßige Bedeutung.

Die Behandlungsprognose symptomatischer fokaler Epilepsien ist schlechter als die der idiopathischen fokalen Epilepsien und hängt von der Ätiologie und der Ausprägung der Grunderkrankung ab. Bei Pharmakoresistenz oder sehr ausgedehnten hemisphärischen Schäden sollte hier frühzeitig an eine chirurgische Behandlung gedacht werden.

Als Therapie erster Wahl kann hier Carbamazepin eingesetzt werden. Bei schlechter Verträglichkeit, die das Erreichen einer wirksamen Dosis verhindern kann, ist der Einsatz von Oxcarbazepin möglich, insbesondere, wenn erhöhte Epoxidspiegel vorliegen. Es gibt jedoch bisher keine Studien, die eine generelle Überlegenheit von Oxcarbazepin belegen. Bei Kindern unter zwei Jahren ist bei Carbamazepin mit einer erhöhten Elimination zu rechnen, insbesondere bei Säuglingen können Dosierungen von weit über 30mg/

kg Körpergewicht notwendig werden, um therapeutische Spiegel zu erreichen.

Bei Versagen von Carbamazepin/Oxcarbazepin sollte eine alternative Monotherapie versucht werden. Hierfür kommen Valproat, Topiramat und Lamotrigin in Frage. Es gibt bisher keine Studie, die eine Rangfolge dieser Therapievorschläge begründen könnte. Sicher ist lediglich, dass die Nebenwirkungsrate der genannten Medikamente in Monotherapie deutlich unter der in Kombinationstherapien liegt.

Bei Versagen der Monotherapie sollte eine Kombination auf der Basis des in der Monotherapie besser wirksamen Präparates versucht werden. Die obengenannten Medikamente können untereinander kombiniert werden, daneben kommen Levetiracetam und Gabapentin in Frage. Vigabatrin ist besonders bei tuberöser Sklerose, aber auch bei porencephalen Hirnläsionen wirksam, sollte aber wegen der Gesichtsfeldproblematik nur als Reservemittel eingesetzt werden. In verzweifelten Fällen kann auch zu Barbituraten oder Phenytoin gegriffen werden, auch hier ist wegen der Nebenwirkungen eine Einstufung als Reservemittel angebracht.

Behandlung einiger besonders therapieschwieriger epileptischer Syndrome

West-Syndrom

Das West-Syndrom ist durch die Trias aus BNS-Anfällen, der Hypsarrhythmie und einem Entwicklungsstillstand gekennzeichnet. Der Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen dem 4. und 12. Lebensmonat. Die Ätiologie ist uneinheitlich, man unterscheidet kryptogene und symptomatische BNS-Anfälle. Prognose des Krankheitsbildes ist besonders für die mentale Entwicklung der betroffenen Kinder ungünstig.

Als Therapie eignen sich nur wenige Antiepileptika. Die höchsten Erfolgsquoten werden mit ACTH und hochdosierten Corticosteroiden erzielt. Wegen der Nebenwirkungen dieser Behandlungen sollte jedoch primär ein Behandlungsversuch mit Antiepileptika durchgeführt werden. Vigabatrin hat in Dosierungen von 50-150mg/Kg eine durch mehrere Studien [12,14] belegte Wirkung und führt in ca. 40% der Fälle zur Anfallsfreiheit. Bei Patienten mit tuberöser Sklerose wird eine höhere Erfolgsquote erzielt. Trotz des bekannten Risikos von Gesichtsfeldeinschränkungen, die in dieser Altersgruppe praktisch nicht erfassbar sind, wird hier das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vigabatrin insgesamt noch positiv bewertet. Da die Wirkung rasch beurteilbar ist, sollte ein erfolgloser Behandlungsver-

such nach 3 Wochen abgebrochen werden, um die Exposition des Patienten mit der Substanz bei fehlender klinischer Wirkung so kurz wie möglich zu halten.

Wegen der Risiken von Vigabatrin und Corticoiden ist es wichtig, nach besser verträglichen Alternativen zu suchen. Es gibt positive Berichte über die Wirkung von Sultiam [4], hierfür liegen aber weder kontrollierte Studien noch ausreichende Sicherheitsdaten für diese Altersgruppe vor. Dasselbe gilt für Topiramat, welches sich in einer Pilotstudie [3] an einer kleinen Fallzahl als wirksam erwiesen hat. Das Universitätsklinikum Münster koordiniert derzeit eine Studie zum Sultiam, eine Beteiligung ist im Interesse der Etablierung einer gut verträglichen Therapie dringend empfehlenswert.

Weitere Alternativen sind die Anwendung von Valproat in hoher Dosierung (bis 100mg/kg Körpergewicht) oder die pulsatile Anwendung von Corticosteroiden, die mangels vorliegender Daten noch nicht abschließend bewertet werden kann.

Vor Beginn der antiepileptischen Therapie ist ein Behandlungsversuch mit Vitamin B6 zu empfehlen, die Erfolgsquoten sind jedoch bei etwa 10% einzuschätzen.

Frühkindliche Grand mal-Epilepsie und Severe Myoclonic Epilepsy

Die frühkindliche Grand mal-Epilepsie beginnt meist im ersten Lebensjahr mit febrilen Grand Mal Anfällen, zu denen nach kurzer Zeit afebrile Anfälle hinzutreten. Besonders bei frühem Beginn können die Anfälle seitenbetont im Sinne eines alternierenden Hemi-Grand-mal auftreten. Oft treten Absencen oder myoklonische Anfälle hinzu, die syndromale Abgrenzung zur „Severe Myoclonic Epilepsy“ und dem neu definierten Syndrom der „Fieberkrämpfe Plus“ ist unscharf [13], die ILAE Klassifikation sieht auch in der neuen Fassung kein eigenständiges Syndrom vor.

Dieses Syndrom ist schwierig therapierbar, weil ein großer Teil der Standardantiepileptika hier unwirksam ist. Als Mittel der ersten Wahl ist Valproat anzusehen, bei Versagen kommt Bromid oder mit geringerer Erfolgsquote Phenobarbital in Frage. Bei myoklonischen Anfällen und Absencen sind auch Succinimide zu erwägen. Mit diesen Therapieregimes werden etwa 60% der Patienten anfallsfrei, beim Rest der Patienten ist mit den verbleibenden „alten“ Antiepileptika praktisch kein Erfolg zu erzielen. Von den neueren Antiepileptika gibt es kleinere publizierte Serien [7], bei denen Topiramat erfolgreich eingesetzt werden konnte. Bei Kleinkindern ist hier die erhöhte Clearance zu beachten. Für andere neue Antiepileptika gibt es kaum verfügbare Daten.

Lennox-Gastaut-Syndrom

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist durch das Auftreten generalisierter tonischer Anfälle, atypischer Absencen, ein EEG-Muster mit 1.5-2.5/s Slow Spike-Wave Paroxysmen (und „tonische Muster“) sowie einer mentalen Retardierung gekennzeichnet. Es tritt in etwa 40% der Fälle im 3.-5. Lebensjahr aus voller Gesundheit heraus auf, häufig gehen Patienten von einem West-Syndrom in ein Lennox-Gastaut-Syndrom über. Die syndromale Abgrenzung zu fokalen Epilepsien mit sekundärer bilateraler Synchronie und der atypischen idiopathischen Partialepilepsie (Pseudo-Lennox-Syndrom) ist teilweise schwierig und der Literatur, auch in neueren Therapiestudien, häufig nicht exakt durchgeführt (oder aus den Veröffentlichungen nicht nachzuvollziehen).

Die Anfallsfrequenz schwankt episodisch, zeitweise kommt es zu einer ausgeprägten Statusneigung. Auch wenn oft eine Zeitlang Anfallsfreiheit erzielt werden kann, zeigen Langzeituntersuchungen eine Persistenz der Anfälle in mehr als 75% -90% der Fälle. Auch hier empfiehlt sich Valproat als Ersttherapie auf expertenbasierten Empfehlungen, es gibt keine harten Daten zur Wirksamkeit in Studien. Barbiturate können wirksam sein, führen aber häufig zu einer erheblichen Verschlechterung der ohnehin eingeschränkten kognitiven Funktionen. Phenytoin hat oft einen günstigen Effekt auf Grand Mal und tonische Anfälle, kann aber Absencen provozieren. Ähnliche Beobachtungen werden für Carbamazepin berichtet. Von den neueren Antiepileptika haben sich Felbamat, Lamotrigin und Topiramat in Studien [8, 10] als wirksam erwiesen, wobei die beiden letztgenannten Substanzen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen. Ebenfalls wirksam sind besonders bei Absencen Etho- und Mesuximid, bei myoklonischen Anfällen auch Zonisamid und Levetiracetam. Zurückhaltend ist wegen der häufigen Toleranzentwicklung, des schwierigen Absetzens und kognitiver Nebenwirkungen mit Benzodiazepinen umzugehen. Behandlungsversuchen mit neuen Antiepileptika ist hier der Vorzug zu geben.

Wichtig ist bei dieser Gruppe von Patienten die Verträglichkeit der Therapien im Auge zu behalten und angesichts der großen Zahl verschiedener Anfallsformen die Zahl der kombinierten Medikamente klein zu halten. Bei Versagen medikamentöser Therapien sind beim Lennox-Gastaut-Syndrom auch eine ketogene Diät oder der Einsatz einer Vagusnervstimulation [5] zu erwägen. ACTH sollte man wegen seiner Risiken und des meist nur temporären Erfolges sehr zurückhaltend betrachten.

Behandlung symptomatischer Epilepsien bei progressiven neurologischen Erkrankungen und Stoffwechselkrankheiten

Bei vielen metabolischen Erkrankungen stehen epileptische Anfälle mit im Vordergrund der klinischen Symptomatik und werden von den Eltern häufig als eines der störendsten Symptome empfunden. Hier besteht oft eine palliative Behandlungsindikation, auch wenn die Gesamtprognose der Erkrankung dadurch meistens wenig zu beeinflussen ist.

Bei progressiven Erkrankungen sind längerfristige Therapieerfolge kaum zu erzielen, die fortschreitende Hirnschädigung verlangt immer wieder Neuanspassungen der Therapie, die Bedeutung der antiepileptischen Therapie bezüglich der Lebensqualität ist als Kompromiss zwischen Wirkungen und Nebenwirkungen kritisch zu betrachten.

Stoffwechselerkrankungen können sowohl zu fokalen als auch zu generalisierten Anfällen führen. Die Grunderkrankung kann in einigen Fällen die Wahl des Antiepileptikums beeinflussen, sowohl wegen eines besonders der Erkrankung angepassten Wirkungsmechanismus als auch durch Kontraindikationen gegenüber bestimmten Antiepileptika.

Positive Hinweise für die Wahl von Antiepileptika aus dem Mechanismus der Stoffwechselstörung ergeben sich z.B. für den Einsatz von Felbamät oder Dextrometorphan bei nichtketotischer Hyperglycinämie. Bei progressiven Myoklonusepilepsien werden Levetiracetam und Zonisamid als besonders effektiv beschrieben.

Besondere Risiken ergeben sich aus einigen Stoffwechselstörungen für Valproat. Dies sind Harnstoffzyklusdefekte (OTC-Mangel), Störungen der Beta-Oxidation und Mitochondriopathien.

Ansonsten ist die Therapie hier symptomatisch und muss an am klinischen Bild der vorherrschenden Anfälle orientiert werden. Bei fokalen Anfällen empfiehlt sich eine Therapie, wie unter „Behandlung symptomatischer fokaler Epilepsien“ empfohlen, bei generalisierten Anfällen ein Vorgehen, wie beim Lennox-Gastaut-Syndrom.

Strategien bei Therapieresistenz

Schwierig therapierbare Epilepsien kommen vorwiegend durch drei verschiedene Bedingungen zu Stande:

1. Epileptische Syndrome mit ungünstiger Therapieprognose, wie z.B. Lennox-Gastaut-Syndrom, ausgedehnte hemisphärielle Dysplasien, primäre Grand Mal Epilepsien des Kleinkindesalters.

Hier stellt sich die schwierige Therapierbarkeit oft von Anfang an dar oder es ist nach jeder Neueinstellung nur eine kurzzeitige Besserung zu erreichen. Beispiele zu diesen Syndromen sind weiter oben behandelt worden.

2. Epilepsien bei progressiven Grunderkrankungen
3. Epileptische Syndrome mit an sich günstiger Therapieprognose, die lange Anamnese inadäquater Behandlungsversuche schwer therapierbar wurden. Auch bei adäquater Therapie spricht selbst bei Epilepsien mit sehr guter Prognose ein geringer Prozentsatz der Patienten nicht auf Standardtherapien an.

Leider sind außer den primär schwer behandelbaren Syndromen häufig eine Fehleinschätzung des Krankheitsbildes oder Behandlungsfehler (Tab. 3) Ursache der therapeutischen Probleme. Insbesondere bei längeren Anamnesen „entdifferenzieren“ Epilepsien kommt es zum Hinzutreten nicht syndromtypischer Anfälle, die eine genaue Klassifikation der Erkrankung zunehmend erschweren.

Schlüssel zum Erfolg bei Zuweisung von Patienten mit schwer behandelbarer Epilepsie ist daher oft nicht der Einsatz eines neuen Medikamentes, sondern die Reduktion der Zahl der verabreichten Medikamente und eine Korrektur der Dosierung.

Es empfiehlt sich daher folgendes Vorgehen:

1. Syndromale Zuordnung klären. Dies gelingt meist mit einer genauen Anamnese, insbesondere der Anfallsituation beim Erkrankungsbeginn. Bei längerer Anamnesedauer wird dies natürlich immer unexakter. Oft helfen EEGs, die vor Behandlungsbeginn abgeleitet wurden und eine hochauflösende Bildgebung, die Diagnose zu klären.
2. Möglichst genaue Anamnese: welche Änderung der Medikation zu einer Besserung geführt hat und weshalb Medi-

▶ Nicht zutreffende syndromale Klassifikation

▶ Zu niedrig dosierte Therapie

▶ Zu rascher Wechsel der Therapie

▶ Kombination zu vieler Medikamente

▶ Zu ähnlicher Angriffspunkt bei Kombinationstherapien

▶ Zu früher Einsatz von Kombinationstherapien

Tab. 3: Häufige Behandlungsfehler

kamente wieder abgesetzt wurden? Wenn möglich, maximale Dosierung erfragen.

3. Absetzen von Medikamenten, die anamnestisch nur wenig Wirkung zeigten. Bei Nachweis einer syndromalen Fehleinschätzung eventuell völliger Neubeginn mit Medikament der ersten Wahl in Monotherapie.
4. Ausdosieren der Medikamente der ersten Wahl bis zur Anfallsfreiheit oder dem Auftreten klinischer Nebenwirkungen. Bei entsprechender Anamnese des bestwirksamen Medikaments in der Vorgeschichte, sofern nicht eindeutig eine Toleranzentwicklung oder Unverträglichkeit nachgewiesen wurde.
5. Erst dann kommt der Einsatz neuer Medikamente in Frage, die mit dem bestwirksamen Medikament kombiniert werden.
6. Bei Vorliegen vieler verschiedener Anfallstypen gleichzeitig versuchen, möglichst Antiepileptika mit breitem Wirkungsspektrum einsetzen (z.B. Valproat, Lamotrigin, Topiramate), nicht Wirkstoff 1 gegen Anfallstyp A, Wirkstoff 2 gegen Anfallstyp B u.s.w. Damit gelingt es u.U., die Zahl der Medikamente und dadurch bedingte Interaktionen geringer zu halten.

Diese sechs Vorschläge sind natürlich kein Patentrezept, andererseits werden an unserer Einrichtung noch immer mehr Therapieerfolge durch Reduktion der Anzahl von Medikamenten und Ausdosieren von Standardtherapien erzielt, als durch den Einsatz neuer Wirkstoffe.

Zusammenfassung

Die Zahl der verfügbaren Antiepileptika hat in den letzten zehn Jahren deutlich zugenommen. Dies erweiterte das Spektrum der therapeutischen Optionen und konnte bei zahlreichen Kindern, die vorher nicht therapierbar waren, eine deutliche klinische Besserung bringen. Andererseits bringt die Fülle an Behandlungsmöglichkeiten neue Gefahren und mehr Komplexität. Dies zwingt zu einem systematischen Vorgehen. Einsetzen der Antiepileptika ohne eindeutige Klassifikation des Anfallstyps und des Epilepsiesyndrom führt oft an einer erfolgversprechenden Standardtherapie vorbei zu unnötigen Nebenwirkungen oder gar zur scheinbaren Therapieresistenz. Dieser Artikel versucht, orientiert am epileptischen Syndrom, eine systematische Abfolge von Behandlungsmöglichkeiten für die häufigsten und einige schwierig zu behandelnde Epilepsieformen darzustellen. Dabei steht die Ausschöpfung möglicher Monotherapien im Vordergrund. Ferner werden eini-

ge Möglichkeiten des Vorgehens bei Pharmakoresistenz und zum Auffinden und Korrektur möglicher vorangegangener Therapiefehler dargestellt.

Schlüsselwörter

Epileptische Anfälle, Epilepsie, Epilepsiesyndrome, Kindesalter, Therapie, Antiepileptika, Pharmakoresistenz

Current strategies of therapy in children with epilepsy

Summary

The number of available antiepileptic drugs has dramatically increased during the last ten years. This enhanced the spectrum of therapeutic options and lead to a significant clinical improvement in many children refractory to earlier treatments. On the other hand, this increase of options brings new dangers and complexity and requires a systematic approach. „Trial and error“ treatments often miss the most promising standard therapy and might cause more side effects or even apparent drug resistance.

This article tries to delineate a step-by-step, syndrome-oriented approach for the most frequent and some difficult-to-treat childhood epilepsies. Special attention is paid to possible antiepileptic monotherapies. At the end some hints are given how to deal with drug resistance and how to find and correct possible mistakes in previous treatments.

Key words

Epileptic seizures, epilepsy, epilepsy syndromes, children, therapy, first-line treatments in epilepsy, drug resistance

Literatur

1. Commission in Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989) Proposal for revised classification of epilepsies

and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399.

2. De Silva M, McArdle B, McGowan M et al. (1996) Randomized comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 347: 709-713.
3. Glauser TA, Clark PO, Strawsbury R (1998) A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 39: 1324-1328.
4. Gross-Selbeck G (2001) Derzeitige Behandlungsstrategien bei Anfällen und Epilepsien im Kindesalter. *Monatsschr. Kinderheilkd* 19: 1174-1179.
5. Hosain S, Harden C, Nikolov B (1999) Vagus nerve stimulation in children with symptomatic generalized epilepsy. *Epilepsia* 40: 125.
6. Loiseau P, Duché B, Loiseau J (1995) Absence epilepsies. *Epilepsia* 36: 1182-1186.
7. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M et al. (2000) Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 9: 590-594.
8. Pellock JM (1999) New antiepileptic drugs in pediatric epilepsy syndromes. *Pediatrics* 104: 1106-1116.
9. Rating D, Wolf Ch (1999) Sultiam vs placebo in the treatment of benign epilepsy with centrotemporal spikes (rolandic epilepsy). *Epilepsia* 40: Suppl 2, 163.
10. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F et al. (1999) A double blind randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut-Syndrome. *Neurology* 52: 1882-1887.
11. Siemes H, Bourgeois BFD (2001) Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Thieme, Stuttgart, New York.
12. Siemes H, Brandl U, Spohr HL, Volger S, Weschke B (1998) Long-Term follow-up study of vigabatrin in pretreated children with West syndrome. *Seizure* 7: 293-297.
13. Singh R, Andermann E, Whitehouse WP et al (2001) Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+?. *Epilepsia* 42: 837-844.
14. Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B (1998) Vigabatrin as a first-line drug in West syndrome: clinical and electroencephalographic outcome. *Neuropädiatrie* 29: 133-136

Neuropädiatrie 1: 12-19 (2002)

Prof. Dr. Ulrich Brandl
Abt. für Neuropädiatrie
Univ.-Kinderklinik Jena
Kochstr. 2, D-07740 Jena
Ulrich.Brandl@med.uni-jena.de

Levetiracetam bei Kindern mit therapierefraktären Epilepsien: Eine Literaturübersicht *

F. AKSU

Abteilung für Neuropädiatrie und Entwicklungsneurologie,
Vestische Kinderklinik Datteln

Das Spektrum der medikamentösen Epilepsitherapie wurde in Deutschland seit den 80er Jahren durch Zulassung neuer Antikonvulsiva (Felbamat, Vigabatrin, Lamotrigin, Gabapentin, Tiagabin, Topirammat und Oxcarbazepin) erweitert. Ohne Zweifel hat die Anwendung dieser Antiepileptika für eine Reihe von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsien eine besser verträgliche Behandlung ermöglicht. Ferner wurden bis zu 10 % der Patienten dadurch anfallsfrei. Dennoch bleibt festzustellen, dass immer noch viele Patienten weiterhin therapierefraktär sind und eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen aufweisen. Deshalb ist die Zulassung von Levetiracetam (Keppra®) eine willkommene Bereicherung für die medikamentöse Epilepsitherapie.

Levetiracetam (Keppra®), ein chemisch mit Piracetam verwandtes Pyrrolidon-Derivat, ist derzeit für die Zusatzbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung zugelassen. Das Medikament zeichnet sich durch eine starke Wirksamkeit, verbunden mit einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil und einer einfachen Handhabung aus. Sein pharmakologisches Profil (17), die geringe Gefahr von Medikamentenwechselwirkungen und das seltene Auftreten unerwünschter kognitiver Einschränkungen machen Levetiracetam zu einer vielversprechenden Behandlungsoption auch bei epilepsiekranken Kindern. Mit diesem Review soll anhand bislang vorliegender Veröffentlichungen ein kurzer Überblick über Levetiracetam und dessen Einsatz bei Kindern gegeben werden.

Präklinisches Profil

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam unterscheidet sich grundlegend von dem bisheriger Antiepileptika. Die übli-

chen Ansatzpunkte auf der Ebene der Neurotransmitter werden durch Levetiracetam nicht beeinflusst. Bisherige Studien deuten darauf hin, dass Levetiracetam zum einen auf besondere spannungsabhängige Kalzium-Kanäle (N-Typ low voltage) wirkt (25), den verzögerten Kalium-Ausstrom (K-rectifier-current) beeinflusst, und zum anderen die Wirkung von intrazellulärem Zink antagonisiert (20[ARS1]). In herkömmlichen Screening-Modellen wie dem MES (maximaler Elektroschocktest) und dem PTZ-Test (Pentylentetrazol-Anfallstest) zeigte Levetiracetam keine Wirkung (11[ARS2]). Dagegen wurde in einem Modell für chronische Epilepsie (Kindling-Modell) ein hocheffizienter Anfallsschutz festgestellt (14[ARS3]).

Klinische Studien bei Erwachsenen

In drei großen Phase-III-Studien mit insgesamt 904 Patienten (2, 5, 21) und einer vierten Studie mit 119 Patienten (3) konnte die Wirksamkeit von Levetiracetam in der Add-on-Therapie bei pharmakoresistenten fokalen Epilepsien bestätigt werden. Danach lag die Responderrate (RR), definiert als Anzahl der Patienten mit einer $\geq 50\%$ verringerten Anfallshäufigkeit, für die 904 Patienten dosisabhängig zwischen 27,7% und 41,3%; anfallsfrei wurden, ebenfalls dosisabhängig, bis zu

8% der Patienten. Die Nebenwirkungsrate unterscheidet sich in diesen Studien weitgehend nicht vom Placeboniveau. Häufigste Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Asthenie und Schwindel.

In einem Vergleich neuer Antiepileptika liegt Levetiracetam bei der Bestimmung der NNT (Number Needed to Treat = Anzahl der behandelten Patienten, bis bei dem ersten eine mindestens 50%ige Anfallsreduktion erreicht wird) mit einem Wert von 3,9 in der führenden Gruppe (4).

Pharmakokinetik

Das pharmakologische Profil von Levetiracetam ist vielversprechend (17) (Tab. 1). Es wird nicht über die Leber verstoffwechselt und zeigt keine Interaktionen mit anderen Antiepileptika oder anderen häufigen Komedikationen (z.B. Digoxin, Warfarin, Ethinylestradiol oder Levonorgestrel). Die Dosierung von Levetiracetam ist aufgrund dieses Profils unproblematisch.

Dosistitration

Die meisten der zur Zeit verfügbaren AE (Antiepileptika) benötigen eine Auftitrierung von 4-6 Wochen, um eine effektive Dosis zu erreichen. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Studie konnte gezeigt werden, dass Levetiracetam schon innerhalb von zwei Wo-

Pharmakokinetisches Profil von Levetiracetam

rasche >95%ige, nicht sättigbare Resorption

nahezu 100%ige Bioverfügbarkeit

Steady-State in weniger als 48 Stunden

pharmakodynamische Aktivität nach einmaliger Gabe bis zu 30 Stunden

<10%ige Proteinbindung

renale Ausscheidung: 66%ige unverändert, 24% als inaktiver Hauptmetabolit L057

fehlende Beeinflussung der hepatischen Cytochrom-P-450-Isoenzyme

Tab.1: Pharmakokinetisches Profil von Levetiracetam (10, 16, 17)

* In Gedenken an Prof. Dr. Claus E. Petersen, Lübeck

chen die Anfallshäufigkeit signifikant verringert (19).

In der offenen Multizenterstudie untersuchten Pellock et al. (2001) 24 Patienten zwischen sechs und zwölf Jahren mit partiellen Anfällen ohne weitere Krankheiten, die ein Antiepileptikum in der Vormedikation erhielten (18). Nach einmaliger Gabe von 20 mg/kg Levetiracetam wurden pharmakokinetische Parameter von Levetiracetam und seinem Hauptmetaboliten L057 bestimmt. Die Studie zeigt, dass sich das pharmakologische Profil von Levetiracetam bei Kindern nicht viel von dem Erwachsener unterscheidet. Die Körperclearance lag bei Kindern allerdings 30-40% höher als bei Erwachsenen und sogar 140% höher als bei älteren Menschen. Fünf Patienten klagten über Nebenwirkungen wie Durchfall, Abgeschlagenheit, Schwindel oder verringerten Appetit, aber keine der Nebenwirkungen (NW) war schwerwiegend oder führte gar zum Abbruch der Behandlung. Die Erhaltungsdosis liegt bei Erwachsenen zwischen 1000 mg und 3000 mg, verteilt über zwei Tagesdosen. Dementsprechend benötigen Kinder alters- und gewichtsabhängig eine höhere Dosis berechnet als mg pro kg Körpergewicht und Tag (mg/kg/Tag).

Vergleichende Studie Erwachsene / Kinder

Hovinga et al. (2001) verglichen retrospektiv Daten von Erwachsenen und Kindern (9). Sie fanden signifikante Ergebnis-

se für die Wirksamkeit von Levetiracetam bei der Behandlung fokaler Anfälle und konnten bei einigen Patienten die Effektivität in der Monotherapie bestätigen (Tab. 2).

Studien bei Kindern

Glauser et al. (1999) behandelten in einer offenen Multizenterstudie 24 Kinder im Alter von 6-12 Jahren, die eine Anfangsdosis von 10 mg/kg/Tag Levetiracetam als Add-on-Therapie erhielten. Eine Dosiserhöhung erfolgte über einen Zeitraum von sechs Wochen auf 40 mg/kg/Tag. Nach weiteren acht Wochen wurde die Effektivität der Levetiracetam-Zusatztherapie bei milden Nebenwirkungen dokumentiert (7) (Tab. 3).

In einer retrospektiven Studie untersuchten Gustafson et al. (2001) die Fallberichte von 50 Kindern jünger als 12 Jahre mit einer länger als sechs Monate dauernden Levetiracetam-Begleittherapie wegen refraktärer Epilepsie (8). Die Patientenkollektel umfasste schwerpunktmäßig fokale Epilepsien (n=42) und Landau-Kleffner-Syndrom (n=3). 16% (8 Patienten) wurden anfallsfrei und 8% (4 Patienten) konnten Levetiracetam als Monotherapie fortsetzen. Nebenwirkungen waren milde, sechs von neun Patienten mit Verhaltensänderungen waren schon vorher auffällig.

Wannag et al. (2001) untersuchten 45 Kinder mit therapierefraktärer Epilepsie im Alter von drei bis 17 Jahren, die im Durchschnitt 2,8 Jahre (0-10) erkrankt

	Anzahl	Prozent
RR ≥50%	12	52
RR ≥75%	5	22
Anfallsfreiheit	2	9
Kopfschmerzen		33
Infektion		33
Müdigkeit		25
Appetitlosigkeit		25
Erregbarkeit		25

Tab. 3: Ergebnisse der offenen Multizenterstudie (Glauser et al., 1999; RR: Responderrate)

waren (23). Einundzwanzig von ihnen hatten partielle und 24 multifokale bzw. generalisierte Anfälle. Vor der Behandlung mit Levetiracetam waren Behandlungsversuche mit im Mittel neun AEDs (5-12) bzw. ketogener Diät (5), Vagusstimulation (5) oder epilepsiechirurgischer Intervention (2) unternommen worden. Für die zusätzliche Levetiracetam-Therapie wurde die Initialdosis von 10 mg/kg/Tag alle zwei Wochen um 10 mg/kg/Tag auf eine Maximaldosis von 40 mg/kg/Tag erhöht. Ca. 50% der Patienten hatten eine signifikante Anfallsreduzierung ≥50% bei einer Levetiracetam-Dosis von 10 bzw. 20 mg/kg/Tag, 30% bei einer Dosierung von 30 mg/kg/Tag und 5% bei 40 mg/kg/Tag. Neben geringen Nebenwirkungen wie Ataxie, Schwindel oder Teilnahmslosigkeit wurde trotz initial gutem Behandlungserfolg bei 19 der 45 Patienten eine Zunahme der

		Erwachsene	Kinder
Patienten	[Anzahl]	77	27
Alter	[Jahre]	19-72	2-18
MedikationMW		2 AED + LEV	1 AED + LEV
Patienten mit fokalen Anfällen	[%]	73	56
Beobachtungszeitraum	[Tage]	151 +/- 87	
ErhaltungsdosisMW	[mg/Tag]	2.000 (500-4.000)	35 (6,7-75)
Anfallshäufigkeit MW-gesamt vor / nach	[Anfälle/Wo]	2 / 0,8 (minus 60%)	12,5 / 7 (minus 44%)
Anfallshäufigkeit MW-Pat. m. fokalen Anfällen vor / nach	[Anfälle/Wo]	1,9 / 0,3 (minus 84%)	8,5 / 1,1 (minus 87%)
Responderrate ≥50%	[%]	58	56
Anfallsfreiheit	[%]	25	22
Dosisreduktion/Absetzen	[%]	44	52
Umwandlung in Monotherapie	[%]	10	15
Nebenwirkungen	[%]	56	52
Müdigkeit	[%]	16	11
Schwindel	[%]	12	4
Depression	[%]	8	11
Anfallshäufigkeit erhöht	[%]	12	19
kognitive Einbußen	[%]	5	4
Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen	[%]	14	11
Therapieabbruch wegen mangelnder Wirksamkeit	[%]	13	26

Tab. 2: Vergleichende Studie Erwachsene / Kinder (AED = antiepileptic drug, LEV = Levetiracetam, MW = Mittelwert)

Anfallsfrequenz nach Dosiserhöhung auf ≥ 30 mg/kg/Tag beobachtet; drei Patienten erlitten einen Status epilepticus. Deshalb raten die Autoren, die Substanz mit entsprechender Vorsicht bei Kindern anzuwenden.

Strunc et al. (2001) beschrieben in ihrer Studie mit 19 Kindern im Alter von zwei bis 18 Jahren gute Therapieergebnisse (22): Vier (21%) der 17 Patienten mit fokalen Anfällen wurden anfallsfrei, fünf (26%) hatten eine Abnahme der Anfallshäufigkeit um mehr als 50%. Die zwei Kinder mit einer idiopathischen primär generalisierten Epilepsie wurden ebenfalls anfallsfrei. Fünf Patienten brachen in einem Behandlungszeitraum von drei Tagen bis zu acht Monaten die Behandlung ab, zwei wegen Verhaltensänderungen oder kognitiver Einbußen und einer wegen Wirkungsmangel - bei zwei Patienten stand der Abbruch nicht mit der Levetiracetam-Therapie in Zusammenhang.

Faircloth et al. (2001) überprüften retrospektiv 27 Kinder zwischen 3,5 und 16 Jahren mit refraktärer fokal-ausgelöster Epilepsie mit oder ohne Generalisation (6). Aus dieser Untersuchung ergibt sich bei 64% der Patienten eine Senkung der Anfallshäufigkeit um mehr als 50%, bei 52% sogar um mehr als 75%. Anfallsfrei wurden 28% der Patienten. Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Schwäche, Müdigkeit, Tremor oder Hypotonie traten bei sechs Patienten auf. Weitere sechs Kinder zeigten Verhaltensänderungen, davon drei mit vorbestehenden Symptomen, die sich im Laufe der Therapie verstärkten. Verhaltensänderungen führten in vier Fällen zu einem Therapieabbruch, Wirkungslosigkeit in weiteren zwei Fällen.

Yu-tze Ng und Wheless (2001) dosierten in ihrer Studie bei 39 Kindern jünger als 16 Jahre mit refraktären partiellen oder generalisierten Anfällen Levetiracetam über drei Wochen auf im Mittel 45,7 mg/kg/Tag (11,7-80) verteilt auf zwei- oder dreimalige Gabe (24). Die mittlere Erhaltungsdosis lag bei 53,3 mg/kg/Tag (13,6-100,0). 28 der Patienten wiesen zu Therapiebeginn eine verzögerte Entwicklung oder eine mentale Retardierung auf. Der Beobachtungszeitraum lag im Mittel bei 5,9 Monaten, ausgenommen acht Kinder, die die Therapie nach weniger als sechs Wochen wegen Unwirksamkeit, Verschlechterung oder Nebenwirkungen abbrachen. Nebenwirkungen wurden hauptsächlich im Bereich des Verhaltens beobachtet wie Hyperaktivität, Erregung, positiv psychotrope Effekte oder Sedierung. Nach Meinung der Autoren erwies sich Levetiracetam mit einer Initialdosis von 10 mg/kg/Tag verteilt auf zweimalige Gabe und einer in dieser Menge über mehrere

Wochen auftitrierten Erhaltungsdosis von 40-60 mg/kg/Tag als eine effektive und gut verträgliche Add-on-Therapie bei Kindern mit epileptischen Anfällen.

Kossoff et al (2001) berichteten von vier Kindern im Alter zwischen fünf und 17 Jahren, bei denen sich nach Einnahme von Levetiracetam innerhalb von zwei Tagen bis drei Monaten psychotische Symptome mit Wahnvorstellungen bzw. akustischen oder optischen Halluzinationen entwickelten - alle innerhalb von wenigen Tagen reversibel (13). Keines der Kinder hatte in der Vorgeschichte einen Hinweis auf eine Psychose, aber alle hatten kognitive Defizite im Sinne einer Lernschwäche und die drei älteren Kinder zeigten vor Therapiebeginn geringfügige Verhaltensauffälligkeiten. Bei einem 17-jährigen Mädchen versuchten die Autoren nach Rückgang der psychotischen Symptome erneut eine Levetiracetam-Therapie, jedoch mit einer niedrigeren Dosierung von 500 mg/Tag - diesmal ohne Nebenwirkungen. Den Autoren ist unklar, ob eine zu rasche Dosiserhöhung, eine zu hohe Erhaltungsdosis oder die Vorbelastung mit kognitiven Auffälligkeiten für das Auftreten der psychotischen Symptome verantwortlich gemacht werden kann. Sie raten deshalb, solche Vorbelastungen als Risikofaktoren zu berücksichtigen, aber bei Kindern auch die Initial- und die Erhaltungsdosis vorsichtig einzustellen: 10 mg/kg/Tag - ansteigend über vier Wochen auf 20 mg/kg/Tag.

Zu guten Ergebnissen kommen Barron et al. (2001) in einer retrospektiven Überprüfung einer mehr als vierwöchigen Add-on-Levetiracetam-Therapie bei 16 Kindern mit verschiedenen therapieresistenten generalisierten Epilepsien (1). Eine Responseerrate (RR) $\geq 50\%$ zeigten zehn, eine $RR \geq 75\%$ sogar sechs Patienten, drei Patienten wurden anfallsfrei. Elf der Kinder litten am Lennox-Gastaut-Syndrom, sechs von ihnen zeigten eine $RR \geq 50\%$. Milde Nebenwirkungen wie Schwäche, Appetitmangel oder Verhaltensänderungen führten in keinem Fall zu einem Therapieabbruch.

Fazit

Für neue Antiepileptika sind neben einer effektiven Wirkung eine optimale Nutzen/Risiko-Relation, eine einfache Handhabung in Bezug auf die Compliance und die Verwendung als Langzeittherapeutikum das wichtigste Ziel. Die meist retrospektiv angelegten Studien mit insgesamt 251 Kindern haben gezeigt, dass Levetiracetam in seiner für Erwachsene zugelassenen Indikation bei fokalen Anfällen mit oder ohne Generalisierung auch bei Kindern gute Ergebnisse erzielt. Auch für primär generali-

sierte Epilepsien, Lennox-Gastaut-Syndrom, Landau-Kleffner-Syndrom und andere Formen der Epilepsien liegen erste interessante Ergebnisse vor. Weitere Daten und kontrollierte Studien werden derzeit erhoben und durchgeführt, um die Einsatzmöglichkeiten bei diversen Epilepsieformen im Kindes- und Erwachsenenalter und als Monotherapie zu überprüfen.

Zusammenfassung

Levetiracetam ist in Deutschland zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit bislang pharmakotherapieresistenter fokaler Epilepsie mit und ohne sekundäre Generalisierung als Zusatztherapie zugelassen. Nach den bisherigen Studien zeichnet sich Levetiracetam durch eine gute antikonvulsive Wirkung und eine vorteilhafte Pharmakokinetik bei günstigem Nebenwirkungsprofil aus. Die Ergebnisse der bisherigen Studien im Kindesalter zeigen ähnlich gute Ergebnisse. Auch bei anderen Anfallsformen liegen inzwischen neue Studien vor.

Schlüsselwörter:

Levetiracetam, Keppra®, fokale Anfälle, Epilepsie, Epilepsitherapie, Antiepileptika, Kinder

Levetiracetam for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy and tolerability

Summary

Levetiracetam is a novel anticonvulsant recently approved for adjunctive therapy for adults (age 16 years and older) with refractory focal seizures with and without generalization. Studies show that levetiracetam is effective in focal and focal generalized seizures. It has a good safety profile. It is renally excreted, so there are not any drug-drug interactions, and it is not significant protein bound. Similar advantageous results are shown in studies in pediatric population (under 16 years of age) of patients with refractory focal seizures and other seizures types.

Key words:

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

Literatur

- Barron TF et al. (2001) Levetiracetam adjunct therapy for refractory pediatric generalized epilepsies. *Epilepsia* 42, Suppl. 7, P. 1.165

2. Ben-Menachem E et al. for the European Levetiracetam Study Group (2000) Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 41 (10): 1276-1283
3. Betts T et al. (2000) A multicenter, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 9: 80-87
4. Brodie MJ et al. (1997) New antiepileptic drugs. *BMJ* 314: 602
5. Cereghino JJ et al. for the United States Levetiracetam Study Group (2000) Levetiracetam for partial seizures: Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 55 (2): 236-242
6. Faircloth VC et al. (2001) Levetiracetam adjunctive therapy for refractory pediatric focal-onset epilepsy. *Epilepsia* 42, Suppl. 7, P. 1.169
7. Glauser T et al. (1999) Open-label efficacy and safety of Levetiracetam in pediatric patients with partial onset seizures. *Epilepsia* 40, Suppl. 7, P. 2.001
8. Gustafson MC et al. (2001) Clinical experience with Levetiracetam treating refractory, symptomatic seizures in children. *Epilepsia* 42, Suppl. 7, P.1.171
9. Hovinga C et al. (2001) Levetiracetam efficacy in adults and children. *Epilepsia* 42, Suppl. 7, P. F.08
10. Kasteleijn -Nolst Trenité DGA, Marescaux C et al. (1996) Photosensitive epilepsy: A model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue levetiracetam. *Epilepsy Res* 25: 225-230
11. Klitgaard H et al. (1998) Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 353: 191-206
12. Klitgaard H (1999) Levetiracetam counteracts propagation of epileptiform activity induced by systemic administration of pilocarpine and kainic acid1 to rats in vivo. *Epilepsia* 40, Suppl. 7, P. 2.218
13. Kossoff EH et al. (2001) Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 42 (12): 1611-1613
14. Löscher W et al. (1998) Antiepileptic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol and Exp Ther* 284 (2): 474
15. Matagne A, Klitgaard H (1999) Levetiracetam protects against seizures in fully hippocampal-kindled rats. Poster presented at the Annual Meeting of the American Epilepsy Society
16. Nicolas J-M et al. (1999) In vitro evaluation of potential drug interactions with levetiracetam, a new antiepileptic agent. *Drug Metab Dispos* 27 (2): 250-254
17. Patsalos PN (2000) Pharmacokinetic profile of levetiracetam: Toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 85: 77-85
18. Pellock JM et al. (2001) Pharmacokinetic study of Levetiracetam in children. *Epilepsia* 42 (12): 1574-1579
19. Radtke R et al. (1999) Levetiracetam reduces seizures frequency within two weeks of initiating therapy when used as an adjunct to other AEDs in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 40, Suppl. 7; J.02
20. Rigo JM et al. (2000) Levetiracetam: Novel modulation of ionotropic inhibitory receptors. *Epilepsia* 41, Suppl. 7, P. 1.120[ARS4]
21. Shorvon SD et al. for the European Levetiracetam Study Group (2000) Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 41 (9): 1179-1186
22. Strunc MJ et al. (2001) Tolerability and efficacy of Levetiracetam in children. *Epilepsia* 42, Suppl. 7, P. 1.290
23. Wannag E et al. (2001) Tolerability of Levetiracetam in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 42, Suppl. 7, P. 1178
24. Yu-tze Ng, Wheless JW (2001) Levetiracetam: Pediatric experience. *Epilepsia* 42, Suppl. 7, P1 1.173
25. Zona C et al (2001) Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na⁺ and T-type Ca²⁺ currents. *Seizure* 10: 279-286

Neuropädiatrie 1: 21-24 (2002)

Prof. Dr. Fuat Aksu
 Abteilung für Neuropädiatrie und
 Entwicklungsneurologie
 Vestische Kinderklinik Datteln
 Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5
 D-45711 Datteln

Vagusnervstimulation bei Kindern zur Therapie pharmakoresistenter Epilepsien

B. KRUSE, I. TUXHORN, F. BEHNE, H. W. PANNEK

Klinik Mara I, Abt. für präoperative Diagnostik, Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld

Einleitung

Die Vagusnervstimulation mit dem NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) System (Cyberonics, Houston, Texas) ist als Zusatztherapie für Patienten mit therapieresistenten Epilepsien ab 12 Jahren zugelassen. Nach zunächst tierexperimentell nachgewiesener Reduktion von epileptischer Aktivität im EEG sowie einer Anfallsreduktion zeigte sich in mehreren klinischen Studien am Menschen ebenfalls eine positive Wirkung auf Anfallshäufigkeit und Gesamtbefindlichkeit. Einzelne Studien über Anwendung im Kindesalter zeigten ebenso eine gute Verträglichkeit und einen gegenüber dem Erwachsenenalter leicht erhöhten Einfluß auf Anfallsreduktion und Verbesserung der Lebensqualität (2,4,9).

Die hier vorliegende Studie berichtet über die Ergebnisse der VNS-Therapie bei 21 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die in der Abteilung für prächirurgische Epilepsiediagnostik des Epilepsiezentrum Bethel in der Kinderabteilung betreut werden. Die hier vorgestellten Daten sind Teil einer prospektiven multizentrischen Anwendungsbeobachtung.

Patienten/Methodik

In unserem Zentrum erfolgte bisher bei 7 Jungen und 14 Mädchen die Implantation des NCP-Systems. Abb. 1 zeigt die Al-

tersverteilung zum Zeitpunkt der Operation (mittleres Alter 12.5 Jahre, Bereich 59 Monate - 21 Jahre).

Von den insgesamt 21 Patienten litten 10 Patienten an einer fokalen Epilepsie, hiervon waren bereits 8 Patienten epilepsiechirurgisch voroperiert (Lappen- oder Mehrlobenresektion); 4 Patienten litten an einer multifokalen Epilepsie, hiervon war 1 Patient voroperiert; 3 Patienten litten an einem Lennox-Gastaut-Syndrom, bei symptomatischer Ätiologie war eine Patientin voroperiert; und 4 Patienten litten an einer generalisierten Epilepsie, hiervon war kein Patient voroperiert (Abb. 2).

Präoperativ erfolgte bei allen Patienten eine Laborkontrolle inklusive der Gerinnungsparameter. Sofern es klinisch vertretbar war, wurde Valproat in der medikamentösen Therapie wegen der bekannten gerinnungshemmenden Einflüsse vor der Operation abgesetzt. Zum Ausschluß vorbestehender Herzrhythmusstörungen wurde bei den meisten Patienten präoperativ ein EKG durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der Operation wurde bei allen Patienten die Stimulation mit einer Reizstärke (output current) von 0,25 mA begonnen. Die Standardstimulationsparameter sahen nach der Phase der Hochregulation, die während ambulanter Besuche durchgeführt wird, wie folgt aus:

Intensität (Output current)	2,0 mA
Pulsbreite (Pulse width)	500 (sec)
Frequenz (Signal frequency)	30 Hz
Signaldauer an (Signal on time)	30 sec
Pause (Signal off time)	5 min
Magnetintensität (Magnet current)	2.0 - 2.25 mA
Signaldauer (Magnet on time)	60 sec.

Alternativ zu diesem Standardprotokoll kann die Stimulation auch in einem sog. rapid cycle, d.h. in einem schnellen Stimulationszyklus mit verkürzter Stimulationsdauer (z.B. 7 sec) und Pause (z.B. 30 sec) sowie angepaßten Intensitäts-, Frequenz- und Pulsbreiteneinstellungen durchgeführt werden.

Die Neueinstellung der Stimulationsparameter erfolgt mittels einer Kommunikationseinheit, die computergesteuert die Einstellungen des Stimulators abfragt und verändert.

Präoperativ, sowie zu den Zeitpunkten 3 Monate, 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate und 24 Monate postoperativ werden Angaben über Anfallshäufigkeit, Nebenwirkungen, Änderungen der medikamentösen Therapie und Lebensqualität erhoben und protokolliert. Zusätzlich erfolgen EEG-Ableitungen.

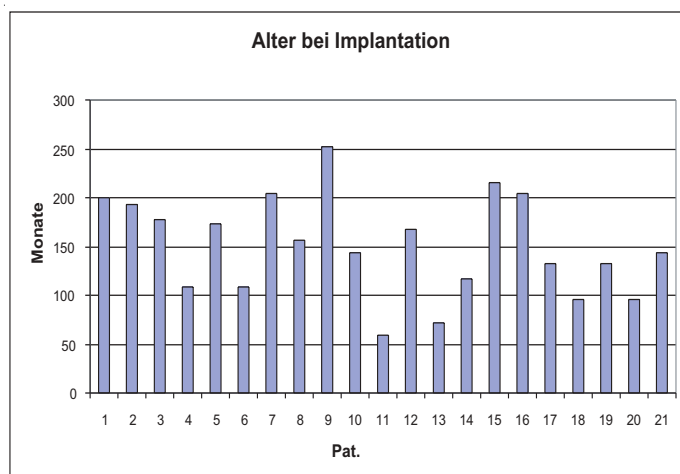


Abb.1: Die Abbildung zeigt die Altersverteilung in Monaten der 21 operierten Patienten zum Zeitpunkt der Implantation.

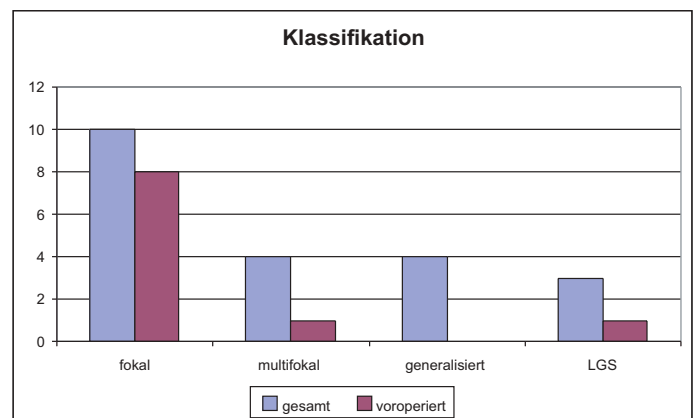


Abb. 2: Die Abbildung zeigt die Verteilung der Patienten bezüglich der Epilepsie-Klassifikation. Die dunklen Säulen geben jeweils die Anzahl der voroperierten Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen an. LGS: Lennox-Gastaut Syndrom

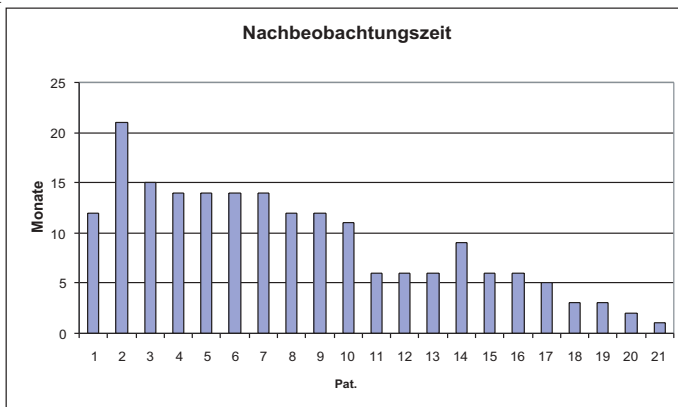


Abb. 3: In der Graphik wird die Dauer der Nachbeobachtungszeit (Zeit zwischen Implantation und aktueller Auswertung) der einzelnen Patienten in Monaten dargestellt.

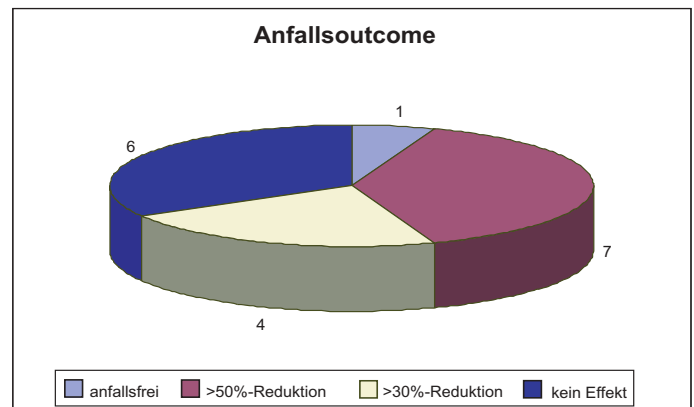


Abb. 4: Anfallsreduktion der 18 nachbeobachteten Patienten aufgeteilt in 4 Gruppen: anfallsfrei, Reduktion >50%, Reduktion >30%, und keine signifikante Anfallsreduktion.

Ergebnisse

Die Nachbeobachtungszeit (Abb. 3) bei unseren Patienten beträgt im Mittel 9,1 Monate (Bereich 1 - 21 Monate). Von den 21 implantierten Patienten starb ein Patient ca. 1 Jahr nach Operation (SUDEP, sudden unexplained death in epilepsy patients), ohne daß sich bis dahin eine wesentliche Beeinflussung auf sein Anfallsleiden eingestellt hatte. Eine Patientin wird wegen großer räumlicher Distanz zwischen Wohnort und unserem Zentrum in einer anderen Klinik weiterbetreut.

In Abb. 4 wird die Anfallsreduktion der Gesamtgruppe dargestellt:

1 Patient (5,5%) ist anfallsfrei; 7 Patienten (38,9%) haben eine mehr als 50-prozentige Reduktion, 4 Patienten (22,2%) zeigen eine mehr als 30-prozentige Reduktion und bei 6 Patienten (33,3%) zeigt sich kein eindeutiger Effekt auf die Anfallshäufigkeit.

Abb. 5 zeigt das jeweilige Anfallsoutcome bezogen auf die Klassifikation der Epilepsie. Der einzige anfallsfreie Patient litt an einer fokalen Epilepsie. Die Ätiologien in der Gruppe der Patienten mit mehr als 50-prozentiger Anfallsreduktion bestand zu 42,8% (3 Pat.) aus fokaler Epilepsie, zu jeweils 14,2% (1 Pat.) aus multifokaler und generalisierter Epilepsie, und zu 28,5% (2 Pat.) aus einem Lennox-Gastaut-Syndrom.

Die Klassifikation verteilte sich in der Gruppe der Patienten mit mehr als 30-prozentiger Anfallsreduktion folgendermaßen: 50% (2 Pat.) fokale Epilepsie und jeweils 25% (1 Pat.) multifokale bzw. generalisierte Epilepsie.

Die Verteilung in der Gruppe ohne Effekt auf die Anfallshäufigkeit ist: jeweils 33,3% (2 Pat.) fokale Epilepsie bzw. multifokale Epilepsie und jeweils 16,6% (1 Pat.) generalisierte Epilepsie und Lennox-Gastaut-Syndrom.

Von 8 Patienten liegen Verlaufsbeobachtungen sowohl zum Zeitpunkt 6 Monate als auch 12 Monate post Op vor. Ein Ver-

gleich der Anfallsreduktion zu diesen beiden Zeitpunkten zeigt lediglich bei einem Patienten einen unterschiedlichen Effekt mit ca. 50-prozentiger Reduktion zum Zeitpunkt 6 Monate post Op und nur noch ca. 30% zum Zeitpunkt 12 Monate post Op. Bei den anderen sieben Patienten hat sich keine Änderung über die Zeit eingestellt.

Bezüglich einzelner Anfallsarten zeigte die VNS folgende Auswirkungen:

An Nebenwirkungen wurden bei 2 Patienten eine intermittierende Kurzatmigkeit und bei 2 weiteren Patienten eine Heiserkeit registriert. Alle Nebenwirkungen waren rückläufig, die Heiserkeit bei einem jugendlichen Patienten trat zeitgleich mit dem Stimbruch auf und war dementsprechend schwierig davon abgrenzbar, bei einer Patientin erforderte die Kurzatmigkeit eine vorübergehende leichte Rücknahme der Stimulationsparameter.

Diskussion

Die Vagusnervstimulation mit dem NCP-System ist eine alternative Methode zur Behandlung bei therapieresistenten Epilepsien.

Über die elektrische Reizung vom Generator über bipolare Elektroden, die im Halsverlauf des linken Vagusnerven mit diesem

verbunden werden, erfolgen im jeweils festgelegten Rhythmus Stimulationen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit mit Hilfe eines Handmagneten Extrastimulationen auszulösen. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt, jedoch scheinen die Afferenzen des Vagusnerven über den Nucleus des tractus solitarius und die Area postrema zu verschiedenen Regionen wie Hypothalamus, Amygdala, infralimbischer Kortex u.a. über eine Modulation der corticalen Excitabilität für die antiepileptische Wirkung verantwortlich zu sein (10). Beim Menschen wurden zentrale Einflüsse der VNS über eine Veränderung des cerebralen Blutflusses in unterschiedlichen Hirnregionen mittels PET- und SPECT-Untersuchungen (12) als auch über EEG-Veränderungen in Form von Synchronisation epileptiformer Entladungen sowie eine Abnahme von sharp waves u./o. spikes als Langzeiteffekt bei Oberflächenableitungen (5) festgestellt. Außerdem liegen Beobachtungen über einen Effekt auf Gedächtnisfunktionen durch VNS unabhängig von einer antiepileptischen Wirkung vor (3).

In der hier vorliegenden Studie wird die Wirksamkeit der VNS auf pharmakoresistente und zum Teil bereits voroperierte Epilepsien im Kindesalter untersucht.

Die vorliegenden Ergebnisse stimmen im wesentlichen mit bereits publizierten Daten im Kindesalter überein (2,6,11). Mehr als ein Drittel der Patienten haben einen Rückgang der Anfallshäufigkeit um mehr als 50% gezeigt. Jedoch ließ sich in unserer Klientel nicht der sonst beobachtete Effekt einer Wirkungssteigerung mit längerer Nachbeobachtungszeit verifizieren.

Die relativ kleine Patientenzahl in unserem Kollektiv läßt Aussagen zu einer bevorzugt auf VNS ansprechenden Ätiologie, wie z.B. das Lennox-Gastaut Syndrom (1), die tuberöse Sklerose (8) oder hypothalamische Hamartome (7), nicht zu. Aus unseren Daten geht hervor, daß sowohl Patienten mit fokalen, multifokalen oder generalisierten Epilepsien von der VNS profitieren

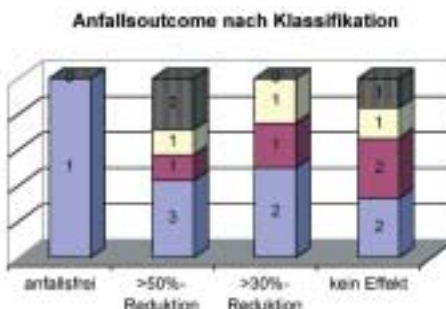


Abb. 5: Die Abbildung zeigt die Aufteilung der unterschiedlichen Epilepsieklassifikationen (fokal, multifokal, generalisiert u. Lennox-Gastaut Syndrom, LGS) innerhalb der verschiedenen Outcome-Gruppen.

Anfallsart	Patienten (n)	Anzahl der Pat. mit Reduktion (n)	Anteil der Pat. mit Reduktion (%)
Generalisiert tonisch-klonisch*	9	5	55,6
psychomotorisch tonisch	10	8	80
atonisch	8	5	62,5
myoklonisch	2	1	50
Absence	5	2	40
motorisch	6	3	50
Aura#	1	0	0
	3	3	100

*: primär oder sekundär generalisiert

#: bei 3 Patienten waren eindeutig teilweise isolierte oder auch z.B. psychomotorischen Anfällen vorausgehende Auren erfragbar, die bei allen 3 Pat. teilweise durch Einsatz des Magneten abgekört bzw. unterbrochen werden konnten

können. Auch bezüglich einer speziellen Anfallsform lassen unsere Daten keinen eindeutigen Schluss auf besonders gut ansprechende Anfallsarten zu. Es zeigte sich eine Wirkung sowohl auf fokale als auch auf generalisierte Anfälle. Hervorzuheben ist der zusätzliche positive Effekt durch das Auslösen von Zusatzstimulationen durch Einsatz des Magneten, mit dem 3 Patienten eine zumindest teilweise Verkürzung oder Unterbrechung von Auren ermöglichen konnten. Dieser Effekt verleiht diesen Patienten eine zusätzliche Sicherheit im Umgang mit ihrer Epilepsie.

Die häufigsten Nebenwirkungen dieser Therapiemethode bestehen aus Heiserkeit, Hustenreiz oder Schluckbeschwerden und treten meistens während der Stimulationsphasen auf. Durch eine zeitliche Gewöhnung oder in Einzelfällen Anpassung der Stimulationsparameter sind sie rückläufig. Nur in Einzelfällen werden intraoperative Bradykardien oder Asystolien berichtet, die gut therapierbar waren. Bei unseren Patienten zeigte sich ebenfalls eine gute Toleranz der VNS ohne unbeherrschbare Nebenwirkungen. Auch die bei kleinen Kindern auftretende Druckempfindlichkeit über dem implantierten Generator im Brustbereich stellte sich bei keinem der Patienten als schwerwiegendes Problem dar.

Zusammenfassend unterstützen die hier vorliegenden Ergebnisse die Ansicht, daß die VNS eine gute Therapiealternative auch bei kindlichen Patienten mit schwer therapierbaren Epilepsien darstellt. Dabei stellen bestimmte Ätiologien, Epilepsieklassifikationen oder Anfallsklassifikationen kein spezielles Selektionskriterium dar. Es zeigte sich bei mehr als einem Drittel der Patienten eine mehr als 50%-ige Reduktion der Anfallshäufigkeit und bei keinem der Patienten gravierende Nebenwirkungen. Insgesamt wurde die Methode sowohl von den Patienten als auch von Eltern, Betreuern, Erziehern und Lehrern gut angenommen und akzeptiert.

Über die Auswirkungen der VNS auf Lebensqualität unserer Patienten wird gesondert berichtet werden.

Wir möchten zur weiteren Anwendung der VNS bei Kindern und Jugendlichen mit schwer therapierbaren Epilepsien und zur Dokumentation der Ergebnisse in den bereits laufenden Studien ermutigen.

Zusammenfassung

Die Vagusnervstimulation (VNS) ist eine anerkannte alternative Methode zur Behandlung von Patienten mit therapierefraktären Epilepsien. Die hier vorliegende Studie stellt die Ergebnisse einer laufenden Anwendungsbeobachtung bei 21 Kindern und Jugendlichen nach einer VNS-Therapie dar. Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen einem und 21 Monaten bei einem Mittelwert von 9,1 Monaten. Mehr als ein Drittel der Patienten zeigte einen Rückgang der Anfallsfrequenz von mehr als 50%. Relevante Nebenwirkungen traten bei keinem der Patienten auf. Die hier vorliegenden Daten lassen keinen eindeutigen Schluss auf eine besonders gute „responder-Gruppe“ bezüglich Ätiologie, Anfalls- oder Syndromklassifikation auf die VNS-Therapie zu. Mit der vorliegenden Studie werden die im internationalen Schrifttum publizierten Ergebnisse der VNS-Therapie im Kindesalter auch im deutschsprachigen Raum unterstützt.

Schlüsselwörter

Vagusnervstimulation, therapieresistente Epilepsie, kindliche Epilepsie

Vagus nerve stimulation in therapy resistant childhood epilepsies

Summary

Vagus nerve stimulation (VNS) is an alternative therapy in the treatment of pati-

ents with medically refractory epilepsies. This study presents data of an ongoing investigation of 21 childhood epilepsy patients treated with VNS. In this group of children with generally severe drug resistant epilepsy more than one third showed a >50% seizure reduction. No significant side effects were noted. No clear prognostic factors for responders or non-responders could be identified.

Conclusion: VNS is an effective palliative therapy in the treatment of medically refractory childhood epilepsies.

Key words

Vagus nerve stimulation, childhood epilepsy, therapy resistant epilepsy

Literatur

1. Frost M, Gates J, Helmers SL et al. (2001) Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 42(9): 1148-1152
2. Helmers SL, Wheless JW, Frost M et al. (2001) Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: Retrospective Study. *J Child Neurol* 16: 843-848
3. Helmstaedter C, Hoppe C, Elger CE (2001) Memory alterations during acute high-intensity vagus nerve stimulation. *Epilepsy Res* 47: 37-42
4. Hornig GW, Murphy JV, Schallert G, Tilton C (1997) Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: An update. *South Med J* 90: 484-488
5. Koo B (2001) EEG changes with vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 18(5): 434-441
6. Murphy JV (1999) Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 134(5): 563-566
7. Murphy JV, Wheless JW, Schmoll CM (2000) Left vagal nerve stimulation in six patients with hypothalamic hamartomas. *Pediatr Neurol* 23(2): 167-168
8. Parain D, Penniello MJ, Berquen P et al. (2001) Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 25: 213-216
9. Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM et al. (2000) Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 47(6): 1353-1357
10. Schachter SC, Saper CB. (1998) Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 39(7): 677-686
11. Valencia I, Holder DL, Helmers SL et al. (2001) Vagus nerve stimulation in pediatric epilepsy. A review. *Pediatr Neurol* 25: 368-376
12. Vonck K, Boon P, Van Laere K et al. (2000) Acute single photon emission computed tomographic study of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Epilepsia* 41(5): 601-609

Neuropädiatrie 1: 25-28 (2002)

Dr. Bernd Kruse

Klinik Mara I, Epilepsie Zentrum Bethel
Abt. für präoperative Diagnostik
Maraweg 21, D- 33617 Bielefeld
bkr@mara.de

Ketogene Diät in der Behandlung therapieresistenter Epilepsien im Kindesalter

J. KLEPPER, B. LEIENDECKER

Allgemeine Pädiatrie mit Schwerpunkt Neuropädiatrie,
Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Essen

Einleitung

Der Einsatz der ketogenen Diät (KD) zur Therapie zweier Erkrankungen des zerebralen Energiestoffwechsels, dem Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel und dem Glukotransporter(GLUT1)-Defekt, ist etabliert und unumstritten.[4, 10, 18]. Im Gegensatz dazu wird die KD in der Behandlung therapieresistenter Epilepsien sehr kontrovers diskutiert. Als therapieresistente Epilepsie bezeichnet man eine unbefriedigende Anfallskontrolle trotz optimaler Behandlung mit Antikonvulsiva. Obwohl große Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt wurden, lassen sich bis heute 25 - 30 % der Epilepsien im Kindesalter nicht adäquat medikamentös therapieren - dies wiederum korreliert mit erhöhter Mortalität, Arbeitslosigkeit und kognitiver Beeinträchtigung [6]. Auch die Zulassung neuerer Antikonvulsiva wie Felbamat, Lamotrigin, Gabapentin und Vigabatrin zur add-on Therapie therapieresistenter Epilepsien hat diese Situation nicht wesentlich geändert [8]. Vor diesem Hintergrund wird zunehmend die Frage diskutiert, ob die ketogene Diät eine wesentliche Rolle in der Behandlung therapieresistenter Epilepsien einnehmen kann.

Diese Frage lässt sich uneingeschränkt mit „Ja“ beantworten. Die Effektivität der KD ist durch zahlreiche Studien über einen Zeitraum von 80 Jahren gut belegt [1, 2, 7, 15-17]. In einer Metaanalyse von neun retrospektiven und zwei prospektiven Studien zeigten Kinder mit therapieresistenter Epilepsie unter KD 16% Anfallsfreiheit, 32% Anfallsreduktion von >90% und 56% Anfallsreduktion von > 50% [6]. Spontanremissionen und Placeboeffekte konnten zwar nicht ausgeschlossen werden, erschienen angesichts der annähernd 50-prozentigen Anfallsreduktion jedoch höchst unwahrscheinlich. Eine noch laufende, prospektive Studie an 150 Patienten zeigt die KD vergleichbar mit vielen der neuen Antikonvulsiva und bei Wirksamkeit von den Patienten gut angenommen [1]. Die Effektivität der KD in Abhängigkeit von

der Anwendungsdauer wurde von Vining et al in einer Multicenter-Studie an 51 Patienten untersucht: eine Anfallsreduktion um > 50% wurde nach drei Monaten in 54%, nach sechs Monaten in 55% und nach einem Jahr in 40% der Patienten erreicht. Zwar beendeten 53% der Patienten die KD innerhalb eines Jahres, die verbleibenden Patienten zeigten unter erfolgreicher Diät ebenfalls eine außerordentlich gute Compliance [17]. Diese Daten hatten zur Folge, daß in den USA die KD seit Jahren wieder als effektive Behandlung therapieresistenter Epilepsien im Kindesalter akzeptiert ist.

Was ist die ketogene Diät?

Als ketogene Diät bezeichnet man eine individuell berechnete, extrem fettreiche, kohlenhydratarme Diät mit altersentsprechender Eiweißzufuhr. Sie imitiert den metabolischen Zustand des Fastens - also eine chronische, metabolisch kompensierte Ketose (Abb. 1). Anstelle des körpereigenen Fettes wird eine individuell berechnete Menge an Nahrungsfett zur Energiegewinnung genutzt, ausreichend Protein für Wachstum und metabolische Prozesse bereitgestellt - den kleinen „Rest“ bilden Kohlenhydrate in Form von Stärke. Aus Nahrungsfett entstehen in der Leber 3-Hydroxy-Butyrat (3OHB) und Acetoacetat. Intrazerebral stellen diese Ketonkörper Energie bereit und bewirken durch eine Kaskade biochemischer Reaktionen einen antikonvulsiven Effekt, dessen genauer Wirkmechanismus, wie auch bei den meisten Antikonvulsiva, bisher nur ungenügend verstanden ist. Diskutiert werden Veränderungen

- ▶ des zerebralen Energieniveaus;
- ▶ der zellulären Eigenschaften von Neuronen und Gliazellen;
- ▶ der Neurotransmitterfunktion und der synaptischen Transmission;
- ▶ einer Vielzahl intrazerebral zirkulierender Faktoren, die neuromodulatorisch wirken;
- ▶ des extrazellulären Milieus;

die letztlich die zerebrale Exzitabilität und Synchronisierung herabsetzen [13].

Historischer Abriss der ketogenen Diät

Die Behandlung von Epilepsien durch Fasten ist seit Jahrhunderten bekannt - Hinweise finden sich nach Livingston bereits in der Bibel [7]. In den zwanziger Jahren erkannte man, daß der metabolische Zustand des Fastens, eine respiratorisch kompensierte Azidose und Ketose, durch eine fettreiche, kohlenhydratarme Diät aufrechterhalten werden kann. Dies führte zu den ersten erfolgreichen Therapien mit der KD an mehreren bedeutenden Universitäten der USA. Die Methode setzte sich durch: zwischen 1940 und 1980 enthielten alle bedeutenden Lehrbücher der Epileptologie ganze Kapitel zur Indikation und Anwendung der KD. 1972 beschrieb Livingston seine Erfahrung mit der KD bei 1001 Patienten; 52% zeigten eine gute Kontrolle, weitere 27% eine deutliche Besserung der Anfallsaktivität [7].

Mit der Entdeckung von Phenytoin und weiterer Antikonvulsiva erschien die medikamentöse Kontrolle therapieresistenter Epilepsien erfolgreicher und einfacher erreichbar - die KD geriet zunehmend in Vergessenheit. Der medienwirksame Fall des kleinen Charlie, der nach zahllosen medikamentösen und alternativen Therapien unter KD anfallsfrei wurde und eine prospektive Studie von Freeman et al an 150 Kindern, die den Erfolg der KD bei therapieresistenter Epilepsie erneut eindeutig belegte, führten in den USA zu erneutem Interesse an der KD [1, 10]. Über 50% der Kinder mit therapieresistenter Epilepsie zeigen unter KD eine signifikante Anfallsreduktion - eine Erfolgsrate, die nur von wenigen Antikonvulsiva erreicht wird [10].

Dies wirft zwangsläufig die Frage auf:

Wenn die ketogene Diät erfolgreich ist, warum wird sie dann nicht häufiger angewandt?

Der Einsatz der KD bei Epilepsien im Kindesalter ist derzeit in Europa nicht etab-

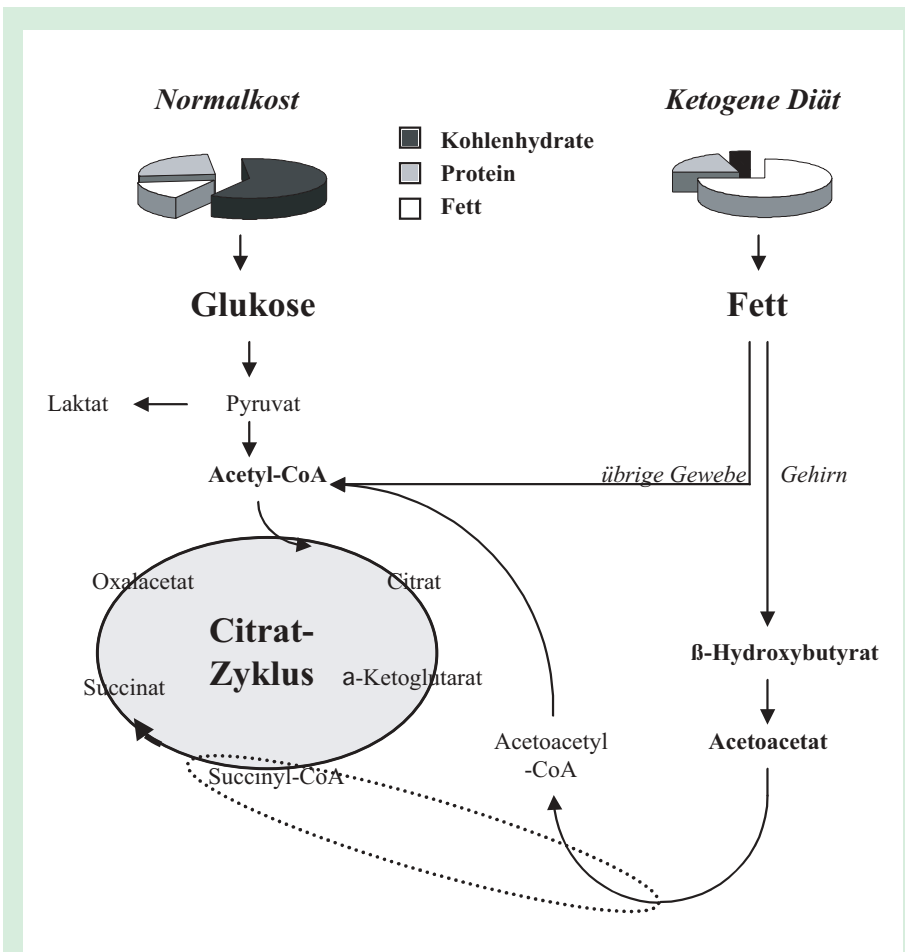


Abb. 1: Schema des Energiestoffwechsels (modifiziert nach [10]). Unter Normalkost (linke Bildhälfte) wird Glukose über Acetyl-CoA zur Energiegewinnung in den Citratzyklus eingeschleust. Unter Fasten und ketogener Diät (rechte Bildhälfte) erschöpfen sich die Glykogenvorräte des Körpers und die Leber verbraucht zunehmend Oxalacetat zur Glukoneogenese. Da die Aktivität des Citratzyklus durch die Verfügbarkeit von Oxalacetat und die Aktivität der (-Ketoglutarat-Dehydrogenase reguliert wird, werden Fettsäuren vermehrt zu Ketonkörpern verstoffwechselt. Die meisten Gewebe können Fettsäuren als alternative Energiequelle nutzen, das Gehirn ist jedoch ausschließlich auf Ketonkörper angewiesen. Deren Umwandlung zu Acetoacetyl-CoA erfordert die stoichiometrische Umwandlung von Succinyl-CoA zu Succinat - diese Reaktion wird durch die 3-Oxo-Säure CoA-Transferase katalysiert (gestricheltes Oval). Acetoacetyl-CoA wiederum wird zu zwei Molekülen Acetyl-CoA gespalten und so in den Citratzyklus eingeschleust.

liert. Dies beruht zu großen Teilen auf fehlender deutschsprachiger Literatur zur KD sowie auf der mangelnden klinischen Erfahrung bezüglich Indikationsstellung und praktischer Durchführung der Diät. Im Gegensatz zur Verordnung eines Antikonvulsivums, die durch einen einzelnen, betreuenden Arzt möglich ist, benötigt man für die KD ein speziell geschultes Team. Die Diät wird von Patient und Eltern nur angenommen, wenn sie erfolgreich und genießbar ist. Beides lässt sich nur durch intensives Anlernen und Begleiten der Familien gewährleisten. Ohne diese Voraussetzung scheitert ein Therapieversuch mit der KD meist, was wiederum in vielen Neuropädiatern die Skepsis gegenüber dieser Behandlungsform verstärkt hat. Es besteht derzeit eine hohe Hemmschwelle, die KD einzusetzen: sie gilt in der Regel als letzte,

verzweifelte Maßnahme nach Scheitern aller anderen antikonvulsiven und epilepsiechirurgischen Maßnahmen. Eine aktuelle Datenerhebung zur KD in Deutschland zeigte am Beispiel von 36 Kindern mit therapieresistenter Epilepsie, daß diese mit durchschnittlich 6,3 Antikonvulsiva vorbehandelt waren, bevor die KD eingesetzt wurde - es verwundert daher wenig, wenn bei dieser Patientenselektion auch die KD keine Erfolge aufweisen konnte [3].

Indikation zur ketogenen Diät

Die KD ist Therapie der Wahl bei zwei Erkrankungen des zerebralen Energiestoffwechsels: dem Pyruvat-Dehydrogenasemangel [10, 18] und dem Glukosetransporter(GLUT1)-Defekt [4, 10]. In beiden Fällen kann der Defekt durch Ketonkörper

kompensiert werden: beim Pyruvat-Dehydrogenasemangel werden die aus dem Fettabbau entstehenden Ketone direkt in Form von Acetyl-CoA unterhalb des Enzymdefektes in den Zitratzyklus eingeschleust, beim Glukosetransporter (GLUT1)-Defekt passieren Ketonkörper die Blut-Hirn-Schranke über das MCT1-Transportsystem und können intrazerebral Glukose als Brennstoff weitgehend ersetzen. Eine erste Auswertung der in Deutschland mit KD behandelten Patienten zeigte ein gutes Ansprechen und gute Compliance bei beiden Erkrankungen .

Hauptanwendung der KD ist jedoch die therapieresistente Epilepsie im Kindesalter. Allen Kindern, deren Anfallsleiden unter adäquater und fachmännisch durchgeführter medikamentöser Therapie nicht befriedigend behandelbar ist, sollte die KD als alternative Therapie angeboten werden. Ausgenommen sind therapieresistente, aber epilepsiechirurgisch zugängliche fokale Epilepsien, Hepatopathien und Grunderkrankungen, bei denen der Fastenzustand metabolisch nicht kompensiert werden kann (Störungen der Fettsäureoxidation, Defekte von Keto- und Glykolyse sowie Keto- und Gluconeogenese, Glykogenosen, Pyruvat-Carboxylasemangel). Aktuelle prospektive Studien zeigen, daß die KD unabhängig von Anfallstyp und elektroenzephalographischen Kriterien bei atonisch/myoklonischen, generalisiert tonisch-klonischen und bei Partialanfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung gleich effektiv ist (Swink, Vining, Freeman). Auch Kinder mit epilepsiechirurgisch nicht behandelbarer, fokaler Epilepsie lassen sich erfolgreich mit der KD behandeln [9].

Die KD ist in beiden Geschlechtern und in allen Altersgruppen effektiv [16]. Sie wurde ursprünglich auf Klein- und Schulkinder beschränkt, ist jedoch auch im Säuglingsalter sicher und erfolgreich anwendbar [11]. Jüngere Kinder scheinen besser auf die KD anzusprechen als Adoleszenten. Dies liegt zum Teil daran, daß Ketone im Kindesalter vermehrt produziert, aus dem Blut extrahiert und im Gehirn utillisiert werden [15]. Im Erwachsenenalter wird die KD deutlich schlechter toleriert, die Erfahrungen sind jedoch auf wenige Berichte beschränkt [14].

Durchführung der ketogenen Diät

Die Durchführung der KD erfordert ein gut geschultes Team, bestehend aus NeuropädiaterIn, DiätassistentIn und einer PsychologIn und/oder SozialarbeiterIn. Dies ist im Gegensatz zu den USA derzeit nur in wenigen Kliniken Europas verfügbar. Detaillierte Empfehlungen zur Einleitung

und Durchführung der KD wurden im Rahmen eines Anwender-Workshops 12/2000 beschrieben [3]. Zusammengefasst muss nach Indikationsstellung zunächst eine umfangreiche Stuserhebung erfolgen. Die Einleitung der Diät muss immer stationär unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Antikonvulsiva sollten zunächst belassen und erst bei Erfolg der KD vorsichtig reduziert werden. In der kritischen Phase des Fastens müssen Blutzucker und Blutketone regelmäßig und möglichst am Patientenbett kontrolliert werden. Meist sind nach 24–48 Stunden Ketone in Blut und Urin nachweisbar, so daß schrittweise mit der ketogenen Ernährung begonnen werden kann. Der Verlauf verschiedener Stoffwechselparameter während des Fastens ist in Abb. 2 am Beispiel eines 4 Monate alten Patienten dargestellt: parallel zu einem initialen Blutzuckerabfall steigen die Konzentrationen des Ketonkörpers 3-Hydroxy-Butyrat (3OHB) im Blut vor einer nachweisbaren Urinketose an. Der Anstieg des 3OHB korreliert invers mit dem Basenüberschuss. Gut zu erkennen ist auch, daß für das Monitoring die Bestimmung des Ketonkörpers 3OHB im Blut der Analyse der Gesamtketone im Urin deutlich überlegen ist. Wird die ketogene Nahrung gut toleriert, kann der Patient in eine engmaschige ambulante Nachsorge entlassen werden. Der Erfolg der KD lässt sich nach vier bis acht Wochen beurteilen [15].

Die eigentliche Herausforderung der KD liegt in der ambulanten Nachbetreuung. Hier muss mit Fachkenntnis und En-

gagement ein Ernährungsplan entwickelt werden, der einerseits in jeder Mahlzeit das erforderliche Verhältnis von 3:1 oder 4:1 gewährleistet, andererseits aber dem Kind eine abwechslungsreiche, geschmacklich akzeptable Mahlzeit bietet. Aus Zentren mit großer Erfahrung mit der KD, wie Johns Hopkins, Baltimore, oder Columbia, New York, wird immer wieder berichtet, daß bei erfolgreicher Anfallskontrolle durch die KD und unter Betreuung durch eine erfahrenes, geschultes Team die KD von Patienten und Eltern gut angenommen wird [10, 16]. Dies ist auch unsere Erfahrung bei Patienten mit GLUT1-Defekt, die alle bei Anfallsfreiheit unter KD eine gute Compliance zeigten [5]. Wünschenswert wären ebenfalls neuropädiatrisch orientierte Rehabilitationseinrichtungen und Kurkliniken, in denen Eltern und Kinder den Umgang mit der unter stationären Bedingungen eingeleiteten KD vertiefen können.

Bei adäquater Substitution mit Calcium, Vitaminen und Spurenelementen sind die Nebenwirkungen der KD gering. Am häufigsten kann es zur Obstipation kommen. Nierensteine werden in 3-10% der Kinder beobachtet. Die Erhöhung der Serumlipide, insbesondere des Serumcholesterins, ist hinsichtlich eines möglichen Arterioskleroserisikos zu berücksichtigen, es gibt hierzu jedoch keine ausreichenden Daten. Häufig lässt sich die KD nach einigen Jahren wieder beenden und der antikonvulsive Effekt bleibt erhalten [12, 15].

Schlussfolgerungen

Die Rolle einer umstrittenen Außenseitermethode in der Epilepsitherapie wird der KD nicht mehr gerecht. Ihr antikonvulsiver Effekt ist durch zahlreiche Studien gut belegt. Dies stellt die KD als eine gleichberechtigte Alternative neben die medikamentöse Behandlung therapieresistenter Epilepsien im Kindesalter. Ihre erfolgreiche Anwendung erfordert jedoch ein gut eingespieltes Team aus Neuropädiater/In, Diätassistent/In und Psycholog/In oder Sozialarbeiter/In. Unter dieser Voraussetzung ist die KD sicher anwendbar, relativ schmackhaft, effektiv und kostengünstig und bietet Patient und Familie die Möglichkeit, sich aktiv am Therapieerfolg zu beteiligen. Bei Erfolglosigkeit kann sie ohne Risiko schnell wieder beendet werden. Die verbreitete Ansicht, die KD sei unangenehm, methodisch ungenügend untersucht, schlecht genießbar und weder in Wirkung noch Verträglichkeit gut untersucht, lässt sich in dieser Form sicherlich nicht mehr halten.

Zusammenfassung

Die ketogene Diät ist eine fettreiche, protein- und kohlenhydratarme Diät zur Behandlung therapieresistenter Epilepsien im Kindesalter. Sie ist weiterhin Therapie der Wahl bei Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel und Glukosetransporterdefekt. Ihr derzeitiger Einsatz in der Epilepsitherapie ist umstritten und in Europa wenig etabliert. Dem stehen umfassende ältere und neuere Daten entgegen, welche die ketogene Diät als effektive, sichere und kostengünstige Alternative zur medikamentösen Therapie therapieresistenter Epilepsien im Kindesalter belegen und ihr einen gleichberechtigten Stellenwert einräumen. Voraussetzung hierfür ist jedoch ein erfahrenes Team aus Neuropädiater/In und Diätassistent/In, ein einheitliches Behandlungskonzept und eine konsequente ambulante Nachsorge.

Schlüsselwörter

Ketogene Diät, Epilepsie, Kindesalter, GLUT1-Defekt, Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel

Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children

Summary

The ketogenic diet is a high-fat, low-carbohydrate diet for treatment of intractable epilepsy in childhood. It is also the

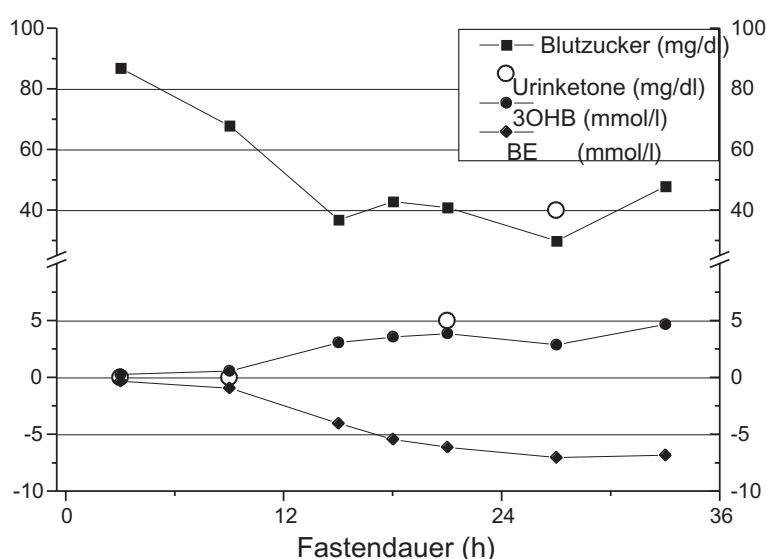


Abb. 2: Verlauf wichtiger Stoffwechselparameter (Blutzucker in mg/dl (n), Gesamtketone im Urin in mg/dl (°), 3-Hydroxy-Butyrat in mmol/l (3OHB) (l), Basenüberschuss in mmol/l (u)). Unter Einleitung der ketogenen Diät durch Fasten (4 Monate alter Patient). Beachte: Bei grenzwertigen Blutzuckerwerten um Werte um 40 mg/dl sind bereits Ketonkörper nachweisbar - das Fasten kann fortgesetzt werden, das ZNS ist vor den Folgen der Hypoglykämie geschützt.

treatment of choice for pyruvate-dehydrogenase deficiency and GLUT1 deficiency syndrome. In Europe, the ketogenic diet is rarely applied and discussed controversially. In contrast, substantial and recent data support the ketogenic diet as an effective, safe, and cost-effective alternative to the anticonvulsant treatment of intractable childhood epilepsy. An experienced team of neuro-pediatricians, dieticians, and social workers, definite guidelines, and a thorough out-patient follow-up is required to introduce and maintain the ketogenic diet effectively.

Key words

Ketogenic diet, ketosis, intractable epilepsy, seizures, children, GLUT1

Literatur

- Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM (1998) The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of. *Pediatrics* 102:1358-1363.
- Huttenlocher PR (1976) Ketone and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 10:536-540.
- Klepper J, Ecker D, Burkart P, Leidecker B, Voit T, Baumeister FAM (2001) Indications for and application of the ketogenic diet in children. First ketogenic diet workshop, Essen, Dec 15 2000. *Monatsschr Kinderheilk* 149:1383-1390
- Klepper J, Wang D, Fischbarg J, Vera JC, Jarjour IT, O'Driscoll KR, De Vivo DC (1999) Defective glucose transport across brain tissue barriers: a newly recognized neurological syndrome. *Neurochem Res* 24:587-594.
- Klepper J, Willemsen M, Bredahl R, Hertzberg C, Hustedt U, Athanassopoulos S, Webb D, Goyens P, von Moers A, Frank U, Voit T (2001) GLUT1-deficiency syndrome: the European experience (abstract). *European Journal of Pediatric Neurology* 5:A70
- Lefevre F, Aronson N (2000) Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: systematic review of efficacy. *Pediatrics* 105:E46
- Livingston S, Pauli LL (1975) Letter: Ketogenic diet and epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 17:818-819.
- Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW (2000) The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 38:859-880
- Maydell BV, Wyllie E, Akhtar N, Kotagl P, Powaski K, Cook K, Weinstein A, Rothner AD (2001) Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatr Neurol* 25:208-212
- Nordli Dr Jr, De Vivo DC (1997) The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia* 38:743-749.
- Nordli Dr Jr, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, Seidel WT, De Vivo DC (2001) Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 108:129-133.
- Nordli Jr DR (1992) Ketogenic diets. In: Resor Jr. SR (ed) *The medical treatment of epilepsy*. Marcel Dekker, Inc., New York, p 455-471
- Schwartzkroin PA (1999) Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 37:171-180
- Sirven J, Whedon B, Whedon B, Caplan D, Caplan D, Liporace J, Liporace J, Glosser D, Glosser D, O'Dwyer J, O'Dwyer J, Sperling MR, Sperling MR (1999) The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia* 40:1721-1726.
- Swink Td, Vining EP, Vining Ep, Freeman JM, Freeman JM (1997) The ketogenic diet: 1997. *Adv Pediatr* 44:297-329
- Vining EP (1999) Clinical efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 37:181-190.
- Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, Shinnar S, Shuman R, Trvathan E, Wheless JW (1998) A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 55:1433-1437
- Wexler Id, Hemalatha SG, Hemalatha Sg, McConnell J, McConnell J, Buist NR, Buist Nr, Dahl HH, Dahl Hh, Berry SA, Berry Sa, Cederbaum SD, Cederbaum Sd, Patel MS, Patel Ms, Kerr DS, Kerr DS (1997) Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. *Neurology* 49:1655-1661.

Abkürzungen:

- GLUT1 Glukosetransporter Typ 1
 KD Ketogene Diät
 ZNS Zentralnervensystem
 3OHB 3-Hydroxy-Butyrat

Neuropädiatrie 1: 29-33 (2002) 

Dr. Jörg Klepper
 Univ.-Kinderklinik Essen
 Hufelandstr. 55
 D- 45122 Essen
 joerg.klepper@uni-essen.de

Episodische Ataxie Typ 2, fokale Epilepsie und Migräne ohne Aura: verschiedene Manifestationsformen eines vererbten Calcium-Kanal-Defektes?

M. HOLTSMANN¹, M. TOKARZEWSKI², J. OPP², E. KORN-MERKER²

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim

² Kinderklinik Kidron, Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld

Einleitung

Die Anwendung molekularbiologischer Techniken hat in den vergangenen Jahren das Verständnis der Pathophysiologie zahlreicher ZNS-Erkrankungen grundlegend verbessert. Verschiedene Ionenkanal-Defekte wurden als molekulare Ursache neurologischer Erkrankungen identifiziert (11). So konnte gezeigt werden, dass eine permanente Ionenkanal-Dysfunktion zu paroxysmalen neurologischen Störungen, sog. Ionenkanalerkrankungen („channelopathies“) führen kann. Klinisch sind Ionenkanalerkrankungen gekennzeichnet durch attackenartiges oder episodisches Auftreten von Funktionsstörungen der betroffenen Gewebe, in den meisten Fällen der Skelett- oder Herzmuskulatur oder des ZNS. Hinweis auf das Vorliegen einer Ionenkanalerkrankung kann neben der jeweiligen Symptomatik die positive Familienanamnese sein (2). Ionenkanalerkrankungen sind seltene Störungsbilder, haben aber Modellcharakter für das Verständnis der Pathophysiologie und möglichen Therapie von sporadischen Erkrankungen, die ihnen ähnlich, aber sehr viel häufiger sind, wie etwa Migräne und Epilepsien. So gelang es Steinlein und Mitarbeitern 1995 am Beispiel der autosomal dominanten familiären nächtlichen Frontallappen-Epilepsie erstmals, eine Epilepsie auf einen Ionenkanal-Defekt zurückzuführen, nämlich auf eine Mutation im neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptor (14). Hieraus folgte die Überlegung, ob weniger schwerwiegende Mutationen in dem betroffenen oder ähnlichen Genen auch bei der Pathogenese anderer, polygen erblicher Epilepsien eine Rolle spielen könnten. Mittlerweile konnten für eine Reihe weiterer Epilepsien zugrundeliegende Ionen-

kanaldefekte aufgedeckt werden (8). Während Epilepsien und paroxysmale Bewegungsstörungen, wie etwa die episodischen Ataxien, lange als voneinander zu trennende klinische Entitäten betrachtet wurden, treten nun gemeinsame molekularbiologische Mechanismen immer mehr in den Vordergrund (4, 13, 15, 19). Exemplarisch deutlich werden solche Verbindungen zwischen unterschiedlichen neurologischen Störungsbildern am Beispiel der Episodischen Ataxie Typ 2 (EA 2).

EA 2 ist eine autosomal dominante Ionenkanalerkrankung mit paroxysmalen Attacken von Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Schwindel, Kopfschmerz und Doppeltsehen. Die bis zu mehrere Stunden anhaltenden Episoden werden häufig durch physische Anstrengung oder emotionale Anspannung getriggert und sprechen in der Regel gut auf Carboanhydrase (Hemmer -Azetazolamid-Sultiam) an (6). EA 2 wird verursacht durch Mutationen in der α_1 -Untereinheit von CACNA1A, dem Gen für einen spannungsabhängigen P/Q-Calcium-Kanal auf Chromosom 19p13. Interessanterweise führen verschiedene Mutationen dieses neuronalen Ionenkanals zu unterschiedlichen paroxysmalen Erkrankungen: beim Menschen zu EA 2, familiärer Hemiplegischer Migräne (FHM) und Spinozerebellärer Atrophie Typ 6, sowie zu Formen von Absencen (Epilepsie beim Menschen und bei den Mäuse (Mutanten tottering und leaner (16, 9, 5).

Verschiedene Kombinationen von durch CACNA1A-Mutationen bedingten Erkrankungen sind bekannt. Eine Assoziation von FHM und EA2 ist beschrieben, den beiden Krankheitsbildern liegen aber meist unterschiedliche Mutationen zugrunde (17). Erste Hinweise deuten darauf hin, dass auch bei der klassischen Mig-

räne Mutationen von Chromosom 19 eine Rolle spielen könnten (12). Während die Assoziation von fokalen Anfällen mit FHM beschrieben ist (10), scheint die Kombination von Epilepsie und EA 2 beim Menschen extrem selten zu sein (1). Vahedi u.a. (18) berichten von einer de novo Mutation von CACNA1A, die anhaltende Attacken hemiplegischer Migräne, komatöse Zustände und seltene fokale Anfälle verursacht. Singh u.a. (13) beobachteten eine Familie mit komorbider idiopathischer generalisierter Epilepsie und episodischer Ataxie. Jouvenceau u.a. (9) schließlich konnten zeigen, dass eine Form von Absencen-Epilepsie und Episodische Ataxie durch denselben Defekt eines neuronalen P/Q-Calcium-Kanals verursacht werden können. Wir beschreiben erstmals eine Familie mit gemeinsamem Auftreten von Episodischer Ataxie Typ 2, fokaler Epilepsie und Migräne.

Patienten/Methodik

Datenerhebung

Die Index-Patientin (III-V), ihr Bruder und ihre Eltern wurden persönlich von einem der Autoren (M.H.) untersucht. Genealogische und klinische Informationen über die weitere Familie im Hinblick auf paroxysmale, episodische Erkrankungen wurden von den Eltern der Patientin und ergänzend durch Telefoninterviews mit Verwandten erhoben. In Einzelfällen wurden nach schriftlicher Einwilligung Krankengeschichten herangezogen.

Klassifikation der Epilepsien, paroxysmalen Ataxien und Migräne-Erkrankungen

Epileptische Anfälle und Syndrome wurden nach den Kriterien der ILAE klassifiziert (3). Der Terminus „unklassifizierter

Anfall“ wurde verwandt, wenn ein durch Zeugen oder Krankengeschichten gesicherter Anfall aufgetreten war, Details aber nicht ausreichten, um einen spezifischen Anfallstyp oder ein Epilepsiesyndrom zu klassifizieren. Der Begriff „unbestätigter Anfall“ wurde verwandt, wenn zwar Anfälle berichtet wurden, aber unklar blieb, ob es sich um epileptische Anfälle gehandelt hatte.

Die Diagnose einer Episodischen Ataxie Typ 2 wurde anhand folgender klinischer Kriterien gestellt: wiederholte paroxysmalen Attacken von Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Schwindel, Kopfschmerz und Doppeltsehen in der Vorgeschichte; bei der körperlichen Untersuchung interiktaler Nystagmus und/oder Ataxie (6, 11).

Migräneformen wurden anhand der Klassifikationskriterien der Internationalen Kopfschmerz-Gesellschaft diagnostiziert (7).

Ergebnisse

Daten zu 30 Personen aus der Familie konnten erhoben werden. Paroxysmale Erkrankungen traten bei acht Individuen aus drei Generationen auf (Abb. 1).

Patientin III-V

Die zwölfjährige Patientin wurde uns wegen rezidivierender nächtlicher psychomotorischer Anfälle zugewiesen, die etwa im Alter von neun Jahren begannen. Zusätzlich litt sie seit früher Kindheit unter isolierten Migräneattacken ohne Aura, sowie seit dem 8. Lebensjahr unter wiederkehrenden anfallsartigen Attacken von statokinetischer Ataxie, Dysarthrie, Nys-

tagmus, Schwindel, Kopfschmerz und Doppeltsehen. Diese mehrmals monatlich auftretenden Episoden waren unabhängig von den gewöhnlichen Migräneattacken und den epileptischen Anfällen. Ihr interiktales EEG zeigte fokale Sharp Waves; im kranialen MRT fand sich eine dezente zerebelläre Atrophie. Die interiktale Untersuchung zeigte einen horizontalen Blickrichtungsnystragmus und eine ausgeprägte Ataxie. Es wurden eine idiopathische fokale Epilepsie, eine Episodische Ataxie Typ 2 und Migräne ohne Aura diagnostiziert. Unter Behandlung mit Valproat und Oxcarbazepin konnte anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden; die ataktischen Episoden sprachen gut auf Sultiam an.

Individuum II-6

Der 39-jährige Vater der Patientin litt seit seinem fünfunddreißigstem Lebensjahr unter isolierten somatosensorischen Auren und sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die gut auf Carbamazepin ansprachen. Seit der Grundschulzeit traten zudem in größeren Abständen ataktische Episoden und unabhängig davon Migräneattacken ohne Aura auf. Ein postiktale EEG zeigte eine rechte hemisphärische Hirnfunktionsstörung; ein kraniales MRT war unauffällig. Die Untersuchung zwischen den Attacken zeigte eine Dysarthrie sowie eine milde Ataxie. Ergänzend fand sich ein gesichtsbetonter motorischer Tic. Es wurden eine idiopathische fokale Epilepsie, eine Episodische Ataxie Typ 2 und Migräne ohne Aura diagnostiziert. Eine medikamentöse Therapie der Episodischen Ataxie war wegen der seltenen Attacken nicht erforderlich.

In der näheren Verwandtschaft der Index-Patientin fand sich eine Tante väterlicherseits (II-1) mit gesicherten Anfällen; die klinischen Angaben waren aber nicht ausreichend, um ein Epilepsie-Syndrom zu diagnostizieren. Bei einem Onkel väterlicherseits (II-4) wurde die Verdachtsdiagnose epileptischer Anfälle gestellt, auch hier fehlten nähere Angaben. Vier Familienmitglieder, darunter der Bruder der Index-Patientin, leiden unter klassischer Migräne ohne Aura (I-2; II-5; II-8; III-6).

Diskussion

In der Familie unserer Patientin findet sich eine Koinzidenz paroxysmaler neurologischer Erkrankungen, die in der Literatur in Zusammenhang mit Mutationen im Calcium-Kanal-Gen CACNA1A gebracht wurden (6, 9, 12). Die Index-Patientin und ihr Vater leiden an unabhängigen Attacken von Episodischer Ataxie Typ 2, Migräne ohne Aura und fokaler Epilepsie, während sechs andere Familienmitglieder jeweils von einzelnen paroxysmalen Erkrankungen betroffen sind. Die Erkrankungen treten über drei Generationen hinweg auf. Nach unserer Kenntnis ist dies die erste Beschreibung einer Koinzidenz von Episodischer Ataxie Typ 2, idiopathischer fokaler Epilepsie und Migräne ohne Aura. Obwohl es sich bei dem gemeinsamen Auftreten der Erkrankungen um ein zufälliges Phänomen handeln könnte, vermuten wir, dass es sich bei den Störungsbildern um verschiedene Manifestationsformen eines vererbten Calcium (Kanal Defektes handelt. Unsere Ergebnisse stüt-

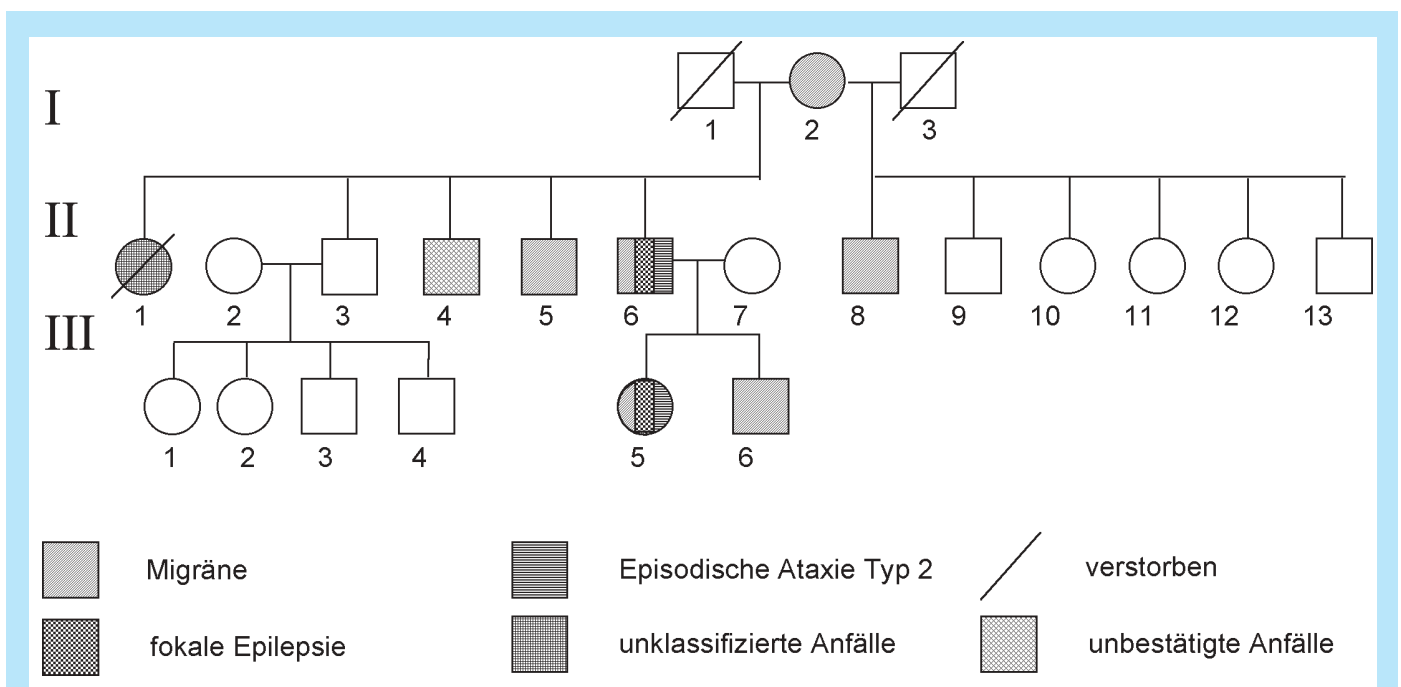


Abb. 1: Stammbaum der Familie mit fokaler Epilepsie, Episodischer Ataxie Typ 2 und Migräne

zen die Betrachtung paroxysmaler Erkrankungen als zwar klinisch unterscheidbare, aber pathophysiologisch durch gemeinsame molekularbiologische Mechanismen eng miteinander verbundene Störungsbilder (1, 4, 13, 15, 19). Der Mechanismus, durch den verschiedene Phänotypen durch den Defekt eines einzigen neuronalen P/Q-Calciumkanals verursacht werden, ist bisher nicht vollständig aufgeklärt (2, 16, 17). Von Bedeutung könnten neben der Mutation von CACNA1A weitere genetische Faktoren sowie Umgebungseinflüsse und hormonelle Wirkungen sein. Auf der Grundlage der wachsenden Erkenntnisse über Ionenkanaldefekte und durch sie verursachte Erkrankungen können zukünftig möglicherweise neue, gleichsam massgeschneiderte Medikamente für die Behandlung paroxysmaler Störungsbilder entwickelt werden.

Zusammenfassung

Episodische Ataxie Typ 2 (EA 2) ist eine autosomal dominante Erkrankung mit paroxysmalen Attacken von Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Schwindel, Kopfschmerz und Doppeltsehen. EA 2 wird verursacht durch Mutationen im Calcium(Kanal-Gen CACNA1A). Mutationen dieses Kanals führen beim Menschen zu EA 2, Familiärer Hemiplegischer Migräne, Spinozerebellärer Atrophie Typ 6 und einer Form der Absenzen-Epilepsie. Wir beschreiben eine Familie mit gemeinsamem Auftreten von EA 2, fokaler Epilepsie und Migräne; diese Konstellation von Ionenkanalerkrankungen wurde bisher nicht berichtet. Daten zu 30 Personen aus drei Generationen konnten erhoben werden. Wir stellen zur Diskussion, ob es sich bei den Erkrankungen um verschiedene Manifestationsformen eines vererbten Calcium-Kanal-Defektes handelt.

Schlüsselwörter:

Episodische Ataxie Typ 2, fokale Epilepsie, Migräne, Ionenkanalerkrankung, CACNA1A

Focal epilepsy, episodic ataxia type 2 and common migraine: different manifestations of an inherited calcium channel defect?

Summary

Episodic ataxia type 2 (EA 2) is an autosomal dominant disorder characterised by recurrent paroxysmal attacks of statokinetic ataxia, dysarthria, nystagmus, verti-

go, headache and diplopia. EA 2 is caused by mutations in a calcium channel gene (CACNA1A). Mutations of this channel can lead to EA 2, familial hemiplegic migraine, spinocerebellar atrophy type 6 and a form of absence epilepsy in man. We describe a family with the co-occurrence of EA 2, focal epilepsy and migraine; to the best of our knowledge, this constellation of channelopathies has not been reported so far. Information was obtained on 30 individuals over three generations. Although the association of EA 2, focal epilepsy and migraine may be coincidence, we hypothesise that the observed disorders are different manifestations of an inherited calcium channel defect.

Keywords

focal epilepsy, episodic ataxia type 2, migraine, channelopathy, CACNA1A

Literatur

1. Berkovic SF (2000) Paroxysmal movement disorders and epilepsy. Links across the channel. *Neurology*; 55:169-170
2. Celesia GC (2001) Disorders of membrane channels or channelopathies. *Clin Neurophysiol*; 112:2-18
3. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-99
4. Escayg A, De Waard M, Lee DD, Bichet D, Wolf P, Mayer T, Johnston J, Baloh R, Sander T, Meisler MH (2000) Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet* 66(5):1531-9
5. Fletcher CF, Frankel WN (1999) Ataxic mouse mutants and molecular mechanisms of absence epilepsy. *Hum Mol Gen* 8:1907-912
6. Gordon N (1998) Episodic ataxia and channelopathies. *Brain Dev* 20:9-13
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (1988) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 8 (suppl 7):19-28
8. Hirose S, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A (2000) Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels? A working hypothesis. *Epilepsy Research* 41:191-204
9. Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A, Ramesh V, Zuberi SM, Kullmann DM, Hanna MG (2001) Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. *Lancet* 358:801-7.
10. Kramer U, Lerman-Sagi T, Margalith D, Harel S (1997) A family with hemiplegic migraine and focal seizures. *Europ J Paediatr Neurol* 1(1):35-8
11. Lerche H, Mitrovic N, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F (2000) Ionenkanalerkrankungen - Krankheitsbilder. *Deutsches Ärzteblatt* 97(27):C1419-24

12. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ, Brimage PJ, Griffiths LR (1998) Familial typical migraine. Linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology* 50(May):1428-32
13. Singh R, Macdonnel RAL, Scheffer IE, Crossland KM, Berkovic SF (1999) Epilepsy and paroxysmal movement disorders in families: evidence for shared mechanisms. *Epileptic Disorders* 1(2):93-99
14. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P et al (1995) A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genet* 11:201-3
15. Swoboda KJ, Soong BW, McKenna, et al (2000) Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions: clinical and linkage studies. *Neurology* 55:224-230
16. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Sandkuijl LA, Frants RR, Ferrari MD (1998) Migraine, ataxia and epilepsy: a challenging spectrum of genetically determined calcium channelopathies. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Eur J Hum Genet* 6(4):297-307
17. Tournier-Lasserre E (1999) CACNA1A mutations: Hemiplegic migraine, episodic ataxia type 2, and the others. *Neurology* 53(July):3-4
18. Vahedi K, Denier C, Ducros A, Bousson V, Levy C, Chabriat H, Haguenu M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG (2000) CACNA1A gene de novo mutation causing hemiplegic migraine, coma, and cerebellar atrophy. *Neurology* 55(Oct):1040-1042
19. Zuberi SM, Eunson LH, Spuschus A, De Silva R, Tolmie J, Wood NW, McWilliam RC, Stephenson JPB, Kullmann DM, Hanna MG (1999) A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain* 122:817-25

Abkürzungen

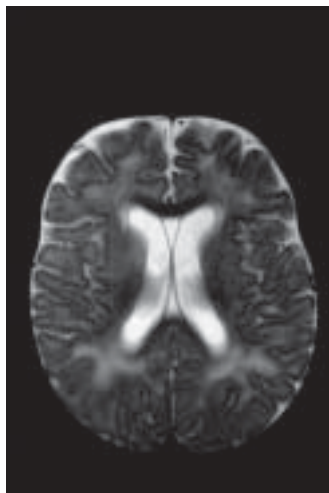
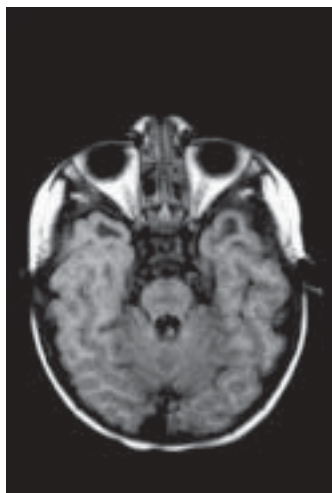
- EA 2 Episodische Ataxie Typ 2
FHM Familiäre Hemiplegische Migräne

Neuropädiatrie 1: 34-36 (2002)

Martin Holtmann
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Postfach 12 21 20
D-68072 Mannheim
martinholtmann@aol.com

Ungeklärte Leukodystrophien?

Information zum Forschungsschwerpunkt „Unklare Leukodystrophien“



Leukodystrophien - Einführung

Als Leukodystrophien werden eine Gruppe von angeborenen Krankheiten bezeichnet, bei denen Fehler im Aufbau oder der Erhaltung der weißen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks vorliegen. Diese Störungen werden auch als Leukoenzephalopathien oder Myelinationsstörungen bezeichnet. Leukodystrophien manifestieren sich meist während der frühen Kindheit und sind in der Regel mit schweren Entwicklungsstörungen verbunden. Die Kernspintomographie führt heute bei entwicklungsgestörten Kindern häufig zur Darstellung von Veränderungen der weißen Gehirns substanz. Etwa zwei Drittel der kernspintomographisch erfassten Leukodystrophien lassen sich definierten Krankheitsbildern zuordnen. Zu den bekannten, klassischen Leukodystrophien gehören der Morbus Pelizaeus-Merzbacher, lysosomale Erkrankungen wie die metachromatische Leukodystrophie und der Morbus Krabbe, mito-

chondriale Erkrankungen wie Defekte der Atmungskette und peroxisomale Erkrankungen wie die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie. Etwa ein Drittel der kernspintomographisch erfassten Leukodystrophien ist bisher nicht einer bekannten Krankheit zuzuordnen.

Arbeit und Ziele des Forschungsschwerpunktes

Vor zwei Jahren wurde der Forschungsschwerpunkt „Unklare Leukodystrophien“ gegründet. Die Gründung wurde von der Gesellschaft für Neuropädiatrie ausdrücklich befürwortet, da eine beträchtliche Anzahl von Patienten mit ungeklärten Leukodystrophien in neuropädiatrischen Zentren des deutschsprachigen Raumes betreut werden. Bei der Arbeit in diesem Schwerpunkt werden die klinischen, neuropädiatrischen, neuro-radiologischen, laborchemischen und molekulargenetischen Befunde von Patienten mit bislang ungeklärten leukodystrophieartigen Erkrankungen zusammengeführt und

gemeinsam mit Experten unterschiedlicher Fachdisziplinen ausgewertet. Ziel des Schwerpunktes ist es einerseits, in individuellen Krankheitsfällen Hilfestellung zu geben bei der Erkennung von zwar schon bekannten, aber schwierig zu diagnostizierenden Leukodystrophien. Andererseits sollen durch die Anlage einer Datensammlung und durch die vorläufige Klassifizierung ähnlicher Krankheitsbilder die Voraussetzungen geschaffen werden, unklare Leukodystrophien zum Gegenstand neuer Forschungsansätze werden zu lassen.

Stand des Forschungsschwerpunktes

Bisher wurden dem Forschungsschwerpunkt mehr als 150 Patienten aus zehn Neuropädiatrischen Zentren und zahlreichen Allgemeinen Krankenhäusern gemeldet. In mehr als 50 Fällen führte die Zusammenarbeit zu einer Diagnose. Unter den unklar gebliebenen Fällen ließen sich bereits einige

neue Krankheitsbilder erkennen, die jetzt zusammen mit den meldenden Einrichtungen wissenschaftlich bearbeitet werden.

Falls auch Sie Patienten mit bisher ungeklärten Leukodystrophien in den Forschungsschwerpunkt einbringen möchten, bitten wir Sie, den für das Projekt ausgearbeiteten Erhebungsbogen und die Einverständniserklärung auszufüllen und gemeinsam mit den Kernspintomographiebildern an uns zu senden. Der von Ihnen eingereichte Fall wird in der Regel innerhalb von sechs bis acht Wochen bearbeitet. Die Kernspintomographiebilder erhalten Sie anschließend zurück. Auf der Internetseite des Forschungsschwerpunktes, die über www.aps-med.de (Link: „LEUKONET UNKLAR“) abrufbar ist, finden Sie weitere Informationen sowie den Erhebungsbogen, die Einverständniserklärung und die Spielregeln der Zusammenarbeit. Ihre Mitarbeit wird den Fortschritt auf dem Gebiet der Leukodystrophien vorantreiben.

Koordinatoren des Forschungsschwerpunktes

Prof. Dr. Alfried Kohlschütter

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
Telefon: 040-42803-3729
Telefax: 040-42803-5137
Email: kohlschütter@uke.uni-hamburg.de

Prof. Dr. Jutta Gärtner

Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum
Heinrich Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Telefon: 0211-81-17687
Telefax: 0211-81-18757
Email: gaertnj@uni-duesseldorf.de

Mitarbeiter des Forschungsschwerpunktes

PD Dr. Volkher Engelbrecht, Institut für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
Dr. Eva Neumaier-Probst, Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Hamburg
Dr. Natalie Preuß, Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Düsseldorf
Dr. Wanja Weisz, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg

Personalia

Im Rahmen der 28. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Freiburg, 4.-7.4.2002 wurde der Peter-Emil-Becker-Preis 2002 an Herrn **Dr. Jean Aicardi**, Paris in Anerkennung seiner herausragenden Verdienste um das gesamte Gebiet der Neuropädiatrie und in besonderer Würdigung seiner wissenschaftlichen Beiträge verliehen.

Im Rahmen der 28. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Freiburg, 4.-7.4.2002 wurde der Wissenschaftspreis/Desitin-Jungforscherpreis 2001 an Herrn **Dr. Stefan Kölker**, Abteilung Kinderheilkunde I mit Schwerpunkt Allgemeine Pädiatrie und Stoffwechsel, Universitäts-Kinderklinik Heidelberg, für seine Arbeit „Glutarazidurie Typ I: Basismechanismen und modulierende Faktoren des neuronalen Zellunterganges“ verliehen.

Im Rahmen der 97. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin in Freiburg wurde der Adalbert-Czerny-Preis an Frau **Priv.**

Doz. Dr. Angela Hübner, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde der TU Dresden, für ihre Arbeit „Molekulargenetik von Syndromen mit Adrenokortikotropin-Resistenz“ verliehen.

Prof. Dr. Jutta Gärtner, Zentrum für Kinderheilkunde, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, hat einen Ruf auf die C4-Professur für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie an der Georg-August-Universität Göttingen erhalten.



Priv. Doz. Dr. Ertan Matyatepek, Leiter der Sektion Metabolische und Endokrinologische Erkrankungen, Univ.-Kinderklinik Heidelberg, hat einen Ruf auf die C4-Professur für Allgemeine Pädiatrie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erhalten.

Neu:

Milupa PKU 2-mix - phenylalaninfreie Aminosäurenmischung mit Mikronährstoffen und Energie - speziell für Klein- und Schulkinder mit PKU

Friedrichsdorf, 13. Februar 2002 - Ab sofort gibt es von dem Säuglingsnahrungshersteller und Stoffwechselexperten Milupa GmbH & Co. KG, Friedrichsdorf, eine neue phenylalaninfreie Aminosäurenmischung, das Milupa PKU 2-mix.

Milupa PKU 2-mix wurde auf der Basis der aktuell gültigen Ernährungsempfehlungen für Gesunde (DACH 2000*, NRC 1997-2001*) und Behandlungsempfehlungen für PKU-Patienten (APS 1997*) entwickelt.

Anders als bisherige Aminosäurenmischungen ist Milupa PKU 2-mix speziell auf die Bedürfnisse von Klein- und Schulkindern im Alter von 1-8 Jahren mit PKU ausgerichtet und enthält zusätzliche Energie in Form von Fetten und Kohlenhydraten. Als erstes Protein-supplement bietet es in Anlehnung an die Ernährung gesunder Kinder Hauptnährstoffe und Calcium in vergleichbaren Mengen wie in Kuhmilch. Es schmeckt angenehm neutral und ist frei von künstlichen Aromen, Farb- und Süßstoffen. Milupa PKU 2-mix kann seit Mitte September 2001 vom Arzt verordnet werden.

Weitere Informationen gibt es in der neuen Milupa Broschüre „PKU 2-mix ... der Start in eine neue Generation von PKU-Produkten“. Sie enthält Informationen zur Entwicklung und Zusammensetzung der neuen Nahrung, vielfältige Tipps für die Anwendung sowie eine heraustrennbare Über-

sicht mit den wichtigsten Tabellen für die Zubereitung von Milupa PKU 2-mix.

Die Broschüre kann unter dem Service-Telefon: 06172/99-1187 oder über E-Mail: spezial@milupa.de angefordert werden.

Weitere Informationen erhalten Sie bei: Milupa GmbH & Co. KG Abteilung Spezialnahrung/ Metabolics, Bahnstraße 14-30 61381 Friedrichsdorf
Telefon: 06172-99-1187 oder via E-Mail: spezial@milupa.de

* D-A-CH = Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 1. Auflage 2000
Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung
Schweizerische Vereinigung für Ernährung
NRC = National Research Council: Dietary Reference Intakes, National Academy Press, 1997-2001
APS = Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen, 1997



Industrie

NeuroNews

Schnelle Information via elektronische Medien nimmt auch in der Medizin einen immer größeren Stellenwert ein. Mit NeuroNews steht jetzt ein neuer Email-Informationsdienst für Neurologie und Psychiatrie zur Verfügung.

NeuroNews wird individuell für die Abonnenten gestaltet, denn diese bestimmen selbst die fachlichen Themengebiete, zu denen sie einmal wöchentlich kostenlos informiert zu werden wünschen.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, sich Informatio-

nen zur Gesundheitspolitik, zu wirtschaftlichen und kulturellen Themen zusammenstellen zu lassen. Ein elektronisches Anmeldeformular-Formular ist im Internet unter www.neuronews.de hinterlegt - selbstverständlich kann man sich jederzeit per Mausclick einfach wieder abmelden.

NeuroNews wird herausgegeben vom Medizin Medienverlag, München und unterstützt von der Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg (www.desitin.de) www.neuronews.de

Neueinführung:

Timox 60 mg / ml Suspension (Oxcarbazepin) zum 01. März 2002

Die Desitin Arzneimittel GmbH hat ihre Timox- Palette erweitert. Ab dem 01.03.2002 steht Timox 60 mg / ml Suspension zur Verfügung. Diese neue Darreichungsform ist als N1 Packung (250 ml, PZN 2038834) erhältlich. Jeder Packung liegt eine Dosierspritze bei, die eine einfache und exakte Applikation ermöglicht. Die Suspension ist mit Timox-Filmtabletten 1 : 1 austauschbar und stellt eine Therapieoption für Kinder und Patienten mit Schluckbeschwerden oder Ernährungssonde dar.



Desitin Arzneimittel GmbH,
Hamburg, www.desitin.de

Neuer Unterrichtssatz für Schulen

Aufklärung über Epilepsie fängt bei Kindern an

Berlin - Epilepsie gehört heute zu den gut behandelbaren Krankheiten und dürfte für Betroffene kein Stigma mehr sein. Mehr Information über die Erkrankung könnte die Lebensqualität der Betroffenen deutlich verbessern und die soziale Integration erleichtern. Dies sind die Ziele des „TAGES DER EPILEPSIE“, der seit 1996 bundesweit an jedem 5. Oktober stattfindet. Am heutigen Aktionstag wurde in Berlin ein neuer Unterrichtssatz zum Buch „Bei Tim wird alles anders“ des am Epilepsie Zentrum Berlin-Brandenburg tätigen Psychologen Gerd Heinen zum Thema Epilepsie für die Arbeit an Schulen vorgestellt. Das Unternehmen Sanofi-Synthelabo GmbH stellt 1000 Unterrichtssätze interessierten Schulen kostenlos zur Verfügung.

Die überwiegende Mehrzahl der rund 200.000 Kinder und 300.000 Erwachsenen, die in Deutschland an Epilepsie erkrankt sind, haben dank moderner Behandlungsstrategien gute Chancen, ein normales,

unbelastetes Leben zu führen.

Die soziale Situation der Betroffenen wird hingegen vielfach immer noch durch Ablehnung, Verständnislosigkeit und Ausgrenzung geprägt. Viele leiden daher oftmals stärker an den Reaktionen ihres Umfelds als an den eigentlichen Symptomen der Erkrankung - ein sozialer Rückzug ist damit programmiert. Hauptziel des „TAGES DER EPILEPSIE“, der traditionell am 5. Oktober begangen wird, ist es alte Vorurteile, Menschen mit Epilepsie wären stigmatisiert oder gar geistig behindert, zu korrigieren. Die Frage des diesjährigen Mottos: „Epilepsie - was kann ich tun?“ soll besonders auch Kindern beantwortet werden, denn häufig tritt eine Epilepsie erstmals im Kindesalter auf.

Neu entwickelt wurde deshalb von den Autoren Gerd Heinen und Michael Fink in Zusammenarbeit mit der Deutschen Epilepsievereinigung und den Epilepsie Zentrum Berlin Brandenburg ein Unterrichtssatz für Schulen, beste-

hend aus Arbeitsblättern und dem Buch „Bei Tim wird alles anders“. Sie soll Lehrern helfen, bei Kindern in Einzel- und Gruppenarbeiten Verständnis für die Krankheit und die Probleme der Betroffenen zu wecken und der andauernden Stigmatisierung entgegenzuwirken.

1000 dieser Unterrichtssätze werden von dem in Berlin ansässigen Unternehmen Sanofi-Synthelabo GmbH den Schulen kostenlos zur Verfügung gestellt. Bei der zentralen Veranstaltung und Pressekonferenz zum „TAG DER EPILEPSIE“ in Berlin unter der Schirmherrschaft von Professor Dr. Rita Süßmuth überreichten der Autor Gerd Heinen und Dr. G. Decker, Mitglied der Geschäftsführung der Sanofi-Synthelabo GmbH, an den Stellvertreter der Kultusministerkonferenz, Landesschulrat H.-J. Pokall, symbolisch den Unterrichtssatz. Schulen können die Unterrichtssätze mit Schulstempel gratis anfordern bei: Sanofi-Synthelabo GmbH Berlin, Stichwort: ZNS / Epilepsie, Potsdamer Straße 8 10785 Berlin, www.sanofi-synthelabo.de

Thema des Buches und der Arbeitsblätter, die Bezug zu den einzelnen Buchkapiteln nehmen, sind die „traurigen, komischen, schönen und lustigen Dinge“, die der 9-jährige Tim erlebt, nachdem er mit seinen Eltern nach Berlin zog und die Krankheit ausgebrochen war.

Ein Unterkapitel verdeutlicht, dass Epilepsie keinesfalls eine seltene Krankheit ist, sondern ebenso häufig ist wie beispielsweise Zuckerkrankheit oder Gelenkrheuma: Bis zu ein Prozent aller Menschen erkranken an Epilepsie, fünf Prozent haben mindestens einmal im Leben einen epileptischen Anfall.

Als positive Identifikationsfigur, die anderen Kindern hilft, bestimmte Aufgaben zu lösen, wird dem Vorurteil entgegengetreten, Menschen mit Epilepsie wären geistig behindert. Zu epileptischen Anfällen kommt es durch Störungen im

Zusammenwirken der rund 20 Milliarden Nervenzellen des menschlichen Gehirns. Sie können die Folge einer Vorschädigung - etwa durch Sauerstoffmangel bei der Geburt, einer Hirnblutung, einer Stoffwechselstörung im Gehirn oder einer Verletzung sein. Oder ganz ohne nachweisbare Ursache auftreten.

Die Erscheinungsformen reichen vom großen Krampfanfall bis zur einfachen, kaum merkbaren „Bewußtseinspause“ (Absence). Stress, auch unregelmäßiger Schlaf, kann unter anderem solche Anfälle auslösen.

Tim hat die für Beobachter erschreckenden und irritierenden großen Anfälle, die mit einer Bewusstlosigkeit einhergehen. In sieben Arbeitsblättern lernen die Kinder, sich auch damit auseinanderzusetzen. In dem Kapitel „Haufenweise komische Gefühle!“ spricht Tim über Vorboten (Auren) wie Zucken, Pochen, Kribbeln in verschiedenen Körperteilen, die auch andere Kinder kennen und erleben - jedoch nicht im Zusammenhang mit der Krankheit.

Die modernen Behandlungsmethoden werden im Unterkapitel „Dank Tabletti alles Paletti“ erörtert. Nach wie vor ist die medikamentöse Therapie der Hauptpfeiler der Behandlung von Epilepsie-Patienten. 50 bis 60 Prozent der Patienten können damit rechnen, mit einer medikamentösen Behandlung völlig anfallsfrei zu werden.

Bei Tim geht die Geschichte gut aus. Nach einer zweijährigen Anfallsfreiheit überlegt Tims Ärztin, ob die Medikamente sogar abgesetzt werden können.

Der medizinische Erfolg ist ein erster wichtiger Therapie-schritt. Ebenso eine große Rolle spielt das soziale Umfeld. Kinder, die künftig mit dem Unterrichtssatz „Bei Tim wird alles anders“ arbeiten, werden dafür sorgen, dass an Epilepsie erkrankte Mitmenschen nicht ausgegrenzt werden und somit ein weitgehend normales Leben führen können.

Topamax:

Überzeugende Wirksamkeit auch in der Monotherapie

Das Antikonvulsivum Topiram (Topamax) ist jetzt auch zur Monotherapie bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie oder zur Umstellung auf eine Monotherapie zugelassen. Damit ist Topiram das Einzige der neueren Antikonvulsiva, das unabhängig vom Anfallstyp für die Behandlung auch bei Kindern ab 2 Jahren zugelassen ist.

Topiram unterscheidet sich gegenüber den bekannten Antikonvulsiva dahingehend, dass es die Mehrzahl der bisher dokumentierten anfallslimitierenden Mechanismen positiv beeinflusst. Dieses dürfte auch mit der Grund für die hohe Wirksamkeit und das breite Wirkspektrum von Topiram sein. Beim frühen Einsatz von Topiram in der Behandlung von Epilepsien zeigt sich zudem eine sehr gute Verträglichkeit. Dieses dokumentieren auch Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten, dreiarmligen Monotherapiestudie, die auf dem Jahreskongress der American Epilepsy Society in Philadelphia (AES) im Dezember 2001 vorgestellt wurde. In dieser Studie wurde erstmals ein neues Antikonvulsivum gegen das vom behandelnden Arzt bevorzugt genutzte, konventionelle Antiepileptikum (Carbamazepin oder Valproat) geprüft, und zwar ohne dass irgendeine Anfallsart oder ein Epilepsiesyndrom im Studienprotokoll ausgeschlossen wur-

de. Besonders interessant sind auch die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der 119 in diese Studie eingeschlossenen Kinder (19% der gesamten Studienpopulation). Mit einer Anfallsfreiheitsrate von 63% im Verlauf von 6 Monaten hatte Topiram einen höheren Anteil anfallsfreier Patienten als Carbamazepin (39%) bzw. Valproat (53%).

Neben der hohen Wirksamkeit ergab sich für Topiram in dieser Monotherapiestudie ein günstiges Verträglichkeitsprofil; lediglich Kopfschmerzen, Appetitminderung und Müdigkeit kamen bei den mit Topiram behandelten Kindern in einer Häufigkeit von mehr als 10% vor. Die aus der Kombinationstherapie bekannten kognitiven Nebenwirkungen traten unter Topiram nicht signifikant häufiger als bei den konventionellen Antikonvulsiva auf.

Erstmals steht nun mit Topiram ein neueres Antikonvulsivum mit breitem Wirkspektrum und hoher Wirksamkeit zur Monotherapie bei Kindern ab 2 Jahren zur Verfügung. Damit erweitern sich die Behandlungsoptionen für die Therapie kindlicher Epilepsien mit verordnungsfähigen Antiepileptika erheblich und öffnen so den Weg zu einer individuelleren Epilepsitherapie.

Quelle: Epilepsia; 42 (Suppl 7): 57 (Abs 1.179) 2001 JANSSEN-CILAG GmbH Neuss, www.janssen-cilag.de

Neu von Novartis:

Trileptal® 60 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Oxcarbazepin)

Trileptal® ist als Antiepileptikum überzeugend wirksam, gut verträglich und einfach anzuwenden. Trileptal® wird zur Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundär generalisierten, tonisch-klonischen Anfällen als Monotherapie oder Kombinationstherapie bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter eingesetzt.

Sicherheitsdaten liegen für Kinder ab 2 Jahren vor.

Anfang März bringt Novartis Pharma die Trileptal® 60 mg/ml Suspension zum Einnehmen in den Handel. Trileptal® 60 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Inhalt 250 ml) ist eine wichtige Ergänzung der bereits seit zwei Jahren verfügbaren Trileptal®-Filmtabletten (150 mg / 300 mg / 600 mg).

Die individuelle Dosierbarkeit und die leichte Einnahme mittels Applikationspritze können für Kinder und ältere Patienten mit Schluckbeschwerden besondere Vorteile der fruchtig schmeckenden Suspension sein.

Trileptal®-Suspension zum Einnehmen ist darüber hinaus

- gluten- und lactosefrei
- zuckerfrei (enthält Saccharin-Natrium und Sorbitol)
- bioäquivalent mit den Filmtabletten, also 1:1 austauschbar

Ausführliche Informationen zum Thema Epilepsie und Oxcarbazepin finden Sie auf unserer Homepage www.epilepsie-forum.de. Besuchen Sie unsere Portale für Fachkreise, Patienten und Angehörige.



Wenn Sie an einem regelmäßigen Bezug der Zeitschrift **Neuropädiatrie in Klinik und Praxis** interessiert sind, dann bedienen Sie sich der diesem Heft beiliegenden Bestellkarte oder rufen uns einfach an.

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

Kongresse

2.- 6.4.2002

Venedig, Italien

3rd World Congress on Neurological Rehabilitation

Auskunft:
Aristea, Via Lima 41,
00198 Rom, Italien,
Tel. 0039/84498364, email:
neuroreab2002@aristea.com,
Internet: www.aristea.com/neuro-
reab2002-02-20

5.- 7.4.2002

Freiburg/Breisgau

28. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Auskunft:
Intercongress GmbH,
Rene-Schickele-Str. 12,
79117 Freiburg i. Br.,
Tel 0761/6969914, email:
intercongress.freiburg@t-online.de

7.- 11.4.2002

6th Eilat Conference on New Antiepileptic Drug (Eilat VI)

Auskunft:
Secretariat, 6th Eilat Conference on
New
Antiepileptic Drug, P.O. Box 29041,
Tel Aviv 61290, Israel,
Tel. 00972/3/5175150,
email: eilatvi@targetconf.com,
Internet: www.eilatvi.co.il

13.- 20.4.2002

Denver, USA

54th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting

Auskunft:
AAN Member Services, 1080 Montreal
Avenue,
St. Paul, MN 55116-2325, USA, Tel.
001/651/6951940,
email: memberservice@aan.com,
Internet: www.aan.com

20.4.2002

Zürich, Schweiz

Neues in der Epileptologie

Auskunft:
Sekretariat der Medizinischen
Direktion,
Frau Leonie Müller, Schweizerisches
Epilepsie-Zentrum, Bleulerstr. 60,
8008 Zürich,
Schweiz, Tel. 0041/1/3876302, email:
leonie.mueller@swissep.ch,
Internet: www.swissep.ch

2.- 4.5.2002

Aarau, Schweiz

Gemeinsame Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (SGKN) mit der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE).

Auskunft:
IMK Institut für Medizin und
Kommunikation AG, Münsterberg 1,
4001 Basel, Schweiz,
Tel. 0041/61/2713551,
email: juerg.luetscg@unibas.ch

3.- 5.5.2002

Augsburg

51. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Auskunft:
Frau Anne Kotulla, Kinderklinik
Augsburg, el. 0821/4003431,
email: 2kk@klinikum-augsburg.de

9.- 12.5.2002

Düsseldorf

42. Jahrestagung der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Auskunft:
CTW-Congress Organisation Thomas
Wiese, Grofflerstr. 30, 12161 Berlin,
Tel. 030/85996214,
email: liga@ctw-congress.de,
Internet: www.czw-congress.de

16.- 19.5.2002

Painesville, Ohio, USA

Pediatric Epilepsy: Comprehensive Review & Practical Exercises

Auskunft:
Laura Tripeti, CME Coordinator,
Department of Neurology/590-908,
The Cleveland Clinic
Foundation 9500 Euclid Avenue,
Cleveland, OH 44195, USA,
Tel. 001/216/4445178,
email: tripepl@ccf.org, Internet:
www.clevelandclinic.org/neurology

30.5.- 1.6.2002

Oberhausen

V. Symposium on Headache in Children & Adolescents

Auskunft:
Dr. R. Pothmann, Sozialpädiatrisches

Zentrum, Evangelisches KH,
Virchowstr. 20, D- 46047
Oberhausen, Tel. 0208/8814111,
email: svfrankenberg@hotmail.com,
Internet: www.pr-kongresse.de/
headache

6.- 9.6.2002

Titisee

8. Arbeitstagung des Deutschösterreichisch-Schweizer Arbeitskreises (DACH-AK) Epilepsie

Auskunft:
Dr. H. Schneble, Leitender Arzt,
Epilepsiezentrum Kehl-Kork, Klinik für
Kinder und Jugendliche, Postfach
1860, 77694 Kehl-Kork,
Tel. 07851/84230, email:
hschneble@epilepsiezentrum.de

8.- 11.6.2002

Hannover

International Conference: Basic and Therapeutic Aspects of Botulinum and Tetanus Toxin.

Auskunft:
Internet: www.toxins2002.org

9.6.2002

Bremen

29. Kinderverhaltenstherapie

Auskunft:
Frau Todisco, Tel. 0421/2187075

22.-26.6.2002

Berlin

12th Meeting of the European Neurological Society (ENS)

Auskunft:
ENS 2002, AKM Congress Service,
Clarastr. 57, P.O.Box, 4005 Basel,
Schweiz, Tel. 0041/61/6867711,
email: info@akm.ch,
Internet: www.ensinfo.com

27.- 29.6.2002

Mainz

28. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Auskunft:
Frau H. Baltés, Univ.-Kinderklinik
Mainz,
Tel. 0621/4106137, Email:
baltés@kinder.klinik.uni-mainz.de

7.- 12.7.2002

Vancouver, Kanada

10th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD)

Auskunft:
Congress Secretariat, Venue West
Conference Services Ltd., Suite
645,375 Water
Street, Vancouver, British Columbia,
Canada, V6B 5C6,
Tel. 001/604/5815226,
email: congress@venuewest.com

25.- 30.08.2002

Brixen/Südtirol

30. Internationaler und interdisziplinärer Herbst-Seminar-Kongress für Sozialpädiatrie

Auskunft:
Sabine Mayer, Deutsche Akademie für
Entwicklungs-Rehabilitation e.V.,
Heighofstr. 63, 81377 München,
Tel. 089 / 71009 239

19.- 21.09.2002

Leipzig

98. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Auskunft:
Hansisches Verlagskontor Lübeck,
Mengstr. 16, D- 23552 Lübeck,
Tel. 0451/7031 252, Fax: 0451/
7031 231, Internet: www.dgkj.de

26.- 28.9.2002

Mannheim/Heidelberg

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Auskunft:
Dr. Buggle, Universität Heidelberg, Im
Neuenheimer Feld 400, 69120
Heidelberg,
Internet: www.med.uni-heidelberg.de/
neuro und www.dgn2002.de

Hinweise für die Autoren

I. Allgemeines

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

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

Den Autoren stehen 25 Sonderdrucke ihrer Arbeiten kostenfrei zur Verfügung.

II. Redaktionsanschrift

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

Herrn Prof. Dr. Fuat Aksu
Vestische Kinderklinik Datteln
Postfach 1351, D- 45704 Datteln
Email: neuropaediatrie@schmidt-roemhild.de

III. Gestaltung der Manuskripte

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie der folgenden Gliederung entsprechen:

Titelblatt: Titel des Manuskriptes, Namen der Autoren (mit Initialen der Vornamen), Klinik/Institutsangaben und ggf. Danksagungen.

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

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

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

IV. Texterstellung

Der gesamte Text, einschl. Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist auf DIN-A4-Papier, einseitig geschrieben, 1- oder 2-zeilig mit maximal 30 Zeilen je Seite, einzureichen. Der linke Rand soll 3 cm betragen. Die im Text zitierten Arbeiten sind nach dem jeweils ersten Autorennamen alphabetisch anzuordnen und arabisch durchzunummerieren. Im Text sind nur die Zitatnummern in Klammern zu verwenden.

Beispiele für das Zitieren:

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

Buchbeiträge:

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

V. Manuskripte auf Diskette und/oder CD

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

Pixelorientierte Abbildungen sind mit folgenden Auflösungen zu speichern: Graustufenbilder: 150 dpi, Farbbilder: 300 dpi, Strich: 1000 dpi.

Vorschau für das Heft 2

● Wissenschaftspreis 2002 / Desitin-Jungforscherpreis

Dr. Stefan Kölker, Heidelberg

Glutarazidurie Typ I: Basismechanismen und modulierende Faktoren des neuronalen Zellunterganges

● Originalien / Übersichten

Priv. Doz. Dr. Ertan Mayatepek, Heidelberg

Allgemeine klinische und paraklinische Hinweise auf angeborene Stoffwechselstörungen

Dr. Viola Prietsch et al., Heidelberg

Diagnostik und Therapie angeborener Stoffwechselstörungen

Dr. Petra Bittigau und Priv. Doz. Dr. Hrissanthi Ikonomidou, Berlin

Antikonvulsiva und Neurotoxizität

● Anzeigeschluss: 1. Juni 2002