

**Diplomarbeit**

**Medikamentöse Behandlung der Epilepsie bei  
Minderjährigen**

eingereicht von

**Stefan Strobl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard BEUBLER**

und

**Univ.-Ass. Mag.rer.nat. PhD. Julia KARGL**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 13. 01. 2020*

*Stefan Strobl, eh*

## Danksagungen

Das Erstellen meiner Diplomarbeit war ein interessanter Schlusspunkt meiner Ausbildung an der Medizinischen Universität Graz. Herzlich bedanke ich mich bei allen Menschen, die mich während meiner gesamten Studienzeit und besonders bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Univ. Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. phil Eckhard Beubler für die Möglichkeit der Erstellung dieser Diplomarbeit, seine außerordentlich professionelle, freundliche und immer kompetente Betreuung. Ein großer Dank gilt auch meiner Zweitbetreuerin Univ.-Ass. Mag. rer. nat. Julia Kargl.

Auch bei meiner Familie bedanke ich mich sehr herzlich für die Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit und den Rückhalt, den ich bei Herausforderungen im Rahmen des Studiums jederzeit von meiner Familie erhalten habe. Auch bei meiner Studienkollegin Priska Neubauer bedanke ich mich sehr, da sie mir Literatur zur Verfügung gestellt hat und mir fachliches Feedback zu meiner Diplomarbeit gab.

# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Bei den Epilepsien handelt es sich um eine häufig auftretende heterogene Gruppe neurologischer Krankheiten, die sich in unterschiedlichen Symptomen und zeitlichen Abläufen äußern kann. Mögliche Ursachen dieser erhöhten Krampffneigung sind entweder genetischer Natur oder werden durch andere Erkrankungen beziehungsweise Verletzungen hervorgerufen. Besonders häufig treten Epilepsieformen bei Minderjährigen auf, bei diesen Patienten besteht auch die besondere Gefahr von chronischen Hirnschäden und Entwicklungsverzögerungen. Um diesen Folgen entgegenzuwirken ist die angemessene Behandlung epileptischer Erkrankungen von größter Bedeutung.

## Methode:

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen Überblick über die Charakteristika der Epilepsie bei Minderjährigen herzustellen sowie Besonderheiten in der Behandlung solcher Fälle aufzuzeigen. Als Methode dafür wurde eine Literaturrecherche gewählt. Als Quellen dienten medizinische Fachbücher aus den Gebieten Pathophysiologie, Pharmakologie, Neurologie und Pädiatrie, aktuelle Leitlinien, Internetquellen sowie aktuelle klinische Studien und Reviews.

## Ergebnisse:

Die wichtigste Erkenntnis in der Epilepsiebehandlung ist die Feststellung, dass eine auf das Individuum angepasste Therapie nötig ist. Eine Vielzahl von Faktoren nimmt Einfluss auf die Therapiewahl, darunter fallen Alter und Geschlecht der Patienten, die vorliegende Epilepsieform sowie das individuelle Auftreten von Nebenwirkungen. Eine große Rolle in der Zukunft der juvenilen Epilepsiebehandlung kommt der fortlaufenden pharmakologischen Forschung zu. Als Folge dieser Forschungen werden neue Wirkstoffe entwickelt, die entweder bei speziellen Erkrankungsformen Wirkung zeigen oder weniger Nebenwirkungen aufweisen. Dadurch bietet sich die Möglichkeit, alte, mit schweren Nebenwirkungen verbundenen Therapieformen nicht mehr als First-Line-Therapie einsetzen zu müssen. Ein zusätzlicher Fokus liegt im Bereich der nicht medikamentösen Behandlungsmethoden.

# **Abstract**

## **Background:**

Epilepsies are a frequently occurring heterogeneous group of neurological diseases that manifest themselves in different symptoms and temporal sequences. The possible causes of this increased tendency to convulse are either genetic or are caused by other diseases or injuries. Epilepsy forms occur particularly frequently in minors, and there is also a particular risk of chronic brain damage and developmental delays in these patients. In order to counteract these consequences, the appropriate treatment of epileptic diseases is of utmost importance.

## **Method:**

The aim of this diploma thesis is to provide an overview of the characteristics of epilepsy in minors as well as to point out particularities in the treatment of such cases. A literature search was chosen as the method. The sources were medical books from the fields of pathophysiology, pharmacology, neurology and pediatrics, current guidelines, internet sources as well as current clinical studies and reviews.

## **Results:**

The most significant finding in the treatment of epilepsy is that a therapy adapted to the individual is necessary. A large number of factors influence the choice of therapy, including the age and sex of the patients, the type of epilepsy and the individual occurrence of side effects. Ongoing pharmacological research plays a major role in the future of juvenile epilepsy treatment. As a result of this research, new active substances are being developed that are either effective in specific forms of the disease or have fewer side effects. This offers the possibility of no longer having to use old forms of therapy associated with severe side effects as first-line therapy. An additional focus is on non-drug methods of treatment.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Glossar und Abkürzungen .....	vi
Abbildungsverzeichnis .....	vii
1 Einleitung .....	8
1.1 Definition .....	8
1.2 Ätiologie .....	8
1.3 Pathophysiologie .....	10
1.4 Epidemiologie .....	12
1.5 Klassifikation der juvenilen Epilepsien .....	13
1.6 Diagnostik .....	16
2 Material und Methoden .....	19
3 Besonderheiten der pädiatrischen Pharmakotherapie .....	20
3.1 Pharmakodynamik .....	20
3.2 Pharmakodynamik .....	22
3.3 Off-Label-Use von Medikamenten .....	22
4 Pharmakologische Therapie der juvenilen Epilepsie .....	24
4.1 Grundlagen .....	24
4.2 Wirkstoffe zur Dauertherapie .....	26
4.2.1 Natrium-Kanal-Blocker .....	26
4.2.2 GABAerge Inhibition .....	34
4.2.3 Glutamatrezeptorblocker .....	40
4.2.4 Kalziumkanalblocker .....	41
4.2.5 Andere Wirkmechanismen .....	44
5 Therapie des Status epilepticus .....	47
5.1 Grundlagen .....	47
5.2 Therapieschema .....	49
5.3 Wirkstoffe zur Akuttherapie .....	51
5.3.1 Benzodiazepine .....	51
5.3.2 Barbiturate .....	52
5.3.3 Propofol .....	53
6 Ergänzende Therapiemöglichkeiten .....	55
6.1 Epilepsiechirurgie .....	55
6.2 Ketogene Diät .....	56
6.3 Vagusnervstimulation .....	57
6.4 Cannabinoide .....	59
7 Diskussion .....	60
8 Literaturverzeichnis .....	62

## Glossar und Abkürzungen

Abb.:	Abbildung
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BNS-Anfälle:	Blick-Nick-Salaam-Anfälle
Ca <sup>2+</sup> :	Kalzium
Cl <sup>-</sup> :	Chlorid
CYP:	Cytochrom P450
EEG:	Elektroenzephalogramm
EKG:	Elektrokardiographie
EMA:	European Medicines Agency
GABA:	γ-Aminobuttersäure
ILAE:	International League Against Epilepsy
K <sup>+</sup> :	Kalium
Mg <sup>2+</sup> :	Magnesium
MRT:	Magnetresonanztomografie
Na <sup>+</sup> :	Natrium
PRIS:	Propofolinfusionssyndrom
THC:	Tetrahydrocannabinol
ZNS:	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Epilepsie auslösende pathophysiologische Vorgänge (13) .....	S. 11
Abb. 2: Frequenzmuster des EEG (23) .....	S. 18
Abb. 3: Verschiedene Angriffspunkte der Antiepileptika (48) .....	S. 26
Abb. 4: Strukturformel von Carbamazepin (51) .....	S. 27
Abb. 5: Strukturformel von Oxcarbazepin (54) .....	S. 28
Abb. 6: Strukturformel von Lamotrigin (56).....	S. 29
Abb. 7: Strukturformel von Phenytoin (59).....	S. 31
Abb. 8: Strukturformel von Topiramamat (61) .....	S. 32
Abb. 9: Strukturformel von Rufinamid (65) .....	S. 33
Abb. 10: Strukturformel von Valproinsäure (67) .....	S. 34
Abb. 11: Strukturformel von Phenobarbital (71) .....	S. 36
Abb. 12: Strukturformel von Vigabatrin (73) .....	S. 37
Abb. 13: Strukturformel von Clobazam (77) .....	S. 38
Abb. 14: Strukturformel von Stiripentol (81).....	S. 39
Abb. 15: Strukturformel von Felbamat (82) .....	S. 40
Abb. 16: Strukturformel von Ethosuximid (85) .....	S. 42
Abb. 17: Strukturformel von Gabapentin (86).....	S. 43
Abb. 18: Strukturformel von Levetiracetam (89) .....	S. 44
Abb. 19: Strukturformel von Sultiam (92) .....	S. 45
Abb. 20: Strukturformeln von Lorazepam (99), Diazepam (100) und Midazolam (101).....	S. 50
Abb. 21: Strukturformeln von Thiopental (103) und Pentobarbital (104) .....	S. 52
Abb. 22: Strukturformel von Propofol (106) .....	S. 53

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition

Der epileptische Anfall entsteht durch eine wiederkehrende pathologische Funktionsstörung zerebraler Nervenzellen, die durch eine exzessive neuronale Entladung infolge eines Ungleichgewichts aufgrund entweder gesteigerter Erregbarkeit oder mangelnder hemmender Faktoren zustande kommt. Durch die hervorgerufene Störung des physiologischen Ablaufes der De- und Repolarisation entsteht der epileptische Anfall, der vereinfacht als klinisch sichtbare Manifestation der neuronalen Vorgänge zu betrachten ist. (1, 2)

Die Klinik der Ausfälle variiert je nach Ort und Ausprägung der Anfälle, ist aber jeweils für den einzelnen Patienten typisch. Als klinische Formen sind Sekunden bis Minuten dauernde motorische, sensible/sensorische, vegetative und/oder psychische Symptome wie beispielsweise Aussetzer (Absencen) oder klonische Zuckungen der Muskulatur mit oder ohne Bewusstseinsverlust möglich. (3) Davon zu unterscheiden sind sogenannte Gelegenheitsanfälle, die durch extreme pathologische Bedingungen wie zum Beispiel Sauerstoffmangel oder starke Hypoglykämie hervorgerufen werden. (4)

Für lange Zeit war die Definition einer Epilepsie mindestens zwei Anfälle im Abstand von mehr als 24 Stunden, wobei zwei im Abstand von weniger als 24 Stunden aufgetretene Anfälle als einzelner Anfall gezählt wurden. Im Jahr 2015 wurde durch die International League Against Epilepsy (ILAE) diese Definition um zwei Punkte erweitert. Einerseits kann die Diagnose einer Epilepsie gestellt werden, wenn die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Anfalls innerhalb der nächsten 10 Jahre mehr als 60% beträgt oder wenn ein spezifisches Epilepsiesyndrom diagnostiziert wird. (5)

## 1.2 Ätiologie

Zum Verständnis der Ursachen der Epilepsieformen bietet sich eine dreigeteilte Klassifikation an: idiopathische, symptomatische und kryptogene Epilepsien.

Unter idiopathischer Epilepsie ist zu verstehen, dass keine organischen Veränderungen, die epileptische Ereignisse hervorrufen, feststellbar sind. Die Epilepsie entsteht durch

einen oder mehrere genetische Veränderungen, deren Symptom die epileptischen Anfälle darstellen. (3, 6) In etwa 40% der Fälle sind genetische Faktoren der auslösende Faktor der Erkrankung, wobei nur 2% der idiopathischen Epilepsien monogenetisch vererbt werden; wie zum Beispiel das Dravet-Syndrom. Der überwiegende Großteil der Fälle hingegen wird ausgelöst durch die Effekte verschiedener Genkombinationen und Umweltfaktoren. (7) Die Langzeitprognose der idiopathischen Epilepsie ist günstig; etwa die Hälfte der Patienten ist unter Therapie sofort anfallsfrei. Früher Krankheitsbeginn, initiales Nichtansprechen auf Therapie und Auftreten des Status epilepticus verschlechtern die Prognose. (8)

Symptomatische Epilepsie bedeutet, dass als Ursache, eine fassbare, konkret nachweisbare Störung gefunden werden kann, entweder als Zustand, der mit einem nachgewiesenen erhöhten Risiko für Epilepsie einhergeht oder klar erkennbaren, epileptogenen strukturellen Hirnveränderungen. Den häufigsten Auslöser im Erwachsenenalter stellen mit 30% die Hirntumore dar, im Kindesalter sind diese als Epilepsieursache jedoch selten (6). Als Beispiel für hier krankheitsauslösende Faktoren gelten vor allem prä- und perinatale Hirnschäden, zum Beispiel durch Hypoxie, wobei die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit dem Ausmaß des Schadens und deren Lokalisation korreliert. Kinder mit Schädigungen in den Basalganglien besitzen das höchste Risiko, an Epilepsie zu erkranken. Ein weiterer möglicher ätiologischer Faktor ist das Auftreten komplizierter Fieberkrämpfe mit einer Dauer von größer als 15 Minuten (9,10). Auch entzündliche Erkrankungen können die Entwicklung einer Epilepsie nach sich ziehen. Lange Zeit galten nur Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) als Auslöser, neue Studien offenbarten jedoch zusätzlich einen Zusammenhang zwischen Infektionen, die nicht das ZNS befallen und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, an Epilepsie zu erkranken. (11)

Die dritte Möglichkeit ist die der kryptogenen Epilepsie. Dabei wird davon ausgegangen, dass aufgrund des Verlaufs von einer symptomatischen Störung ausgegangen werden kann, ohne dass eine definitive Störung entdeckt werden kann. Wenn im Krankheitsverlauf diese Störung entdeckt wird, wird aus der kryptogenen eine symptomatische Epilepsie. (6)

### **1.3 Pathophysiologie**

Das einfachste pathophysiologische Modell zur Erklärung der Entstehung eines epileptischen Anfalls ist ein Ungleichverhältnis zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Faktoren im Gehirn. Die genauen auslösenden Veränderungen können sich auf verschiedenen Ebenen der Signalübertragung befinden. Möglichkeiten reichen von der Ebene der Verschaltungen über die Ebene der Rezeptoren bis hin zu einer abnormalen Funktion der Ionenkanäle. Das sich entwickelnde Gehirn ist aus verschiedenen physiologischen Gründen anfälliger für epileptische Anfälle: erstens entwickelt sich exzitatorische Synapsenfunktion schneller als inhibitorische Synapsenfunktion, zweitens wirkt der Neurotransmitter GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) im frühen Kindesalter exzitatorisch anstatt inhibitorisch. Allerdings hinterlassen epileptische Anfälle in der Kindheit weniger strukturelle Schäden als im erwachsenen Gehirn. (12)

Ausgelöst werden Anfälle durch eine paroxysmale Depolarisation einzelner Neurone. Wichtigster pathophysiologischer Mechanismus ist eine massive, durch den Neurotransmitter Glutamat ausgelöste, Depolarisation der Neurone die durch in den Intrazellularraum strömende  $\text{Ca}^{2+}$  (Kalzium) - und  $\text{Na}^+$  (Natrium) -Ionen ausgelöst wird. Unter physiologischen Umständen sollte dieser Vorgang durch die GABA-vermittelte Öffnung von  $\text{K}^+$  (Kalium)- und  $\text{Cl}^-$  (Chlorid) –Kanälen und dem folgenden Strömen der Ionen in den Extrazellularraum beendet und eine Repolarisation erreicht werden. Außerdem werden die exzitatorischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle durch  $\text{Mg}^{2+}$  (Magnesium)-Ionen gehemmt. Werden genug Neurone durch sich über gap junctions der Glia-Zellen ausbreitende  $\text{Ca}^{2+}$ -Wellen erregt, entsteht ein epileptischer Anfall. Die Klinik der Anfälle entspricht dem Ausbreitungsgebiet der Depolarisation. (13,14)

Die möglichen pathologischen Störgrößen in diesem System sind multipel. So werden nach Traumen vermehrt Depolarisationen verstärkende  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle exprimiert. Eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Epilepsien spielen Malnutritionen. Eine mangelhafte Inhibition der Signale entsteht möglicherweise durch eine fehlende Hemmung dieser Kanäle durch Hypomagnesiämie oder durch eine fehlende GABA-Bildung aufgrund von Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel. Genereller Energiemangel, zum Beispiel ausgelöst durch Hypoglykämie, begünstigt ebenso die Depolarisation durch die

Unfähigkeit, einen ausreichenden  $K^+$ -Gradienten über die Zellmembran aufrechtzuerhalten. (15)

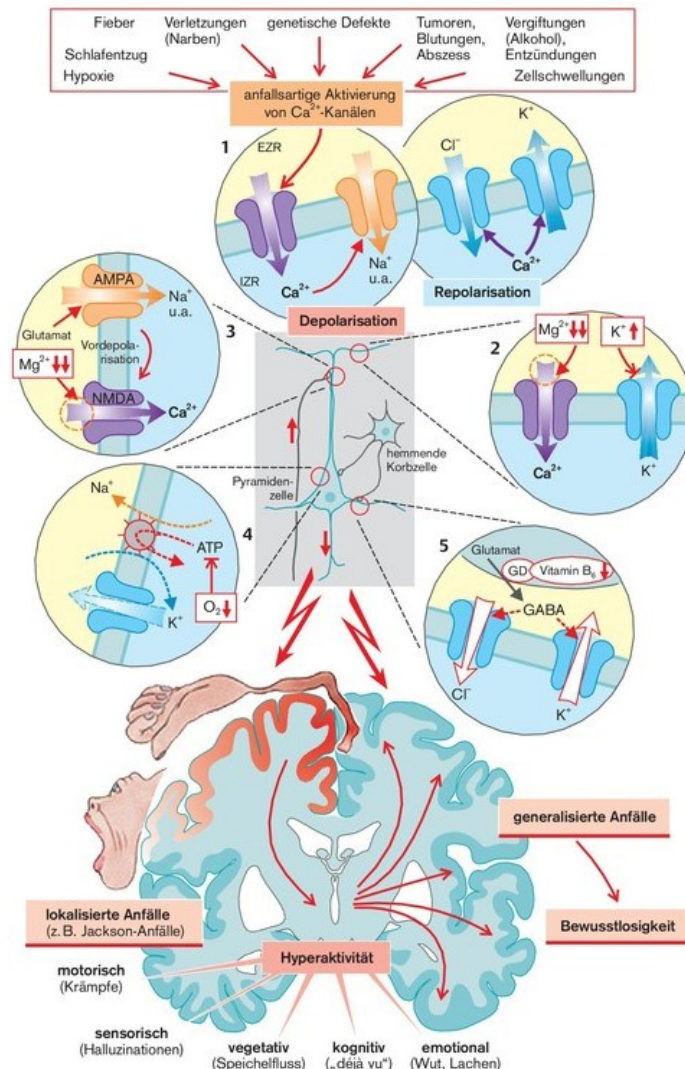


Abb. 1: Epilepsie auslösende pathophysiologische Vorgänge (13)

Während die Pathophysiologie einzelner epileptischer Anfälle recht gut verstanden ist, ist die Erklärung der Krankheit Epilepsie bisher nur als theoretisches Konzept möglich. Dabei handelt es sich um das sogenannte Kindling, ein Prozess, bei dem durch wiederholte fokale neuronale Entladung die Schwere der Anfälle zunimmt, bis ein Plateau erreicht wird. Die erste Entladung ist dabei von kurzer Dauer und hat nur geringe von außen sichtbare Auswirkungen. Mit wiederholter Stimulation nehmen Dauer und Auswirkungen immer mehr zu, bis es zum klinischen Bild der Epilepsieerkrankung kommt. Die Theorie des Kindling ist bisher allerdings nur im Tierversuch bewiesen. (16)

## **1.4 Epidemiologie**

Historische Berichte der Epilepsie können bis in die Zivilisation der Assyrer um 2000 v. Chr. zurückverfolgt werden. Seit damals können Berichte über Epilepsiefälle in den Schriften aller Kulturen gefunden werden. Lange Zeit galt diese Erkrankung als göttliches Zeichen beziehungsweise Strafe; erst im 18. Jahrhundert setzte sich das Gehirn als Ursprungsort durch. (17)

Bei den Epilepsien handelt es sich um die (nach den Durchblutungsstörungen) zweithäufigste chronische Erkrankung des Zentralnervensystems. Es wird davon ausgegangen, dass die weltweite Prävalenz etwa 0,5 – 1% der Bevölkerung beträgt, was weltweit 50 bis 100 Millionen Erkrankte bedeutet. Laut offiziellen Angaben leben davon derzeit in Österreich 65.000 Betroffene. Die Wahrscheinlichkeit im Leben mindestens einen einzelnen epileptischen Anfall zu erleiden beträgt etwa 2-5%, wobei die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Epilepsie mit der Häufigkeit der Anfälle zusammenhängt. Frauen weisen ein marginal geringeres Risiko für nicht provozierte epileptische Anfällen auf. (1, 6,18)

Die Inzidenz in einkommensstarken Ländern beträgt etwa 0,2-0,7‰, wobei deutliche Unterschiede im Alter festzustellen sind. Es zeigt sich ein zweigipfeliges Verlauf, wobei das erste Maximum in der Kindheit liegt und das zweite Maximum jenseits des sechzigsten Lebensjahres. Bei im Jugendalter manifestierenden Formen stehen generell eher primär generalisierte Anfälle im Vordergrund. Je nach Zeitpunkt des Erstauftretens der Symptomatik variieren auch die Wahrscheinlichkeiten bestimmter Ätiologien und die zu erwartenden Prognosen. In den ersten drei Lebensjahren überwiegen symptomatische Auslöser der Epilepsien, zwischen dem dritten und sechsten Geburtstag überwiegen idiopathische Formen und vom sechsten bis zum zehnten Geburtstag dominieren idiopathische beziehungsweise genetische Ursachen. Außerdem gilt, dass Kinder, bei denen Anfälle in einem jüngeren Alter auftreten, eine höhere Wahrscheinlichkeit von sowohl therapieresistenten Krankheitsformen als auch von zusätzlichen neurologischen Störungen in Kognition und Motorik aufweisen. (1,19)

Während die Prävalenz weltweit etwa die gleiche Größe annimmt, ist die Inzidenz in einkommensschwachen Gebieten bis zu doppelt so hoch. Als Gründe dafür gelten das

vermehrte Vorhandensein beziehungsweise die mangelhafte Behandlung von Risikofaktoren wie Schädel-Hirn-Traumen, Malaria, HIV oder durch den Schweinebandwurm ausgelöste Neurocysticercosis. Die im Vergleich mit den Neuerkrankungen niedrige Prävalenz ist zu erklären mit einer erhöhten Mortalität aufgrund der Tatsache, dass in etwa 75% der Fälle keine ausreichende Therapie durchgeführt werden kann, sei es aus finanziellen oder aus soziokulturellen Gründen. (20,21)

### **1.5 Klassifikation der juvenilen Epilepsien**

Eine grundlegende Einteilung der Epilepsien differenziert zwischen generalisierten und fokalen Formen. Bei generalisierten Formen wird davon ausgegangen, dass beide Hemisphären von Anfang an beteiligt sind. Mögliche Verursacher sind genetische Faktoren oder diffuse Hirnschädigungen. Die möglichen klinischen Präsentationen sind variabel. Bei fokalen Anfällen hingegen geht die pathologische Aktivität von einem bestimmten Herd in einer einzelnen Hemisphäre aus, dessen Lokalisation die zu erwartenden Symptome bestimmt. Aufgrund von Faktoren wie klinische Charakteristika, Manifestationsalter, Genetik und Ansprechen auf antiepileptische Medikation können Anfallsformen zu verschiedenen epileptischen Syndromen zusammengefasst werden. (1,12)

Bei Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen, ist das Anfallsrisiko gegenüber dem späteren Leben signifikant erhöht. Eine oft vorkommende Ursache ist eine während der Embryonalentwicklung oder der Geburt aufgetretene Hypoxie. Auch möglich sind Elektrolyt- oder Blutzuckerstörungen aufgrund der schlechteren Eigenregulation der Neugeborenen oder in selteneren Fällen eine genetische Ursache. Die Klinik der Anfälle ist oft nicht epilepsiespezifisch; oft treten sogenannte amorphe Anfälle auf. Diese bestehen oft aus kurzen tonischen Muskelzuckungen, die auch die ursprünglichen Körperregionen verlassen können. Oft äußern sich die Anfälle durch Ruderbewegungen der Extremitäten, tonische Augenbewegungen, Blinzeln oder Lidflattern. Die Prognose der Neugeborenenanfälle hängt von der jeweiligen Ätiologie ab, etwa 20-50% der Fälle entwickeln später eine Epilepsie. (1, 22)

Eine klassische Epilepsieerkrankung im Kindesalter ist das West-Syndrom beziehungsweise die Epilepsie mit Blick-Nick-Salaam-Anfällen (BNS-Anfällen) mit einem typischen Auftreten im Alter vom zweiten bis zum zehnten Lebensmonat. Das klassische klinische Bild ist gekennzeichnet durch begleitende Augenbewegungen, Bulbusdeviationen oder Nystagmus („Blick“), Blitzkrämpfen im Rumpf und im Nacken („Nick“) sowie durch ein Auseinanderbreiten und Beugen der Arme begleitet von einem Strecken der Beine mit einer Beugung im Hüftgelenk („Salaam“, benannt nach dem orientalischen Gruß). Meistens treten mehrere Anfälle hintereinander auf. Fast immer ist der Anfallsbeginn begleitet von einem Entwicklungsstopp und einem Verlust bereits erworbener Fähigkeiten. Zur Diagnose herangezogen wird das Elektroenzephalogramm (EEG), in dem vor allem zu Beginn der Erkrankung das Muster einer sogenannten Hypsarrhythmie festgestellt werden kann. Die Prognose des West-Syndroms ist ungünstig, etwa 20% der Patienten sterben bis zum fünften Lebensjahr und bei bis zu 80% der Überlebenden bleiben mentale Defizite. Zusätzlich ist das Ansprechen auf Therapie meist schlecht (1, 23)

Eine weitere im ersten Lebensjahr auftretende Epilepsieform ist die myoklonische Epilepsie des Säuglingsalters. Diese hat eine genetische Ätiologie und kann sowohl als eine benigne Form mit einzelnen klonischen Anfällen vorkommen oder als schwere Form, dem Dravet-Syndrom. Das Dravet-Syndrom weist üblicherweise ein Erstauftreten im ersten Lebensjahr mit einem prolongiertem Fieberkrampf oder afebrilen Grand-Mal-Status auf. Daraus entwickeln sich generalisierte myoklonische Anfälle, die meist seriell und mehrmals täglich auftreten, wobei eine Sensitivität gegenüber Infekten beobachtet wird. Beide Geschlechter sind gleich oft betroffen und die Embryonalentwicklung und Geburt sind meist unauffällig. Mit Erkrankungsbeginn stagniert die kognitive Entwicklung der Kinder. Oft ist schon von Anfang eine Pharmakoresistenz vorhanden, Natrium-Kanal-Blocker verschlimmern den Zustand sogar. (1, 24)

Eines der häufigsten diagnostizierten Epilepsiesyndrome ist das Lennox-Gastaut-Syndrom, das bis zu 10% der kindlichen Epilepsien ausmacht. Es überwiegt eine symptomatische Ätiologie, zum Beispiel durch Sauerstoffmangel oder metabolische Erkrankungen; idiopathische Fälle kommen selten vor. In etwa 20% der Fälle geht der Diagnose ein West-Syndrom voraus, was die Prognose verschlechtert. Die ersten

Anfälle treten im frühen Kindesalter, meist im dritten bis fünften Lebensjahr auf, das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen. Die Klinik ist variabel, auch an demselben Patienten können die Symptome erheblich variieren. Das Hauptsymptom sind tonische Anfälle sowohl im Schlaf als auch über den Tag verteilt. Außerdem möglich sind Atonische Anfälle, atypische Absencen und ein erhöhtes Risiko von Sturzanfällen mit assoziierten Verletzungen. Bei zwei Drittel der Patienten kommt es zu einem Auftreten eines Status epilepticus. Das Lennox-Gastaut-Syndrom weist eine hohe Therapieresistenz von etwa 90% auf, außerdem ist nur bei 10-15% der Patienten mit einer normalen geistigen Entwicklung zu rechnen. (1,25)

Die häufigste juvenile Epilepsieerkrankung ist die Rolando-Epilepsie, auch bekannt als Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrot temporalen Spikes. Sie macht einen Anteil von 10% bis 25% der Fälle aus, wobei das Erstauftreten meist zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr liegt. Die bis zu zwei Minuten dauernden Anfälle ereignen sich überwiegend im Leichtschlaf und äußern sich durch Parästhesien im Lippen- und Wangenbereich, gefolgt von tonischen und teils zusätzlich auch klonischen Anfällen im Bereich der Kaumuskulatur. Ein wichtiges diagnostisches Kriterium ist der EEG-Befund, der charakteristische hochamplitudige Spikes aufweist. Die Rolando-Epilepsie gilt als benigne, da Anfälle selten in Erscheinung treten, kaum neurologische Schäden hinterlassen und meist nach der Pubertät in eine Spontanremission übergehen. (1,26)

Ebenso eher benigne sind die Absencenepilepsie des Schulalters (Pyknolepsie) mit einem Beginn im Alter von 5 bis 8 Jahren und die des Jugendalters mit einem Beginn nach dem zehnten Lebensjahr. Die Klinik der beiden Krankheitsbilder ist ähnlich: es handelt um Bewusstseinspausen mit einer Dauer von 10 bis 15 Sekunden, während denen die zuvor begonnene Tätigkeit unterbrochen wird und danach ohne weitere Symptome oder Erinnerung an den Anfall fortgeführt wird. Klinisch unterscheiden sich die Krankheitsbilder durch Häufigkeit und Zeitpunkt des Anfallgeschehens. Im Rahmen der Pyknolepsie treten pro Tag bis zu 100 Absence-Abfälle vor allem am Morgen und am Spätnachmittag auf. Im Gegensatz dazu kommt es im Rahmen der juvenilen Form nur bis zu 10 gleichmäßig über den Tag verteilten Anfällen.

Auch sind die juvenilen Anfälle meist von kürzerer Dauer und werden von einem erhöhtem Grand mal-Risiko begleitet. Die medikamentöse Therapie ist sehr wirksam, in bis zu 90% der Fälle kann Anfallsfreiheit erreicht werden. (1,27)

Eine in der Pubertät erstauftretende Erkrankungsform ist das Janz-Syndrom, das durch symmetrische myoklonische Anfälle der oberen Extremitäten in Erscheinung tritt. Die Anfälle, bei denen das Bewusstsein erhalten bleibt, dauern nur Sekunden und werden oft nur als Schreckhaftigkeit wahrgenommen. Die Häufigkeit der Anfälle kann von mehrmals täglich bis zu monatlichen Intervallen variieren; es besteht ein Zusammenhang zu Schlafentzug. Im Erkrankungsverlauf kann es schließlich zu Grand-Mal-Anfällen kommen. Die Prognose des Janz-Syndroms, auch bekannt als juvenile myoklonische Epilepsie, ist gut. Durch medikamentöse Therapie und Meiden von Schlafentzug ist in über 90% der Fälle Anfallsfreiheit zu erreichen. Nach Absetzen der Therapie besteht jedoch ein hohes Rezidivrisiko, sodass oft eine lebenslange Therapie nötig ist. (1,28)

Auf der Schwelle zum Erwachsenenalter steht schließlich die Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal-Anfällen. Typischerweise äußert sich dieses Epilepsiesyndrom durch generalisierte tonisch-klonische Anfälle in den ersten 2 Stunden nach dem Aufwachen, getriggert durch Schlafentzug und Alkoholkonsum, wobei die Anfallshäufigkeit und die Wahrscheinlichkeit eines Status epilepticus eher gering ist. Meist ist die Anamnese bezüglich Hirnschädigungen und Intelligenzentwicklung normal, eine positive Familienanamnese ist aber zu etwa 10% vorhanden. Das Ansprechen auf Therapie ist gut, allerdings macht die hohe Rezidivrate oft eine lebenslange Behandlung nötig. (1,29)

## **1.6 Diagnostik**

Am Beginn der neurologischen Abklärung bezüglich einer Epilepsie steht trotz aller technischen Fortschritte immer noch der erste epileptische Anfall mit folgendem Anamnesegespräch, vorzugsweise mit einem im Gebiet der Epileptologie erfahrenen Arzt. Die Anamnese gliedert sich in zwei Bereiche, wovon der erste den stattgefundenen Anfall betrifft. Abgefragt werden sollte ob Vorboten des Anfalls bemerkt wurden, ob ein Bewusstseinsverlust vorlag, ob mögliche Auslöser wie Flackerlicht oder

Medikamenteneinnahme vorliegen und schließlich das genaue Anfallsbild, besonders die Anfallsdauer und die betroffenen Bereiche. Da oft die Erinnerung an den Anfall eingeschränkt ist, bedarf es gewöhnlich einer ergänzenden Fremdanamnese durch Anfallszeugen, wobei neuerdings Videoaufnahmen durch Smartphones eine wichtige Rolle einnehmen. Der zweite Bereich betrifft die Vorgeschichte des aktuellen Anfalls. Hier ist einerseits wichtig, das mögliche Vorliegen früherer epileptischer Anfälle beziehungsweise deren Abklärung abzufragen. Ein anderer wichtiger Punkt ist das Abklären eventueller ätiologischer Faktoren wie Geburtstraumen, eine durchgelebte Meningitis oder Enzephalitis, ein Schädel-Hirn-Trauma oder ein oder mehrere stattgefundene Fieberkrämpfe. Über die Familienanamnese kann auf mögliche genetische Faktoren rückgeschlossen werden (3, 30)

Als nächster Schritt ist die klinische Untersuchung zu setzen. Die allgemeine körperliche Untersuchung klärt erstens mögliche Verletzungen des stattgefundenen Anfalls ab, wie zum Beispiel Zungenbisse. Es können auch ätiologische Hinweise wie Hautveränderungen festgestellt werden. Die neurologische Untersuchung soll die Frage beantworten, ob zusätzliche Krankheitszeichen auf eine ausgedehnte Hirnschädigung hinweisen. Ähnliches gilt für den psychischen Befund: etwa die Hälfte der Epilepsiepatienten weist Symptome einer psychischen Störung auf, vor allem im Bereich der affektiven und der Angststörungen. (6)

Das wichtigste diagnostische Instrument bei Verdacht einer Epilepsiediagnose stellt das EEG (Elektroenzephalogramm) dar. Sein Funktionsprinzip beruht auf dem Ablesen der elektrischen Felder auf der Schädeloberfläche, die durch die Summe der neuronalen Membranpotentiale hervorgerufen werden. Das Ablesen dieser Felder erfolgt über auf der Schädeloberfläche angebrachte Elektroden, die Potentialschwankungen im Bereich von millionstel Volt wahrnehmen können, diese verstärken, elektronisch verarbeiten und gegen Störungen (zum Beispiel durch Augenbewegungen oder Lidschläge) abschirmen. Als Dauer ist mit Vor- und Nachbereitung mit einem Zeitraum von ca. 90 Minuten zu rechnen.

Das EEG eines Kindes ist nicht mit dem eines Erwachsenen übereinstimmend. Auf physiologischer Ebene treten die niedrigerfrequenten  $\theta$ - und  $\delta$ -Wellen auf. Andererseits

treten eine Vielzahl altersabhängiger Krankheitsbilder auf. Die pathologischen Veränderungen variieren stark in ihrem Ausmaß. Möglichkeiten sind unspezifische Veränderungen bis hin zu spezifischen Erregungsmustern, die zur Definition der Erkrankung gehören (zum Beispiel Hypsarrhythmie beim West-Syndrom). Generell treten Epilepsien mit ihren exzessiven neuronalen Entladungen im EEG als Spikes (sogenannte Krampfsacken) auf. Durch eventuelle Unterschiede der Erregungszustände der zwei Hirnhälften kann auf einen fokalen Ursprung geschlossen werden. (31,32) Allerdings ist zu beachten, dass das alleinige Vorhandensein epilepsietypischer Potentiale nicht beweisend für eine Epilepsieerkrankung ist, da auch 3% der gesunden Kinder diese aufweisen. Auch entwickeln sich bei manchen Formen erst im Verlauf typische EEG-Befunde. Die Diagnose sollte im Einklang mit der Klinik stehen. (30)

– B. Frequenzmuster des EEG

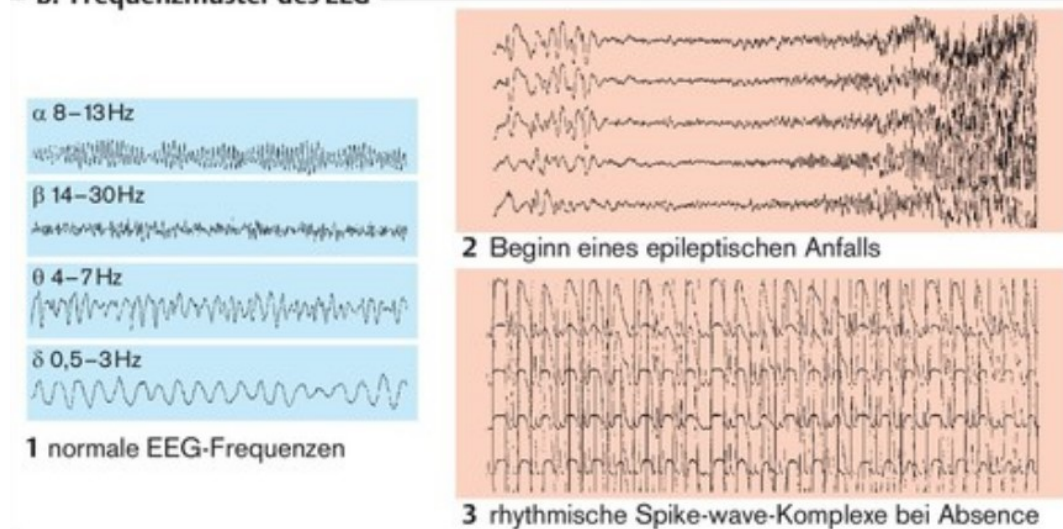


Abb. 2: Frequenzmuster des EEG (31)

Der Grundrhythmus wird bei Kindern im Wachzustand und bei geschlossenen Augen beurteilt. Die dominierende Wellenfrequenz im Wachzustand ist typisch für das jeweilige Alter des Kindes:  $\delta$ -Wellen in den ersten Lebensmonaten,  $\theta$ -Wellen dominierend vom zweiten bis zum sechsten Lebensjahr und  $\alpha$ -Wellen ab dem sechsten Lebensjahr. Meistens reicht zur Diagnostik eine EEG-Ableitung im natürlichen oder medikamentös verursachten Schlaf aufgrund fehlender Störgrößen wie Muskelbewegungen. Sollte dies nicht ausreichen, stehen verschiedene Möglichkeiten zur Provokation pathologischer Aktivitäten zur Verfügung. Möglichkeit dafür sind die Hyperventilation oder die Fotostimulation. Die Durchführung der Stimulationen ist gleich wie bei Erwachsenen,

EEG-Veränderungen unter Hyperventilation fallen jedoch bei Minderjährigen stärker aus. (32)

Ergänzend zu der EEG-Untersuchung kann auch per Bildgebung nach der Ätiologie des Anfalles gesucht werden. Die erste Wahl stellt hier die Magnetresonanztomografie (MRT) dar. In der Untersuchung können epileptogene Läsionen charakterisiert werden, wie etwa kleine Tumore, Gefäßmalformationen oder Dysplasien und Sklerosen vor allem im Temporallappen. Da die genauen epilepsieauslösenden Vorgänge noch nicht völlig verstanden sind, ist oft nicht klar, welche Veränderungen Anfälle hervorrufen und welche nicht. Auch entstehen viele Epilepsien ohne im MRT sichtbare Veränderungen. Bildgebende Verfahren weisen eine höhere Bedeutung in der Vorbereitung einer möglichen chirurgischen Therapie auf. (30,33)

## **2 Material und Methoden**

Diese Diplomarbeit fokussiert sich auf die Zusammenfassung, übersichtliche Darstellung, Diskussion und das kritische Hinterfragen der medikamentösen Behandlung des Krankheitsbildes Epilepsie bis zum Erreichen des jungen Erwachsenenalters. Insbesondere sollen die besonderen Herausforderungen der Behandlung junger Patienten im Vergleich zum erwachsenen Patienten besprochen werden.

Als Methode wurde die Literaturrecherche eingesetzt. Die notwendigen Fachbücher stammen aus dem Bestand der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz oder wurden im Buchhandel erworben. Der Zugriff auf die Datenbanken PubMed, Google Scholar sowie des Arzneispezialitätenregisters des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen ermöglichte Einblicke in aktuelle Forschungsergebnisse. Beispiele für in diesen Datenbanken abgerufene Suchbegriffe sind „Treatment Absence“, „Levetiracetam pediatrics“ oder „Cannabidiol effect epilepsy“. Information zu speziellen Krankheitsbildern stammen von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie; Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der Epilepsie wurden den Publikationen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) entnommen. Benötigte Bilder und Grafiken stammen aus dem Online-

### **3 Besonderheiten der pädiatrischen Pharmakotherapie**

#### **3.1 Pharmakodynamik**

Das Kindesalter ist geprägt von dynamischem Wachstum, Differenzierung und Reifung der heranwachsenden Körper. Diese Entwicklung hat wichtige Auswirkungen auf die Durchführung pharmakologischer Behandlungsmaßnahmen. In großem Ausmaß von den Wachstumsvorgängen betroffen ist die Pharmakokinetik, die Änderung der Konzentration der Pharmaka in Abhängigkeit von der Zeit, die zum Beispiel durch die Halbwertszeit dargestellt werden kann. Beschrieben werden dabei die Bereiche der Aufnahme (Absorption), der Verteilung (Distribution), des Metabolismus (Metabolismus) und der Ausscheidung (Exkretion). (34)

Bei der Aufnahme finden sich die größten Unterschiede im frühen Lebensalter, vor allem bei Frühgeburten. Die orale Absorption ist durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Direkt nach der Geburt ist die Magensäureproduktion geringer als bei Erwachsenen, was dazu führt, dass Arzneimittel, die gewöhnlich durch den niedrigen pH-Wert im Magen eliminiert werden, in höherer Dosis vorhanden bleiben. Ebenso ist die Magenentleerung verzögert, was den Wirkungseintritt verzögert. Im Darm sind Gallensalze und pankreatische Enzyme in geringerer Menge vorhanden; dafür ist die Permeabilität der Darmwand für große Proteine erhöht. Die rektale Absorption bei Neugeborenen ist eine Alternative, aber eher unvollständig und langsam. Bei einer perkutanen Anwendung von Arzneimitteln besteht ein besonderes Risiko einer versehentlichen Überdosierung, einerseits aufgrund einer erhöhten Hautdurchblutung, andererseits da das Verhältnis zwischen Körperoberfläche und Körpermasse bei Kindern deutlich größer ist. (35,36)

Unterschiede in der Verteilung von Arzneimitteln erklären sich aus einer unterschiedlichen physiologischen Körperzusammensetzung. Der Anteil des Körperwassers bei Erwachsenen beträgt 50% bis 60%, diese Zahl ist bei Neugeborenen auf etwa 70% erhöht, bei Frühgeburten sogar bis zu 85%. Gleichmaßen ist der

extrazelluläre Wasseranteil kurz nach der Geburt etwa doppelt so hoch wie im Erwachsenenalter. Dieser Faktor spielt eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der Konzentration wasserlöslicher (hydrophiler) Pharmaka am Bestimmungsort. Im Gegensatz dafür ist das Körperfett bei frühgeborenen Kinder mit einem Wert von 1% des Körpergewichts verglichen mit den gesunden 15% deutlich erniedrigt, was zu einer geringeren Ansammlung fettlöslicher (lipophiler) Pharmaka führt. Ein weiterer Faktor in der Arzneimittelverteilung ist die geringere Bindung der Arzneistoffe an Plasmaproteine, vor allem Albumin. Durch die erhöhte Substanzkonzentration ungebundener, aktiver Arzneimittel steigen sowohl Effekt als auch Toxizität der Medikation. (35)

Als nächster Bereich folgt die größtenteils in der Leber stattfindende Metabolisierung der Arzneistoffe, welche zu 80% von Enzym Cytochrom P450 (CYP) bestimmt werden. Die Entwicklung der einzelnen CYP-Untertypen können zeitlich stark versetzt durchlaufen werden, was zu einer hohen Vielfalt der Reifungsprozesse führt. Generell gilt, dass die metabolisierenden Aktivitäten der CYPs im Neugeborenenalter deutlich geringer sind als im späteren Leben. Der genaue Zeitpunkt, an dem sich die enzymatische Aktivität entwickelt, hängt von dem spezifischen Enzym ab und spiegelt sich in der Eliminationsgeschwindigkeit beziehungsweise der Halbwertszeit der Arzneimittel wider. Manchmal entsteht durch den Metabolismus erst der Wirkstoff, meist ist das Endprodukt aber eine unwirksame, wasserlösliche Verbindung, die ausgeschieden werden kann. (36)

Die Ausscheidung wasserlöslicher metabolischer Endprodukte erfolgt über die Niere. Auch hier gilt, dass direkt nach der Geburt die Funktion des Organs noch nicht ordentlich ausgebildet ist. Die in pharmakokinetischer Hinsicht betroffenen Bereiche sind hier die verminderte Durchblutung der Nieren, die verminderte glomeruläre Filtration und die verminderte tubuläre Sekretion. Innerhalb des ersten Lebensjahres gleichen sich deren Werte an die von Erwachsenen an, die glomeruläre Filtrationsrate übersteigt im Kleinkindalter die Erwachsenenwerte sogar. Als Schlussfolgerung daraus müssen über die Niere ausgeschiedene Arzneistoffen innerhalb des ersten Lebensjahres in einer verringerten Dosis und im Kleinkindalter in einer erhöhten Dosis verabreicht werden. (35,36)

### **3.2 Pharmakodynamik**

Neben den Veränderungen der Pharmakokinetik verändert sich im Lauf der Entwicklung ebenso die Affinität der Rezeptoren, die für die Wirkung der Arzneimittel verantwortlich sind. Änderungen können eintreten in der Potenz von Arzneimitteln, deren therapeutischer Breite und in ihrer intrinsischen Aktivität, was sich auf die Dosis-Wirkung-Kurve auswirkt. Solche Veränderungen können entstehen aus einer veränderten Rezeptoraffinität, einer veränderten Rezeptordichte oder aus einer Änderung der Signaltransduktion. Eine Veränderung kann sowohl in der gewünschten Wirkung als auch in den Nebenwirkungen auftreten. Im heranwachsenden Kind treten vulnerable Phasen auf, in denen eine höhere Sensitivität gegenüber toxischen Medikamentenwirkungen als später im Leben festgestellt werden kann. (37)

Im Gegensatz zur Pharmakokinetik ist der Bereich der Pharmakodynamik noch eher unzureichend erforscht. Als Beispiel eines Bereiches der Pharmakodynamik, der recht gut verstanden wird, gilt der Wechsel der Wirkung des Neurotransmitters GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure), der im Erwachsenenalter inhibitorisch wirkt, bei Neugeborenen dagegen exzitatorisch. Als Grund für diesen bei dem Verständnis der Epilepsien wichtigen Punkt wird angenommen, dass bei Neugeborenen mehr intrazelluläres Chlorid ( $\text{Cl}^-$ ) vorhanden ist, was zu vermehrten Depolarisationen führt. (34,38)

### **3.3 Off-Label-Use von Medikamenten**

Aufgrund der bedeutenden Unterschiede in der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik Heranwachsender stellt sich bei der Behandlung Minderjähriger oft das Problem, dass wirksame Medikamente nicht auf die zu behandelnde Zielgruppe zugelassen sind. Aufgrund mangelnder alternativer Therapieoptionen ist es oft nötig, Arzneimittel zu verwenden, die offiziell keine Zulassung für den gewünschten Gebrauch besitzen, der sogenannte off-label-use. Ein Faktor, der für die hohe Zahl an Verordnungen ohne offizielle Zulassung verantwortlich ist, ist das rechtliche Rahmenwerk, das lange Zeit erlaubt, Medikamente auf den Markt zu bringen, ohne dass eine Zulassung für Kinder geprüft werden musste. Ab dem 1. Jänner 2009 zugelassene Medikamente hingegen müssen zusätzlich eine Zulassung für Kinder vom Pädiatrieausschuss der European Medicines Agency (EMA) erhalten. Ebenso geprüft werden Medikamente, die sich in

Bereichen wie Indikation, Zusammensetzung oder Verabreichungsform geändert haben oder die Genehmigung für die pädiatrische Verwendung von Medikamenten, deren Patent abgelaufen ist. (39)

Trotz der vorgenommenen Änderungen findet eine große Prozentzahl der Verschreibungen von Medikamenten ohne spezielle Zulassung statt. Das Verwenden von Medikamenten ohne Zulassung ist zwar nicht auf die Pädiatrie beschränkt, allerdings findet sich hier eine besonders hohe Prävalenz. Besonders betroffen sind neugeborene Intensivpatienten, bei denen etwa die Hälfte aller medikamentösen Eingriffe off-label stattfindet. Die Rate von nicht zugelassenen Medikationen variiert je nach Anwendungsbereich, am höchsten ist sie bei den Antikonvulsiva. Seit Änderung der rechtlichen Rahmenbedingungen ist ein leichter Rückgang der Prozentzahlen des off-label-uses zu erkennen, was die Wichtigkeit weiterer klinischer Studien im pädiatrischen Bereich erkennen lässt. (40,41)

Ein Problem bei der Durchführung pädiatrischer Studien zur Wirkung von Medikamenten sind ethische Bedenken. Das Grundproblem hierbei ist, dass für Studien der sogenannte Informed Consent der Teilnehmer bezüglich Ablauf, Ziele und Risiken der Studie benötigt wird, Kinder allerdings rechtlich nicht befähigt sind, diesen für sich selbst abzugeben. Gesichtspunkte der ethischen Bewertung potentieller Studien sind minimales Risiko, akzeptables Risiko-Nutzen-Verhältnis, der Informed Consent der Erziehungsberechtigten sowie Einverständnis der Kinder, an der Studie teilzunehmen. Ethisch vertretbare Möglichkeiten sind Studien mit minimalem Risiko für das Kind, Studien mit mehr als minimalem Risiko, aber einem direkten Benefit für das Kind oder Studien mit mehr als minimalem Risiko für das Kind, die allerdings Wissensgewinne über Krankheit und Zustand des Kindes ermöglichen. Mit jeder dieser Stufen steigt das Ausmaß des benötigten Einverständnisses. Das Problem dieser Einteilung ist eine vage Definition des normalen Risikos. So wurde nicht definiert, ob sich das minimale Risiko auf gesunde oder erkrankte Kinder, deren „normales“ Leben bereits ein höheres Maß an Unannehmlichkeiten mit sich bringt, beziehen sollte. Ein weiterer Aspekt, der bei pädiatrischen Medikamentenstudien große Bedeutung aufweist, ist die Notwendigkeit längerer Studiendauern, um negative Auswirkungen auf den Wachstumsprozess auszuschließen. (42)

## 4 Pharmakologische Therapie der juvenilen Epilepsie

### 4.1 Grundlagen

Die Diagnose einer Epilepsie stellt als solche die Indikation zur Einleitung einer antikonvulsiven Therapie dar, wobei die genaue Therapie abhängig vom vorliegenden Epilepsiesyndrom ist. Grundsätzlich besteht diese Therapie aus der Gabe von Medikamenten aus der Gruppe der Antiepileptika, beim Vorliegen einer symptomatischen Epilepsie sollte darüber hinaus versucht werden, den Auslöser der Erkrankung zu finden und zu sanieren. Die grundlegenden Ziele der Epilepsiebehandlung im Kindesalter sind einerseits die Anfallsfreiheit, sowie andererseits die unbeeinträchtigte Entwicklung des Kindes. Da davon ausgegangen werden muss, dass die antiepileptische Therapie langfristig oder lebenslang fortgeführt werden muss, ist es von großer Wichtigkeit, dass diese möglichst nebenwirkungsarm ist. Ein nicht zu unterschätzender Faktor zur Anfallskontrolle ist eine Anpassung der Lebensführung der Patienten. So sollte ein regelmäßiger Schlafrhythmus eingehalten werden, bei photosensitiven Formen der Epilepsie Flackerlicht vermieden werden, auftretendes Fieber möglichst bald behandelt werden und Alkoholkonsum in kleinen Mengen gehalten werden. (43)

Bei unter Behandlung stehender Epilepsie ist es indiziert, regelmäßige ambulante Kontrollen durchzuführen. Einerseits kommt es zur Durchführung von Elektroenzephalogrammkontrollen, Spiegelbestimmungen der Antiepileptika, des Blutbildes, der Leberenzyme und der Nierenwerte. Andererseits werden anamnestisch die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der verschriebenen Medikation abgefragt. Zur Unterstützung dieses Punktes werden Patienten angehalten, einen Anfallskalender zu führen. Bis zu mehr als 50% der stattgefundenen Anfälle, vor allem solche, die aus dem Schlaf auftreten, werden allerdings von den Betroffenen nicht dokumentiert, möglicherweise aufgrund eines aufgrund des Anfalls eingeschränkten Bewusstseins des Anfallsgeschehens. Deshalb sollte eine vom Patienten berichtete Anfallsfreiheit mit weiteren diagnostischen Methoden wie dem Elektroenzephalogramm genauer abgeklärt werden. (43,44)

Die übliche erste Stufe der medikamentösen Behandlung der Epilepsie stellt die Monotherapie mit einem sogenannten Antiepileptikum der ersten Wahl wie zum Beispiel Valproat oder Carbamazepin dar. Begonnen wird mit einer geringen Dosis, um dosisabhängigen neurotoxischen Nebenwirkungen und idiosynkratischen Hautreaktionen entgegenzuwirken. Pharmakologisches Ziel ist das Erreichen des sogenannten Steady States, jenen Zustands, in dem sich Aufnahme und Ausscheidung des Wirkstoffes die Waage halten. Bei etwa 40% der Fälle kommt es mit dem ersten verschriebenen Antiepileptikum zur Anfallsfreiheit. Wenn kein Effekt auf die Anfallsfrequenz feststellbar ist oder die Nebenwirkungen nicht tolerierbar sind, wird auf ein alternatives Präparat gewechselt, bei dem weitere 20% Anfallsfreiheit erreichen. Bei erneutem Therapieversagen ist eine Kombinationstherapie indiziert. Dabei muss beachtet werden, dass viele Antiepileptika untereinander interagieren. Bei teils über 20% der Kinder gelingt es jedoch nicht, mithilfe pharmakologischer Mittel Anfallsfreiheit zu erreichen – es kommt zur therapierefraktären Epilepsie. Diese ist assoziiert mit einem geringen Erkrankungsalter sowie symptomatischen, zum Beispiel strukturellen, Krankheitsgründen. (43,45)

Wenn über einen Zeitraum von mindestens 2 bis 5 Jahren Anfallsfreiheit vorliegt und elektroenzephalographisch unter Provokation (Schlafentzug, Hyperventilation und/oder Fotostimulation) keine epilepsietypischen Muster nachweisbar sind, kann über eine Beendigung der pharmakologischen Therapie nachgedacht werden. Gründe für den Wunsch zur Therapiebeendigung sind Auswirkungen auf das Körpergewicht, Organfunktionen (Leber, Niere und Blutbild), kognitive Prozesse und Knochengesundheit. Ebenso kommt es zu potentiellen Wechselwirkungen, unter anderen mit hormonellen Kontrazeptiva, Auswirkungen auf die Fertilität sowie ein deutliches teratogenes Potential bei Einnahme in der Schwangerschaft, vor allem bei Valproat. Das Langzeitrisiko für epileptische Anfälle nach Absetzen der Medikation ist nur minimal erhöht, allerdings verdoppelt sich für die ersten 2 Jahre das Risiko eines Anfalles. Meist gelingt nach Anfallsrezidiven die erneute Einstellung mit bewährter Medikamentendosis, in 20% der Fälle ist dies jedoch unmittelbar nicht der Fall. Faktoren, die ein positives Ergebnis erwarten lassen sind längere Anfallsfreiheit, die Einnahme einer niedrigen Dosis einer Monotherapie, keine früheren Absetzversuche

sowie das Vorliegen benigner Epilepsiesyndrome. Generell haben primär generalisierte Epilepsien eine höhere Chance auszuheilen, eine Ausnahme stellt das Janz-Syndrom dar, das ein Rezidivrisiko von 90% aufweist. (46,47)

## 4.2 Wirkstoffe zur Dauertherapie

Für die medikamentöse Therapie sowohl der fokalen als auch der generalisierten Anfälle stehen eine ganze Reihe von Substanzen mit verschiedenen, teils noch unzureichend erforschten, Wirkmechanismen zur Verfügung. Entscheidend für die Auswahl des Antiepileptikums sind der Anfallstyp, das Alter des Patienten sowie eventuelle Komorbiditäten. (43)

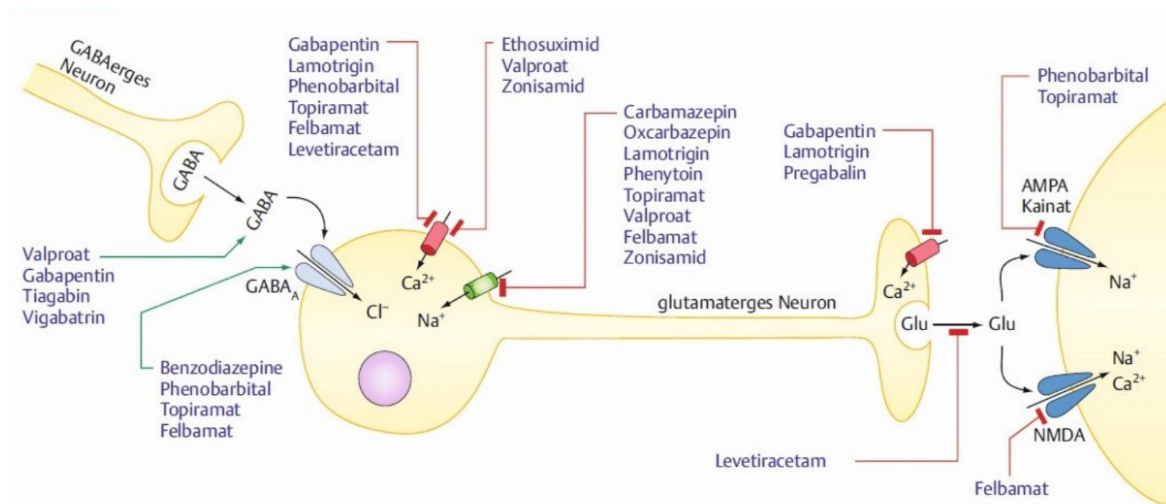


Abb. 3: Verschiedene Angriffspunkte der Antiepileptika (48)

### 4.2.1 Natrium-Kanal-Blocker

Der häufigste und am besten erforschte Wirkmechanismus aktuell verwendeter antiepileptischer Medikamente bezieht sich vorwiegend auf spannungsabhängige Natrium (Na<sup>+</sup>)-Kanäle. Dabei wird die Inaktivierung der einzelnen Na<sup>+</sup>-Kanäle gefördert. Dabei werden zwar Dauer und Amplitude der einzelnen Aktionspotentiale nicht beeinflusst, jedoch werden keine hochfrequenten Salven von Aktionspotentialen abgefeuert. Folglich ist die Wirkung der einzelnen Mittel bei einer hohen Entladungsfrequenz, das heißt, bei epileptischen Entladungen, deutlicher ausgeprägter als bei einer niedrigen Entladungsfrequenz. (14, 49)

Ein solcher Wirkstoff ist das aus der Behandlung der Epilepsien kaum wegzudenkende Carbamazepin (Handelsname Tegretol). Dieses Präparat ist die erste Wahl bei einfachen und komplexen Anfällen, sowohl primäre als auch vor allem sekundär generalisierte Anfälle können therapiert werden. Es besteht die Möglichkeit Carbamazepin mit in den  $\gamma$ -Aminobuttersäure(GABA)-ergen Mechanismus eingreifenden Mitteln wie zum Beispiel Valproat zu kombinieren. (50)

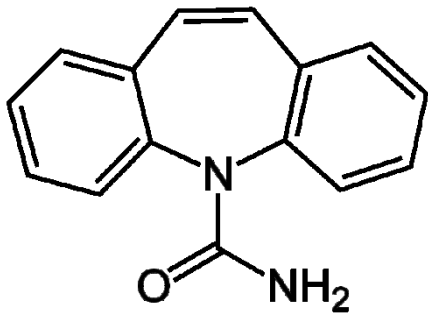


Abb. 4: Strukturformel von Carbamazepin (51)

Die in der Pädiatrie empfohlene tägliche Dosierung beträgt 10 bis 20 mg pro Kilogramm des Körpergewichts, wobei Carbamazepin ab einem Alter von 5 Jahren eingesetzt wird. Der Wirkstoff wird mit einer Bioverfügbarkeit von etwa 75% gut resorbiert, die Plasmahalbwertszeit beträgt zu Therapiebeginn 16 bis 24 Stunden. Aufgrund der Eigeninduktion des Cytochrom P450 (CYP) Enzymsystems, genauer von CYP3A4, sinkt dieser Wert unter Dauertherapie auf 10 bis 20 Stunden ab. (4)

Trotz des Status als oft verwendete Medikation weist Carbamazepin eine Vielzahl von Nebenwirkungen auf. Mögliche Nebenwirkungen sind eine dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem bis hin zur Schläfrigkeit sowie Veränderungen des Blutbildes, zum Beispiel eine Leukopenie, oder allergische Hautreaktionen, Übelkeit, Erbrechen oder ein erniedrigter Natriumspiegel des Blutes. Seltene schwere Nebenwirkungen sind eine Agranulozytose oder bei bestimmten, vor allem bei Ostasiaten vorkommenden Genvarianten, Hypersensitivitätsreaktionen über Leber- und Nierenschädigungen bis zur toxisch epidermalen Nekrolyse. Außerdem kommt es unter Carbamazepin-Therapie zu einer Vielzahl relevanter Interaktionen mit verschiedenen Medikamenten. So verringert sich aufgrund von CYP3A4-Induktion der Plasmaspiegel der ebenfalls auf  $\text{Na}^+$ -Kanäle wirkenden Antiepileptika wie Clonazepam oder Ethosuximid sowie der von typischen und atypischen Neuroleptika, trizyklischen Antidepressiva, Tetrazyklinen,

Kortikosteroiden, oralen Kontrazeptiva und anderen Medikamenten. Der Plasmaspiegel von Carbamazepin selbst wird ebenfalls durch Einnahme verschiedener Wirkstoffe beeinflusst. So steigt er unter Gabe von Johanniskraut, Rifampicin, Cisplatin und der Antiepileptika Phenobarbital und Phenytoin und sinkt unter Gabe von Makrolidantibiotika, Kalziumantagonisten und Antimykotika vom Azoltyp. (43,52)

Aufgrund der vielen Nebenwirkungen des gut wirksamen Carbamazepins kam es zu Bestrebungen, Analoga zu erschaffen, die ähnliche Wirkung, aber ein besseres Nebenwirkungsprofil aufweisen. Aufgrund dieser Bestrebungen stehen diverse Metaboliten des Carbamazepins zur Epilepsietherapie bereit. Während der Abkömmling Eslicarbazepinacetat in der Pädiatrie keine Zulassung besitzt, wird das strukturell ähnliche Oxcarbazepin (Handelsname Trileptal) bei gleicher Indikation wie Carbamazepin, das heißt fokale und generalisierte Anfälle, eingesetzt. (43,50). Aktuelle Ergebnisse weisen darauf hin, dass Oxcarbazepin bei deutlich geringeren Nebenwirkungen vergleichbare Ergebnisse zu anderen First-Line-Medikamenten aufweist, dies muss allerdings noch durch klinische Studien untermauert werden. (53)

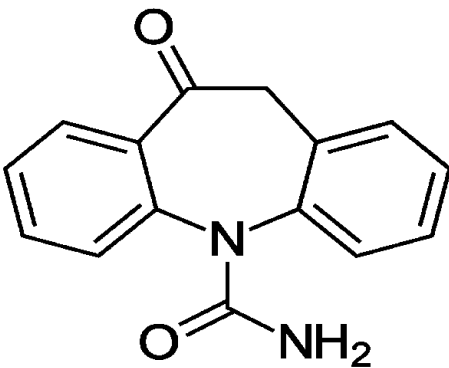


Abb. 5: Strukturformel von Oxcarbazepin (54)

Die therapeutische Tagesdosis ab einem Alter von 6 Jahren beträgt 30 bis 46 mg pro Kilogramm des Körpergewichts. Nach oraler Gabe wird Oxcarbazepin vollständig resorbiert. Die Muttersubstanz wird in der Leber zum pharmakologisch wirksamen Metaboliten umgewandelt, dessen Halbwertszeit 8 bis 11 Stunden beträgt. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere. (4,43)

Im Vergleich mit Carbamazepin weist Oxcarbazepin einen weniger extensiven oxidativen Metabolismus auf, was zur Folge hat, dass es weniger Potential hat, das

Cytochrom P450-Enzymsystem zu induzieren. Ein weiterer Faktor, der zu geringeren Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten führt, ist die mit 40% relativ geringe Plasmaproteinbindung dieses Wirkstoffes. Dennoch kann es zu einem Absinken und Wirkungsverlust des Plasmaspiegels von Calciumantagonisten oder von oralen Kontrazeptiva kommen. Die Serumspiegel der Antiepileptika Phenytoin und Phenobarbital können jedoch zunehmen. Mögliche Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, Blutbildveränderungen und dermatologische Reaktionen (vor allem bei ostasiatischem Genotyp). Als teils bedrohliche Nebenwirkung kann eine Hyponatriämie auftreten, diese ist bei pädiatrischen Patienten jedoch weniger häufig als bei Erwachsenen. (53, 55)

Ein weiterer auf die spannungsabhängigen Na<sup>+</sup>-Kanäle zielender Wirkstoff ist Lamotrigin (Handelsname Lamictal). Durch die Blockade der Ionenkanäle wird eine Stabilisierung der neuronalen Membran erreicht. Dadurch wird die Freisetzung von Glutamat, dem wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter, verhindert und somit die erregenden Impulse gehemmt. Einsatzgebiete sind eine Monotherapie bei sowohl fokalen als auch generalisierten Epilepsien von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren. Zusätzlich kann es als Zusatztherapie bei therapierefraktären Epilepsieformen eingesetzt werden. Bei einem Alter von unter 2 bis 11 Jahren besteht eine Indikation zum Einsatz von Lamotrigin bei Fällen von therapierefraktären Fällen des Lennox-Gastaut-Syndroms. (43,50)

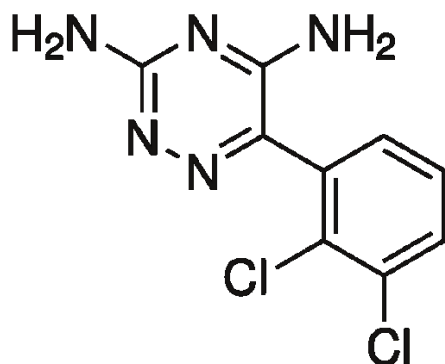


Abb. 6: Strukturformel von Lamotrigin (56)

Der Wirkstoff weist eine gute Bioverfügbarkeit auf und wird nach der Biotransformation in der Leber bei einer Plasmahalbwertszeit von 24 bis 35 Stunden renal ausgeschieden. Bei der Anwendung von Lamotrigin ist zu beachten, dass ein langsames Einschleichen

bis zur Erhaltungsdosis, bei Monotherapie von 100 bis 200 mg pro Tag, in zwei Gaben nötig ist. Vorsicht geboten ist bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz. (43)

Der Grund für diese Vorsichtsmaßnahme ist, dass junge Patienten ein höheres Risiko aufweisen, durch hohe Einstiegdosen mit einem schweren Hautausschlag als Teil eines Hypersensitivitätssyndroms, in dessen Rahmen es ebenso bis zu einer aseptischen Meningitis kommen kann, zu reagieren. Ansonsten kommt es zu Nebenwirkungen wie Schwindel und Kopfschmerzen; bei manchen Patienten kann es zu einer paradoxen Anfallssteigerung kommen. Bei Einsatz von Lamotrigin in der Kombinationstherapie ist eine Reihe von Interaktionen mit anderen Antiepileptika zu beachten. So wird die Metabolisierung durch Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon beschleunigt und durch Valproat verlangsamt. Dieser Gesichtspunkt muss in die Berechnung der Erhaltungsdosis miteinbezogen werden, die zum Beispiel bei gleichzeitiger Valproatgabe entsprechend geringer ausfallen muss. (57)

Ein Antikonvulsivum, das heutzutage aufgrund des Nebenwirkungsprofils kaum mehr zur Dauertherapie eingesetzt wird, ist Phenytoin (Handelsname Epanutin beziehungsweise Epilan-D). Es wirkt wie die bereits zuvor erwähnten Medikamente auf spannungsabhängige  $\text{Na}^+$ -Kanäle und hemmt so die Ausbreitung elektrischer Erregung; außerdem wird die Freisetzung des erregenden Transmitters Glutamat inhibiert. Grundsätzlich ist Phenytoin bei sowohl fokalen als auch generalisierten Anfällen einsetzbar; in der klinischen Praxis wird es jedoch standardmäßig fast nur mehr zur Behandlung des Status epilepticus eingesetzt. (4,43) Ein anderes Einsatzgebiet dieses Medikaments ist die Behandlung von ventrikulärer Tachykardie, da Phenytoin aufgrund seiner Wirkung auf über  $\text{Na}^+$ -Kanal gesteuerte kardiale Myozyten Eigenschaften eines Klasse Ib-Antiarrhythmikums aufweist. Eine negative Auswirkung auf die Funktion kardialer Schrittmacher ist jedoch zu beachten. (58)

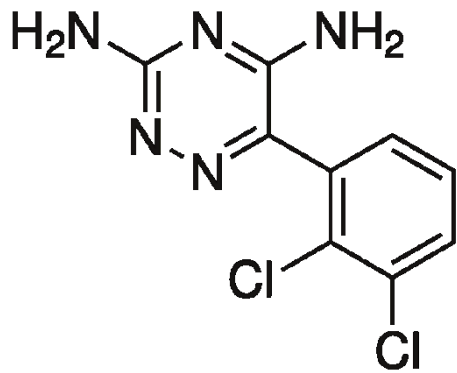


Abb. 7: Strukturformel von Phenytoin (59)

Die Resorption findet hauptsächlich im Dünndarm statt, von wo es zur Metabolisierung in die Leber transportiert wird. Die Biotransformation ist dosisabhängig, die Biohalbwertszeit nimmt mit gegebener Dosis zu und bewegt sich in einem Zeitraum von 20 bis 60 Stunden, bevor der Wirkstoff über die Niere ausgeschieden wird. Die therapeutische Tagesdosis beträgt bis zum zwölften Lebensjahr 2mg pro Kilogramm Körpergewicht und danach standardisiert 300 mg, aufgeteilt in 3 Einzelgaben. (4,43)

Wie anfangs erwähnt weist Phenytoin viele Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen auf. Bei etwa jedem fünften Patienten kommt es zu einer kosmetisch störenden Gingivahyperplasie, bei jedem zehnten eine Hypertrichose. Weiters kann es zu Hautreaktionen, Blutbildveränderungen oder zu einer Störung endokriner Drüsen kommen. Weiters kommt es zu neurologischen Symptomen wie Gangataxie, Schwindel und Sprachstörungen. Kontraindiziert ist die Gabe bei Leukopenie, Hypotonie, Herzinsuffizienz oder einem AV-Block II. oder III. Grades. Ebenso kann eine Phenytointherapie bei falscher Indikation einen Status epilepticus auslösen. Das Interaktionspotential ist ebenso ausgeprägt. Vermindert wird die Serumkonzentration von Phenytoin durch Antiepileptika wie Carbamazepin oder Phenobarbital, Antazida, Antibiotika wie Ciprofloxacin sowie durch Theophyllin, die Wirkung wird vermindert durch Folsäure. Im Gegensatz dazu wird die Serumkonzentration erhöht durch Antiepileptika wie Ethosuximid oder Valproinsäure, orale Antikoagulantien, Benzodiazepinen, trizyklische Antidepressiva oder Kalziumkanalblocker. Phenytoin selbst vermindert die Serumkonzentration von Antiepileptika wie Carbamazepin oder Valproinsäure, oralen Antikoagulantien,

Kortikosteroiden, oralen Kontrazeptiva und trizyklischen Antidepressiva; die Toxizität von Methotrexat kann verstärkt werden. (43, 60)

Eine Schwierigkeit bei dem Versuch, Antiepileptika nach ihrem Wirkmechanismus einzuteilen, stellen die Wirkstoffe dar, die in mehr als einem Angriffspunkt ihre Wirkung entfalten. Als Beispiel hierfür kann Topiramamat (Handelsname Topamax) gelten. Seine anfallsunterdrückende Wirkung beruht einerseits auf der Blockade der Na<sup>+</sup>-Kanäle. Andererseits bewirkt es eine Hemmung der Glutamatrezeptoren sowie eine erhöhte Aktivität an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Eingesetzt wird Topiramamat zur Monotherapie von Epilepsien ab einem Alter von 2 Jahren. In Kombinationstherapie wird es angewendet zur Behandlung von fokalen und primär generalisierten Anfällen und dem Lennox-Gastaut-Syndrom ab einem Alter von 2 Jahren. (43,50)

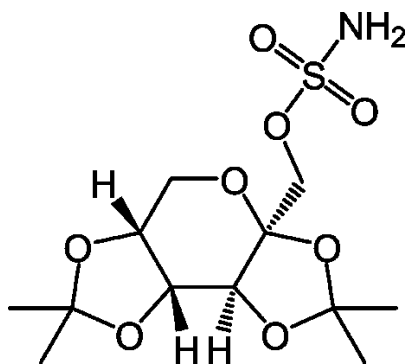


Abb. 8: Strukturformel von Topiramamat (61)

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt in der Pädiatrie bei einer Monotherapie 3-6 mg pro Kilogramm Körpergewicht am Tag, bei einer Kombinationstherapie (zum Beispiel mit Carbamazepin) erhöht sich die Tagesdosis auf 5-9 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Topiramamat wird schnell resorbiert und weist mit 80% eine hohe Bioverfügbarkeit auf. Der Großteil des Wirkstoffes wird nicht in der Leber metabolisiert und unverändert renal ausgeschieden, wobei die Plasmahalbwertszeit etwa 21 Stunden beträgt. (43)

Die beobachteten Nebenwirkungen sind zum einen unspezifische Beschwerden wie Gewichtsverlust, abdominelle Beschwerden und Leukopenie. Eine Nebenwirkung, die vor Beginn einer Topiramamat-Therapie besonders in Betracht gezogen werden muss, ist das Auftreten von zentralnervösen Störungen, genauer Schwindel, Ataxie, Asthenie, emotionale Labilität und kognitive Verlangsamung. Diese treten bei bis zu 10% der

Patienten in den ersten 6 Wochen auf und sind dosisabhängig, was bedeutet, dass diese Nebenwirkung durch alleiniges Verwenden zur Monotherapie reduziert werden kann. Carbamazepin und Phenytoin beschleunigen den Abbau von Topiramaten, durch Topiramaten werden die Plasmaspiegel von Phenytoin und Metformin erhöht, der von Digoxin vermindert. Mit ähnlich veranlagten Medikamenten zusammen kann Topiramaten das Risiko von Nierensteinen erhöhen. (62,63)

Alle bisher genannten Medikamente haben gemeinsam, dass sie als Monotherapie angewendet werden können, entweder als erste oder als zweite Wahl. In Gegensatz dazu steht Rufinamid (Handelsname Inovelon), welches nur als Zusatztherapie für die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zugelassen ist. Es handelt sich um einen relativ neuen Wirkstoff dessen genauer Wirkmechanismus noch ungeklärt ist, Hinweise zeigen bisher auf ein alleiniges Beeinflussen der Na<sup>+</sup>-Kanäle. In Studien hat sich bisher bei einer Zusatztherapie mit Rufinamid eine Reduktion der epileptischen Anfälle um mindestens 50% gezeigt. (64)

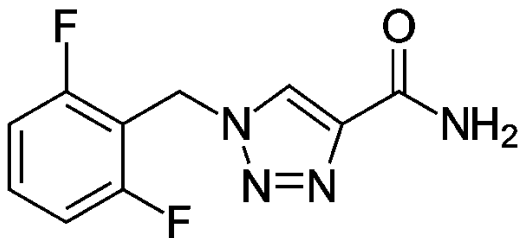


Abb. 9: Strukturformel von Rufinamid (65)

Rufinamid soll zusammen mit Nahrung aufgenommen werden, dadurch gelingt es, die Bioverfügbarkeit um etwa 50% zu vergrößern. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 7 bis 10 Stunden, danach wird der in der Leber metabolisierte Wirkstoff renal ausgeschieden. Die zu verabreichende Dosis hängt stark von den zusätzlich angewendeten Antiepileptika ab: Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital senken den Plasmaspiegel, Valproat erhöht ihn. Die empfohlenen Tages-Höchstdosen betragen 45 mg pro Kilogramm Körpergewicht bis zum vierten Lebensjahr (30 mg bei Valproattherapie) und 1000 mg ab dem fünften Geburtstag (600 mg bei Valproattherapie). (66)

Vom Nebenwirkungsprofil ist zu beachten, dass es unter Rufinamidgabe zu einem vermehrten Auftreten des Status epilepticus kommen kann. Andere häufige Nebenwirkungen sind Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen und Hauterscheinungen. Eine Auswirkung von Rufinamid auf andere Wirkstoffe ist nicht bekannt. (64,66)

#### 4.2.2 GABAerge Inhibition

Der Neurotransmitter GABA stellt den wichtigsten inhibitorischen Faktor zur Verhinderung von Krampfanfällen dar. Sollte der physiologische Ablauf gestört sein, bieten sich verschiedene Möglichkeiten an, medikamentös einzugreifen. Eine dieser Möglichkeiten ist das Eingreifen am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, was zu einer Öffnung der Cl<sup>-</sup> Kanäle führt und somit einer Depolarisation entgegenwirkt. Eine weitere Möglichkeit ist eine Verstärkung der GABAergen Transmission durch Hemmung von GABA abbauenden Enzymen und Förderung der GABA-Synthese. (49)

Ein weit verbreiteter Wirkstoff, der über die GABA vermittelte Signalinhibition seine Wirkung entfaltet, ist die Valproinsäure, beziehungsweise deren Salz Valproat (Handelsname Convulex). Der pharmakologisch relevante Mechanismus ist hier die Hemmung des GABA-Abbaus im synaptischen Spalt, außerdem wird auf die Na<sup>+</sup>-Kanäle hemmend eingewirkt. Valproat ist das Antiepileptikum, das am vielfältigsten angewendet werden kann. Es eignet sich zur Behandlung generalisierter Anfälle in Form von myoklonischen Anfällen, tonisch-klonischen Anfällen, des Status epilepticus und Absencen, wo es in den meisten Fällen die erste Wahl darstellt. Außerdem weist Valproat eine stimmungs- und impulsstabilisierende Wirkung auf, weshalb es bei bipolaren Störungen eingesetzt werden kann. (4, 43)

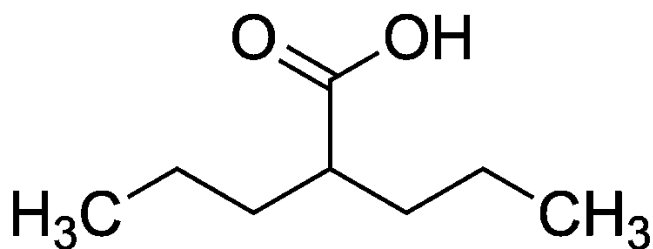


Abb. 10: Strukturformel von Valproinsäure (67)

Valproat kann ab einem Alter von 6 Jahren verabreicht werden. Im diesem Alter wird eine Erhaltungsdosis von 600 bis 1200 mg pro Tag angestrebt, ab dem fünfzehnten Lebensjahr kann diese auf bis zu 1500 mg pro Tag erhöht werden. Der Großteil des Wirkstoffes wird in der Leber metabolisiert, wobei die Plasmahalbwertszeit stark von Interaktionen mit anderen Antiepileptika abhängt, bei Monotherapie beträgt sie 12 bis 16 Stunden. (43)

Enzyminduzierende Antiepileptika, zum Beispiel Carbamazepin oder Phenytoin beschleunigen den Abbau von Valproat. Im Gegensatz dazu hemmt Valproat die Biotransformation von Lamotrigin, Phenytoin und Phenobarbital und erhöht damit deren Wirkspiegel, was sich beim Letzteren durch eine stärkere Sedierung bemerkbar macht. Außerdem erhöht sich bei einer gleichzeitigen Einnahme mit Acetylsalicylsäure-Präparaten die Blutungsneigung. Auch vom Valproat alleine wird die Blutungsneigung erhöht, nämlich durch eine Thrombozytopenie und einen Fibrinogenabfall. Vor allem bei Kleinkindern besteht außerdem das Risiko einer teils tödlich verlaufenden Leberfunktionsstörung. Folglich ist Valproat bei Lebererkrankungen und Blutungsstörungen kontraindiziert. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Verwirrtheit und reversibler Haarausfall. (4,68)

Da davon ausgegangen werden muss, dass eine antiepileptische Therapie lebenslang fortgeführt werden muss, ist ein Gesichtspunkt bei der pädiatrischen Behandlung von Mädchen die potentielle teratogene Wirkung von Valproat in der Embryogenese. Das relative Risiko für Geburtsdefekte ist sehr hoch und charakteristisch. Bei etwa 40% der exponierten Kinder zeigen sich ein verminderter IQ und eingeschränkte Kommunikationsfähigkeiten. Außerdem kommt es zu Fehlbildungen wie Spina bifida, Vorhofseptumdefekten oder Gaumenspalten, deren Inzidenz jedoch durch prophylaktische Folsäuregabe gesenkt werden kann. (69)

Die Fortschritte in der pharmakologischen Forschung zeigen sich in der Möglichkeit, alte, mit nicht akzeptablen Nebenwirkungen behafteten Arzneimittel nicht mehr als First Line Therapie einsetzen zu müssen. Als Beispiel hierfür eignet sich besonders Phenobarbital aus der Gruppe der Barbiturate, dessen Geschichte als Antiepileptikum über 100 Jahre zurückreicht. Die Wirkung Phenobarbitals beruht auf der

Antagonisierung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, wodurch es über eine verlängerte Öffnung der Cl<sup>-</sup>-Kanäle zu einer Hemmung der zellulären Erregbarkeit kommt. Während es aufgrund seiner kostengünstigen Herstellung weltweit immer noch das am weitesten verbreitete Antiepileptikum darstellt, ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt in Österreich nicht als Arzneimittel registriert. Eine Anwendung findet es noch als Therapie des refraktären Status epilepticus; historisch wurde es bei allen Epilepsieformen außer Absencen eingesetzt. (4,50,70)

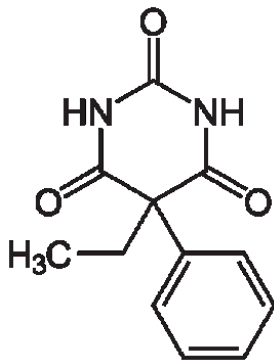


Abb. 11: Strukturformel von Phenobarbital (71)

Die Pharmakokinetik ist von hohen interindividuellen Unterschieden geprägt. Die übliche Tages-Anfangsdosis beträgt 3 bis 4 mg pro Kilogramm Körpergewicht, eine spätere Anpassung kann jedoch nötig sein. Die Halbwertszeit beträgt 49 bis 96 Stunden, danach wird das Phenobarbital in der Leber metabolisiert und renal ausgeschieden. (4, 72)

Die wichtigste mögliche Nebenwirkung einer Phenobarbitaltherapie ist deren sedierende Wirkung, verstärkt durch andere zentral dämpfende Arzneimittel wie Psychopharmaka, Narkotika, Schmerz- oder Schlafmittel oder durch Alkohol. Außerdem besteht bereits bei relativ kurzer Anwendung die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung, die folgende missbräuchliche Dosissteigerung und die damit verbundene Atemdepression.

Kontraindikationen sind Leber- und Nierenerkrankungen, Suchterkrankungen in der Vorgeschichte und Atemwegserkrankungen, besonders obstruktiver Natur.

Phenobarbital induziert das CYP-System und senkt den Plasmaspiegel verschiedener Wirkstoffe. Dazu gehören zum Beispiel Carbamazepin, Valproat, Phenytoin, Ethosuximid, Felbamat, Topiramat, trizyklische Antidepressiva, Haloperidol, Paracetamol, Glucokortikoide und Schilddrüsenhormone. (43, 70, 72)

In manchen Fällen erschwert sich die Rücknahme von nebenwirkungsreichen Medikamenten, da sie eine gute Wirkung bei ansonsten schwer behandelbaren Krankheitsbildern aufweisen. Als Beispiel hierfür kann man Vigabatrin (Handelsname Sabril) aufzeigen. Für die meisten Indikationen stellt es nur mehr ein Reservemedikament dar, es wird verwendet zur Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Für eine Indikation kann allerdings noch eine Monotherapie angewandt werden: die Behandlung des West-Syndroms, auch bekannt als Blick-Nick-Salaam-Anfälle (BNS-Anfälle). Biochemisch betrachtet ist Vigabatrin ein Abkömmling von GABA, es entfaltet seine Wirkung, indem es an die für den Abbau von GABA verantwortlichen Enzyme bindet und diese irreversibel hemmt. (4,43)

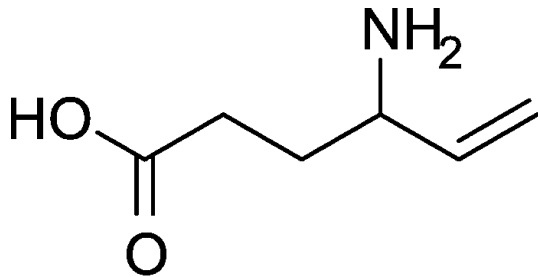


Abb. 12: Strukturformel von Vigabatrin (73)

Die optimale Erhaltungsdosis variiert je nach Einsatzgebiet. Bei einer Monotherapie des West-Syndroms können Dosierungen von 150 mg pro Kilogramm Körpergewicht angewandt werden. In Rahmen einer Zusatztherapie steigt die empfohlene Tagesdosis mit dem Körpergewicht. Begonnen wird mit bis zu 1 g pro Tag bei einem Gewicht von 15 Kilogramm, dies wird gesteigert, bis bei einem Gewicht von 50 Kilogramm die Erwachsenendosis von bis zu 3 g pro Tag erreicht wird. Die Resorption im Darm findet rasch und beinahe vollständig statt. Vigabatrin wird nicht in bedeutendem Ausmaß metabolisiert und mit einer Halbwertszeit von 5 bis 8 Stunden über den Harn ausgeschieden. (43,74)

Bei Vigabatrin-Gabe kommt es zwar kaum zu Interaktionen wohl aber zu einer Reihe von Nebenwirkungen wie Anämie, Nausea, abdominellen Schmerzen und in der Pädiatrie häufig zu Exzitation und Agitation. Die wichtigste Nebenwirkung, aufgrund deren Vigabatrin nur als Zusatzmedikation verwendet wird, ist das Entstehen von Gesichtsfeldeinschränkungen. Diese treten in etwa einem Drittel der behandelten Kinder

auf, ein deutlich geringerer Anteil als bei erwachsenen Patienten. Das Ausmaß der retinalen Schädigung ist abhängig von der kumulativen Vigabatrindosis; das Risiko dieser Nebenwirkung kann durch eine Therapiedauer von weniger als 6 Monaten reduziert werden. (74, 75)

Eine wichtige antikonvulsive Arzneimittelgruppe, die in der Dauerbehandlung jedoch kaum eine Rolle spielt, ist die der Benzodiazepine. Das ist der Tatsache geschuldet, dass als typisches Charakteristikum der Benzodiazepine eine starke Toleranzentwicklung auftritt, die zu einer Wirkungsminderung sowie zu einer Neigung zu Entzugsanfällen nach abruptem Absetzen führt. Als seltene Ausnahme darf der Wirkstoff Clobazam (Handelsname Frisium) gelten. Er wird bei standardmäßig nicht behandelbaren Epilepsien als Zusatztherapie oder bei erhöhter Anfallsbereitschaft eingesetzt. Möglichkeiten zur Anwendung sind fokale und generalisierte Anfälle sowie der Status epilepticus. Ein Grund für die bessere Verträglichkeit dieses Wirkstoffes ist der biochemische Aufbau des Wirkstoffes, der spezifischer auf die Untereinheiten des GABA-Rezeptors bindet, diesen agonisiert und dadurch zu einer Hyperpolarisation führt. (43, 50, 76)

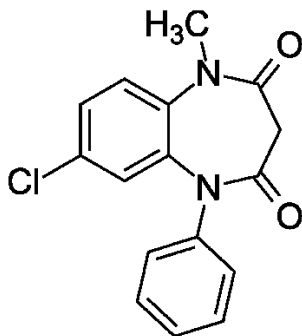


Abb. 13: Strukturformel von Clobazam (77)

Generell gilt, dass Benzodiazepine bei Minderjährigen nur nach sorgfältiger Abwägung verschrieben werden sollten. In den meisten Fällen reicht eine Tages-Erhaltungsdosis von 0,3 bis 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Von pharmakokinetischer Seite wird Clobazam zu 90 % resorbiert und nach einer Halbwertszeit von 18 Stunden in der Leber metabolisiert. (43, 78)

Clobazam weist ähnliche Nebenwirkungen wie andere Benzodiazepine auf, aufgrund des unterschiedlichen biochemischen Aufbaus sind diese allerdings weniger ausgeprägt. Dennoch besteht das Risiko von Übelkeit, Somnolenz, Tremor, Exanthenen, Atemdepression oder einer Abhängigkeitsentwicklung. Zusätzlich kommt es zu einer Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger Einnahme von Opioiden beziehungsweise anderer zentral dämpfender Arzneimittel wie Neuroleptika oder Antidepressiva. Die Zufuhr von Alkohol kann ebenso die Bioverfügbarkeit und folglich die Wirkung von Clobazam erhöhen. Als weitere Interaktion kann es zu Erhöhungen des Plasmaspiegels von Valproat und Phenytoin kommen. (76, 78)

Wie auch bei den Na<sup>+</sup>-Kanal-Blockern gibt es auch bei den auf die GABA-Transmission wirkenden Arzneimitteln bestimmte Wirkstoffe, die nur in der Kombinationstherapie für bestimmte Epilepsiesyndrome zugelassen sind. Als Beispiel dafür kann Stiripentol (Handelsname Diacomit) genannt werden, indiziert als Zusatztherapie des Dravet-Syndroms bei nicht angemessener Anfallskontrolle unter Therapie mit Clobazam oder Valproat. Die Wirkung des Wirkstoffes wird auf verschiedenen Wegen erzielt. Einerseits erhöht Stiripentol im Tierversuch die interneuronale Konzentration von GABA, andererseits wird über einem den Barbituraten ähnlichen Mechanismus auf GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren eingewirkt. Zusätzlich interagiert der Wirkstoff mit anderen Antikonvulsiva wie Valproat, Phenytoin oder Phenobarbital. (79,80)

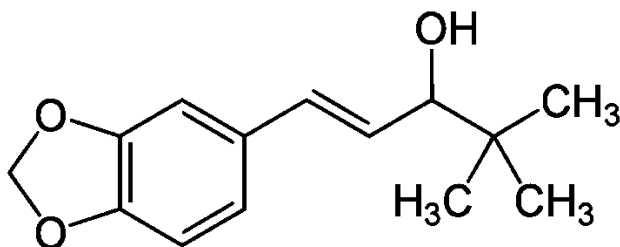


Abb. 14: Strukturformel von Stiripentol (81)

Die tägliche Erhaltungsdosis beträgt 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Die Geschwindigkeit der Dosiserhöhungen, bis diese Menge erreicht wird, ist altersabhängig: Je jünger, desto schneller. Stiripentol wird in umfangreichem Ausmaß über das CYP-System der Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden. (80)

Das Nebenwirkungsprofil von Stiripentol ist ausgedehnt. Bei über 10% der behandelten Kinder traten Folgen wie Appetits- und Gewichtsverlust, Schlaflosigkeit, Verhaltensstörungen, Benommenheit oder abdominelle Schmerzen auf. Aufgrund der Auswirkungen auf dem CYP-Metabolismus existieren verschiedene Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die teilweise klinisch noch nicht ausreichend untersucht wurden. So kommt es zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Mutterkornalkaloiden, Statinen und Immunsuppressiva. Betroffene Antiepileptika sind unter anderem Phenobarbital, Phenytoin, Clobazam und Valproat; bei ihnen muss auf das potentielle Risiko einer Überdosierung geachtet werden. (79,80)

### **4.2.3 Glutamatrezeptorblocker**

Als wichtigster erregender Neurotransmitter nimmt Glutamat eine zentrale Rolle in dem Verständnis von Epilepsien ein. Die Erregung wird dabei über Rezeptoren des NMDA- oder AMPA-Typs vermittelt. Der Versuch des pharmakologischen Eingreifens zielte zuerst auf eine Hemmung des NMDA-Rezeptors, was jedoch mit starken Nebenwirkungen bei geringer antikonvulsiver Wirkung führte. Der neuere Wirkstoff Perampanel bindet selektiv an AMPA-Rezeptoren und führt zu einer herabgesetzten Glutamat-Konzentration. Dadurch wird bei guter Verträglichkeit eine Anfallsreduktion erreicht; die Sicherheit des Wirkstoffes ist in der Pädiatrie jedoch noch nicht erwiesen. (14)

Bei dem erwähnten auf den NMDA-Rezeptor wirkenden Mittel handelt es sich um Felbamat (Handelsname Taloxa). Aufgrund der schlechten Verträglichkeit ist der Wirkstoff bei epileptischen Anfällen nicht als Mittel der ersten Wahl anzuwenden. Bisher besteht die einzige Zulassung von Felbamat bei der Zusatzbehandlung eines Lennox-Gastaut-Syndroms, sofern sich durch zuvor eingeleitete Therapien keine Besserung erreichen lässt. Zwei bis drei Monate nach Behandlungsbeginn sollte das Behandlungsergebnis von Felbamat überprüft werden. Nur bei Patienten, bei denen entweder die Frequenz oder die Stärke der Anfälle abgenommen hat, sollte die Therapie weitergeführt werden. (4, 50, 82)

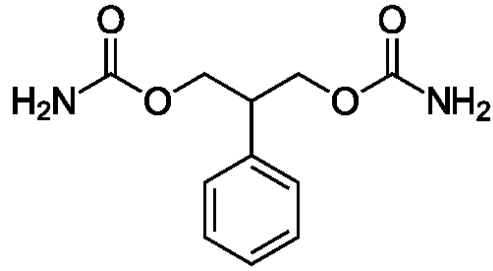


Abb. 15: Strukturformel von Felbamat (83)

Felbamat kann in Kombination mit Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Valproinsäure angewendet werden. Zu Behandlung wird eine reduzierte Dosis sowohl von Felbamat als auch der Begleitantiepileptika eingesetzt. Danach kann bis auf eine Tagesdosis von 45 mg pro Kilogramm Körpergewicht erhöht werden. Nach einer nahezu vollständigen Resorption wird teilweise in der Leber metabolisiert und mit einer Plasmahalbwertszeit von 15 bis 23 Stunden über die Niere ausgeschieden. (4, 82)

Der Hauptgrund, weshalb Felbamat nur als Reservemedikation angewandt wird, ist das Risiko, eine aplastische Anämie zu entwickeln. Diese tritt in einem von 4000 Fällen auf und weist eine Letalität von 30% auf. Die Fälle treten 2 bis 12 Monate nach Therapiebeginn auf, die zugrundeliegende Schädigung des Knochenmarks kann jedoch schon Wochen bis Monate früher stattgefunden haben. Ebenso schwerwiegend sind mögliche Fälle von akutem Leberversagen. Zur raschen Erkennung dieser Nebenwirkungen ist es wichtig, unter Felbamat-Therapie alle zwei Wochen eine Kontrolle des Gesamtblutbildes und der Leberwerte durchzuführen und die Therapie wenn nötig abbrechen. Andere, weniger schwerwiegende Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, Ataxie, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Appetitlosigkeit. Felbamat bildet mit anderen Antiepileptika deutliche Wechselwirkungen aus. Es reduziert den Plasmaspiegel von Carbamazepin und erhöht den von Phenytoin, Phenobarbital und Valproinsäure. Umgekehrt wird der Plasmaspiegel von Felbamat durch Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital reduziert. (82)

#### 4.2.4 Kalziumkanalblocker

Die spannungsabhängigen Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ )-Kanäle werden in zwei Untergruppen eingeteilt. Die erste davon sind die  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle von L-, R-P/Q, und N-Typ, die durch

hohe Spannungen aktiviert werden. Antikonvulsive Effekte können durch eine Regulation des  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegels erreicht werden, wodurch die Neurotransmitterfreisetzung und somit die Reizweiterleitung gehemmt werden. Die zweite Gruppe ist die der  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle vom T-Typ, die an der Regulation neuronaler Entladung beteiligt sind und vor allem im Thalamus exprimiert sind. Diese sorgen für eine der Entladung vorausgehende Hyperpolarisation der Neurone. Besonders hochfrequente Entladungen der thalamischen Neurone kommen bei epileptischen Anfällen vom Absence-Typ vor, was erklärt, wieso Wirkstoffe dieser Gruppe sich besonders gut zur Behandlung von Anfällen dieser Art eignen. (14)

Eine Medikamentengruppe, deren Wirkung auf diesem Prinzip basiert ist die der Succinimide. Der am häufigsten angewendete Wirkstoff aus dieser Gruppe ist das Ethosuximid (Handelsname Petinimid). Zusätzlich zu der Hemmung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle wird die antiepileptische Wirkung durch eine hemmende Wirkung auf den Abbau von GABA erreicht. Eingesetzt werden kann das Mittel bei Absence-Epilepsie und myoklonischen-astatischen Petit-mal Anfällen. Zusammen mit Valproat stellt Ethosuximid das Therapeutikum der ersten Wahl bei Absencen dar. Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen und der möglichen teratogenen Effekte von Valproat ist Ethosuximid bei pädiatrischer Absence-Epilepsie bevorzugt. Sollten aber sowohl Absencen als auch generalisierte tonisch-klonische Anfälle auftreten, ist Valproat zu bevorzugen, da Ethosuximid einerseits keinen Einfluss auf tonisch-klonische Krämpfe aufweist und andererseits bei entsprechender Veranlagung Grand-mal Anfälle auslösen kann. (4, 84)

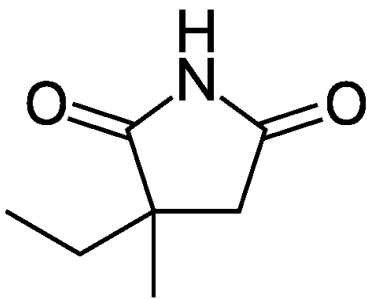


Abb. 16: Strukturformel von Ethosuximid (85)

Nach oraler Gabe wird Ethosuximid fast vollständig resorbiert und nach hepatischer Metabolisierung renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt bei Kindern etwa 30 Stunden, die pädiatrische Dosierung 20 bis 40 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. (43)

Generell ist Ethosuximid ein Medikament mit einem relativ günstigen Risikoprofil. Die häufigsten unter Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Verhaltensänderungen wie Reizbarkeit und Erregungszustände. Weiters können Schwindel, Oberbauchbeschwerden, Veränderungen des Blutbildes und dermatologische Veränderungen von Exanthemen bis zum seltenen Steven-Johnson-Syndrom auftreten. Bei Überdosierungen kann ein hypnotischer Effekt auftreten. Bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Antiepileptika können Wechselwirkungen auftreten. So wird der Plasmaspiegel von Ethosuximid durch gleichzeitige Gabe von Carbamazepin erniedrigt und durch Gabe von Valproat erhöht. Vorsicht geboten ist bei Wechselwirkungen mit zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen, Opioiden, Anxiolytika und Antidepressiva, da es zu einer verstärkten Sedierung kommen kann. Aus derselben Ursache ist Vorsicht beim Konsum von Alkohol geboten. (4, 43, 84)

Mit Mesuximid befindet sich ein weiteres Succinimid in klinischem Gebrauch. Im Unterschied zu Ethosuximid entsteht die pharmakologisch wirksame Form erst durch Metabolisierung in der Leber. Seine Wirkung ist im Vergleich zu Ethosuximid schwächer und es wird nur als Reservemedikation verwendet. (4)

Ein Beispiel für ein Antiepileptikum, das auf hochspannungsabhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle wirkt, ist Gabapentin (Handelsname Neurontin). Der Wirkstoff weist zwar strukturelle Ähnlichkeiten mit dem Neurotransmitter GABA auf, wirkt jedoch weder auf GABA-Rezeptoren noch auf eine verlangsamte Wiederaufnahme. Eine erhöhte Freisetzung des Neurotransmitters wird diskutiert, es liegen jedoch keine eindeutigen Ergebnisse vor. Der genaue Wirkmechanismus von Gabapentin ist noch unbekannt, es zeigt jedoch eine hohe Affinität zu den spannungsabhängigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen und scheint die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter zu verhindern. Das Einsatzgebiet von Gabapentin sind fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung. In einem Alter von 3 bis 12 Jahren wird Gabapentin als Zusatztherapie verwendet, ab 12 Jahren ist

eine Anwendung als Monotherapie möglich. Ein in der Pädiatrie weniger relevantes Einsatzgebiet ist die Behandlung neuropathischer Schmerzen. (4, 50)

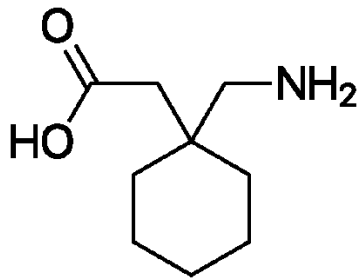


Abb. 17: Strukturformel von Gabapentin (86)

Die empfohlene Tages-Dosierung beträgt bei Patienten, die jünger als zwölf Jahre sind, 30 bis 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht und bei älteren Patienten 1800 bis 3600 mg, aufgeteilt auf drei Gaben. Gabapentin weist keine Verstoffwechslung in der Leber auf und wird mit einer Halbwertszeit von 5 bis 7 Stunden renal ausgeschieden. (4, 43)

Das Nebenwirkungsprofil von Gabapentin ist relativ mild. Auftreten können Übelkeit, Gewichtszunahme bei gesteigertem Appetit, Leukopenie, Ödeme, psychische Symptome wie Reizbarkeit oder zentralnervöse Symptome wie Müdigkeit, Schwindel und Ataxie. Unter Gabapentintherapie wird von Fällen von Pankreatitis berichtet. Der Kausalzusammenhang ist unklar, dennoch stellt eine bereits vorhandene Pankreatitis eine Kontraindikation zur Gabe von Gabapentin dar. Außerdem ist Vorsicht bei gleichzeitiger Opioidtherapie geboten, da es zu einer Depression des Zentralnervensystems mit Sedierung und Atemdepression kommen kann. Da der Wirkstoff nicht über das CYP-System metabolisiert wird, treten kaum Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf. Allein die gleichzeitige Gabe von aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida kann die Bioverfügbarkeit von Gabapentin reduzieren. (4, 87)

#### 4.2.5 Andere Wirkmechanismen

Während die meisten antiepileptischen Wirkstoffe den zuvor beschriebenen Prinzipien folgen sind diese nicht die einzigen Möglichkeiten Epilepsien pharmakologisch zu beeinflussen. Ein Wirkstoff, der seine Wirkung über einen anderen Weg entfaltet, ist Levetiracetam (Handelsname Keppra). Es dringt in Vesikel ein, aus denen sich

Neurotransmitter entleert haben, und bewirkt über Beeinflussung des Vesikelproteins SV2A die neuerliche Transmitterfreisetzung aus den betroffenen Axonen. Die Wirkung ist besonders stark bei sich häufig entleerenden Vesikeln wie zum Beispiel jenen, aus denen bei einem epileptischen Anfall das exzitatorische Glutamat entweicht.

Levetiracetam ist als Monotherapie bei partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab einem Alter von 16 Jahren zugelassen. Als Zusatztherapie ist ein Einsatz bei Anfällen dieser Art ab einem Alter von 4 Jahren möglich, sowie ab einem Alter von 12 Jahren bei juveniler myoklonischer Epilepsie oder bei idiopathischer generalisierter Epilepsie. (49, 88)

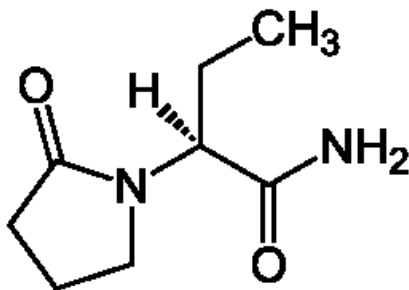


Abb. 18: Strukturformel von Levetiracetam (89)

Die optimale Tages-Dosierung von Levetiracetam als Monotherapie beträgt maximal zweimal 1500 mg. Bis zu einem Erreichen von 50 Kilogramm Körpergewicht oder dem 18. Geburtstag (je nachdem, was früher eintritt) ist bei einer Monotherapie als maximale Tages-Dosierung zweimal 30 mg pro Kilogramm Körpergewicht anzusetzen, danach ebenfalls zweimal 1500 mg. Levetiracetam wird nach oraler Gabe fast vollständig resorbiert. In der Leber findet eine enzymatische Hydrolyse statt, danach wird der Wirkstoff mit einer Halbwertszeit von fünf bis sieben Stunden über den Harn ausgeschieden. (88, 90).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Levetiracetam äußern sich entweder auf der neurologischen Seite mit Symptomen wie Somnolenz, Tremor, Aufmerksamkeitsstörungen, Kopfschmerzen oder Benommenheit oder auf der psychologischen Seite mit Symptomen wie Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen oder Depressionen. Außerdem kann es zu Abdominalschmerzen, Gewichtszunahme, Übelkeit, Schwindel oder Exanthemen kommen. Levetiracetam geht mit einem geringen Potential für medikamentöse Wechselwirkungen einher; Interaktionen mit dem CYP-

System sind keine bekannt. Der Wirkstoff weist keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration häufiger Antiepileptika wie Carbamazepin, Valproat, Topiramate oder Lamotrigin auf. Auch im Gegenzug entsteht durch diese Mittel keine Änderung des Levetiracetamspiegels. (4, 88, 90)

Um ein weiteres Antiepileptikum mit einem anderen Wirkmechanismus handelt es sich bei Sultiam (Handelsname Ospolot), einem Wirkstoff aus der Gruppe der Carboanhydrase-Inhibitoren. Sein Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird, dass in den Neuronen des Gehirns eine moderate Azidose hervorgerufen wird, die die Erregbarkeit herabsetzt und folglich die Frequenz von Depolarisationen erniedrigt. Sultiam wurde vor etwa 50 Jahren entwickelt, weitverbreitete Anwendung fand es jedoch erst in den letzten Jahren in Europa und Israel als Therapie der Rolando-Epilepsie, auch bekannt als benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes. Aufgrund des benignen Krankheitsbild besteht nicht in jedem Fall eine Behandlungsindikation, Entscheidungsfaktoren bezüglich einer Behandlung stellen das Alter des Kindes, die Anfallshäufigkeit und die Intensität der Elektroenzephalogramm-(EEG) Auffälligkeiten dar. (26, 91)

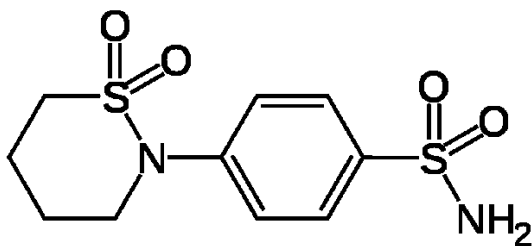


Abb. 19: Strukturformel von Sultiam (92)

Die Tages-Erhaltungsdosis von Sultiam beträgt 5 bis 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht, aufgeteilt auf drei Einzelgaben. Nach oraler Gabe wird der Wirkstoff rasch und vollständig resorbiert. Die Halbwertszeit reicht von 2 bis zu 16 Stunden. Etwa zwei Drittel des Wirkstoffs werden in der Leber metabolisiert; die Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Niere. (93)

Unter Therapie kann es zu einer Reihe von Nebenwirkungen kommen. Häufig sind Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Doppelbilder, Gewichtsverlust mit Appetitlosigkeit und Atembeschwerden wie zum Beispiel erhöhte Atemfrequenz. Ebenso

kann es zu kardialen Nebenwirkungen wie Tachykardie oder Stenokardie kommen. Aus diesem Grund besteht eine Kontraindikation für Patienten mit Hyperthyreose und Bluthochdruck. Zusätzlich zu den Nebenwirkungen besteht eine Reihe von Arzneimittelinteraktionen. Bei der gleichzeitigen Gabe mit Phenytoin kann der Plasmaspiegel von Phenytoin stark ansteigen. Die Plasmakonzentration von Sultiam hingegen wird durch Carbamazepin verringert. Falls Sultiam gleichzeitig mit anderen Carboanhydrasehemmern wie Topiramaten oder Acetazolamid gegeben wird, können die Nebenwirkungen verstärkt auftreten. Während der Therapiedauer sollte auf Alkoholkonsum verzichtet werden, da das Risiko negativer Reaktionen besteht. Diese äußern sich als Kopfschmerzen, Atemdepression, Verwirrtheit, Arrhythmien oder Bewusstlosigkeit bis hin zu epileptischen Anfällen. (91, 93)

## **5 Therapie des Status epilepticus**

### **5.1 Grundlagen**

Der Status epilepticus, die ausgeprägteste Form, in der ein epileptischer Anfall auftreten kann, gehört zu den wichtigsten neurologischen Notfällen, die eine sofortige Aufmerksamkeit erfordern. Der Status epilepticus kann in jeder Form auftreten: fokal, generalisiert oder aus verschiedenen Formen entstehend. Die Epidemiologie beträgt etwa 20 pro 100.000 Personen im Jahr, hochgerechnet auf Österreich wären das über 1700 Fälle im Jahr. Die Entstehung des Status epilepticus hängt von den die neuronalen Erregungen kontrollierenden Mechanismen ab. Entweder kommt es zu einer Dysfunktion der Mechanismen, die zu einer Beendigung der Anfälle führen sollten, oder zu abnormalen Mechanismen, die zu einer verlängerten Anfallsdauer führen. Die zeitlichen Dimensionen, ab wann von einem epileptischen Status gesprochen wird, wurden 2015 von der International League Against Epilepsy neu definiert und 2 Parameter zur Anfallsbeurteilung festgelegt. Bei dem ersten Parameter handelt es sich um die Anfallsdauer, bis von einem abnormal verlängerten Anfall gesprochen werden kann. Diese Dauer beträgt bei tonisch-klonischen Anfällen 5 Minuten, bei fokalen Anfällen 10 Minuten und bei Absencen 15 Minuten. Der zweite Parameter ist der Zeitpunkt, ab dem mit bleibenden neurologischen Schäden zu rechnen ist. Hier beträgt

die Dauer bei tonisch-klonischen Anfällen dreißig Minuten und bei fokalen Anfällen 60 Minuten, bei Absencen fehlen jedoch Daten zur Festlegung dieses Parameters. (14, 94)

Der Status epilepticus kann eine Vielzahl von Gründen haben, von denen die meisten nicht zur Gruppe der Epilepsien gehören. Grundsätzlich ist eine Einteilung in zwei ätiologische Gruppen möglich: symptomatisch und kryptogen. Kryptogen wird hier strikt als unbekannte Ursache definiert und darf nicht mit der Gruppe der kryptogenen Epilepsien, bei denen organische Ursachen vermutet werden, verwechselt werden. Symptomatisch bedeutet in diesem Zusammenhang, dass eine Grunderkrankung zugrunde liegt, sei es akut (zum Beispiel im Rahmen einer Infektion), post-akut (zum Beispiel nach überstandener Enzephalitis oder posttraumatisch), progressiv (im Rahmen eines Hirntumors) oder aufgrund einer bekannten Epilepsie. In der Pädiatrie treten die meisten Fälle entweder post-akut oder akut im Rahmen von Fieberkrämpfen auf. Es besteht eine genetische Disposition, einen Status epilepticus zu entwickeln. Als Beispiel kann das Dravet-Syndrom aufgezeigt werden, in dessen Rahmen es vermehrt zu Fieberkrämpfen im ersten Lebensjahr kommen kann. (94, 95)

Die Prognose des Status epilepticus ist abhängig vom Alter des Patienten und von der Ätiologie des Anfalles. Während die meisten Patienten mit Status epilepticus an keinem Epilepsiesyndrom erkrankt sind, beträgt das Risiko, nach einem solchen Vorfall Epilepsie zu entwickeln, bis zu 36%. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist besonders hoch bei symptomatischen Anfallsursachen wie traumatischen oder hypoxischen Gehirnverletzungen. Bei bereits diagnostizierter Epilepsie besteht ein erhöhtes Risiko, eine therapierefraktäre Erkrankungsform zu entwickeln. Grundsätzlich weist der pädiatrische Status epilepticus eine bessere Prognose als bei Erwachsenen auf. Die Akutmortalität beträgt bei Kindern 0% bis 4%, die Langzeitmortalität bis zu 22%, wobei bei Patienten im ersten Lebensjahr mit einem schlechteren Outcome zu rechnen ist. Eine Erklärung dafür ist das vermehrte Auftreten akut symptomatischer Fälle in diesem Alter. Eine Auswirkung auf die kognitive Entwicklung ist häufig zu beobachten. Auch hier zeigt sich eine starke Abhängigkeit von der Ätiologie, ein erhöhtes Risiko besteht zum Beispiel bei Vorliegen einer Enzephalopathie. (96)

## **5.2 Therapieschema**

Essentiell für den Behandlungserfolg im Falle eines Status epilepticus ist der zeitnahe Behandlungsbeginn, da durch Verzögerungen das Ansprechen auf eine antikonvulsive Medikation vermindert wird. Deshalb ist es wichtig so früh wie möglich, am besten schon vor Erreichen der Klinik, mit der indizierten Therapie zu beginnen. Die Behandlung des Status epilepticus sollte wenn möglich auf einer neurologischen Intensivstation erfolgen, besonders in schlecht auf Behandlung ansprechenden Fällen. Grundsätzlich sollten alle Medikamente intravenös verabreicht werden. Ist dies nicht machbar, besteht die Möglichkeit der intramuskulären, rektalen oder bukkalen Applikation. (14, 43)

Die Therapie des Status epilepticus beginnt mit einer Stabilisierungsphase, in der der Patient in Bezug auf Atmung, Kreislauf und Oxygenierung untersucht wird und ein Monitoring durch Elektroenzephalogramm (EEG) gestartet wird. Eine Hypoglykämie als Differentialdiagnose sollte durch eine Messung des Blutzuckerspiegels ausgeschlossen werden; außerdem sollte ein intravenöser Zugang gelegt werden. (97)

Wenn nach 5 Minuten keine Besserung eingetreten ist, wird mit der ersten Therapiestufe begonnen. Alle Medikamente, die im klinischen Alltag in diesem Stadium angewendet werden, gehören der Gruppe der Benzodiazepine an. Die bevorzugte Therapie besteht aus Legung eines venösen Zuganges und anschließender Gabe von intravenösem Lorazepam in der Dosierung von 0,1 mg pro Kilogramm Körpergewicht (maximal 10 mg) und einer Applikation mit 2 mg pro Minute. Alternativ kann intravenöses Diazepam in einer Dosierung von 0,15 mg pro Kilogramm Körpergewicht und einer Applikation von 5 mg pro Minute angewendet werden (maximal 30 mg). Sollte kein Behandlungserfolg auftreten, können Lorazepam beziehungsweise Diazepam ein zweites Mal in gleicher Dosierung verabreicht werden. Es bestehen diverse Behandlungsmöglichkeiten, die keinen venösen Zugang erfordern. Zu nennen ist hier vor allem intramuskuläres Midazolam in einer Dosierung von 5 mg bei einem Körpergewicht unter 40 Kilogramm beziehungsweise 10mg darüber. Im präklinischen Setting besteht die Möglichkeit der Gabe von rektalem Diazepam, intranasalem Midazolam sowie bukkalem Midazolam. (97, 98)

Die zweite Therapiestufe ist nach einer Anfallsdauer von 20 Minuten zu beginnen. Verabreicht werden hier die Antiepileptika Phenytoin, Levetiracetam und Valproat. Es liegen keine Beweise vor, dass einer der Wirkstoffe eine höhere Wirksamkeit als die anderen aufweist. Phenytoin führt erst nach frühestens 20 Minuten zu einem wirksamen Plasmaspiegel, weshalb in der Frühphase zu einer Kombination mit einem Benzodiazepin geraten wird. Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht, in den ersten fünf Minuten beträgt die Applikation 50 mg pro Minute, der Rest der Dosis wird über 20 Minuten verabreicht. Valproat weist relativ wenige Nebenwirkungen auf, seine Wirksamkeit ist bisher allerdings außer beim Absencenstatus nicht ausreichend geklärt. Zuerst sollten 20 bis 30 mg pro Kilogramm Körpergewicht als Bolus verabreicht werden, danach 6 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde. Levetiracetam zeigt eine gute Verträglichkeit, die Datenlage bezüglich seiner Verwendung ist allerdings noch eher unvollständig. Die Dosierung beträgt hier 60 mg pro Kilogramm Körpergewicht. (41, 97, 98)

Bei etwa einem Drittel der Fälle tritt durch die ersten beiden Stufen keine Linderung ein. Erreicht die Anfallsdauer 40 Minuten, ist die dritte Therapiestufe anzuwenden. Als Voraussetzung für diesen Schritt muss der Patient intubiert und beatmet sein, bevor versucht wird, durch intravenöse Gabe anästhetischer Wirkstoffe den Anfall zu durchbrechen. Verwendet werden hierfür Midazolam, Propofol oder die Barbiturate Thiopental oder Phenobarbital, wobei keine klaren Daten darüber vorliegen, welcher der Wirkstoffe bevorzugt anzuwenden ist. Grundlegend gilt, dass zu diesem Zeitpunkt jede Therapie unter EEG-Kontrolle stattfinden sollte. Die optimale Dosierung von Phenobarbital beträgt 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht mit einer Applikation von 100 mg pro Minute, die von Thiopental zunächst 5 bis 7 mg pro Kilogramm Körpergewicht als Bolus, danach 3 bis 7 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde. Propofol wird verabreicht in einer initialen Dosis von 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht, gefolgt von 4 bis 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde. Zu Beginn der Therapie sollte Midazolam als Bolus mit einer Dosierung von 0,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht werden, danach 0,1 bis 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde. (3, 43, 98)

## **5.3 Wirkstoffe zur Akuttherapie**

### **5.3.1 Benzodiazepine**

Alle antiepileptischen Wirkstoffe, die aufgrund ihrer schnellen Wirksamkeit üblicherweise zur First-Line Therapie des Status epilepticus verwendet werden, gehören zur Gruppe der Benzodiazepine. Ihre Wirkung entfalten die Wirkstoffe am  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptor der Neurone des zentralen Nervensystems (ZNS). Durch die dortige Bindung wird die Öffnungsfrequenz der Chlorid( $\text{Cl}^-$ )-Kanäle erhöht, was zu einer Hyperpolarisation und herabgesetzten Erregbarkeit der Neuronen führt. (43, 49)

Zusätzlich zu dem Einsatzgebiet als Antiepileptikum werden Benzodiazepine ebenfalls als Tranquillantien, das heißt zur Behandlung von Angst- und Schlafstörungen eingesetzt. (50)

Das Mittel erster Wahl unter den Benzodiazepinen ist Lorazepam, das aufgrund seiner länger andauernden antikonvulsiven Wirkung bevorzugt wird. Der zweite wichtige Wirkstoff, Diazepam, passiert zwar aufgrund seiner Lipophilie schnell die Blut-Hirn-Schranke und zeigt folglich einen schnellen Wirkungseintritt, allerdings verteilt sich der Wirkstoff schnell in das periphere Gewebe, was zu einer verkürzten antiepileptischen Wirkung führt. Ein Vorteil von Diazepam in präklinischen Situationen ist die Möglichkeit der rektalen Gabe. Ebenso wichtig bei fehlendem intravenösem Zugang ist Midazolam. Erprobte Anwendungsarten dieses Wirkstoffes sind bukkal, intramuskulär oder intravenös. Diese verschiedenen Anwendungsarten sind möglich, da das normalerweise wasserlösliche Midazolam im Körper so metabolisiert wird, dass es fettlöslich ist und somit die Blut-Hirn-Schranke überschreiten kann. Die Gabe von bukkalem Midazolam ist der Gabe von rektalem Diazepam überlegen, ebenso ist intramuskuläre Midazolamgabe der schnellste Weg zur Anfallsfreiheit bei fehlendem intravenösem Zugang. Sollte ein therapierefraktärer Anfall vorliegen, stellt intravenöses Midazolam eine Behandlungsmöglichkeit dar. Weitere Benzodiazepine wie Clonazepam werden teils ebenso für die Notfalltherapie eingesetzt, es existieren jedoch wenige Studien die ihre Effektivität in Vergleich mit bereits angeführten Mitteln vergleichen. (43, 98)

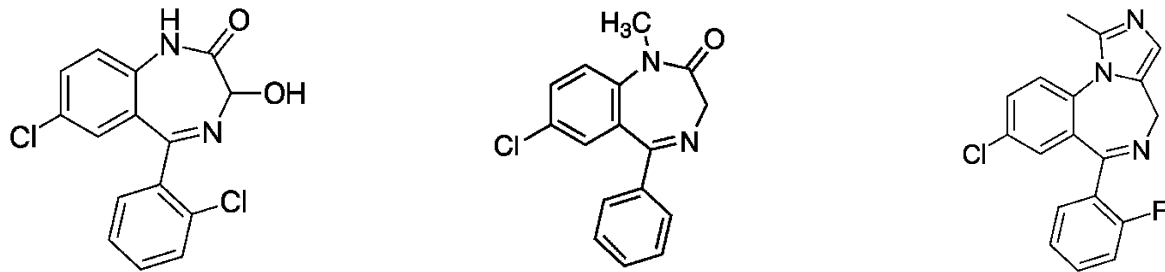


Abb. 20: Strukturformeln von Lorazepam (99), Diazepam (100) und Midazolam (101)

Benzodiazepine sind nur in Ausnahmesituationen zur Dauertherapie von Epilepsien geeignet. Das Charakteristikum, das dafür verantwortlich ist, ist die Toleranzentwicklung, die zu einer Abnahme der antikonvulsiven Wirksamkeit führt. Es besteht außerdem die Gefahr einer relativ raschen Abhängigkeitsentwicklung. Beim schlaghaften Absetzen von Benzodiazepinen würde es dann zum Entzugssyndrom kommen, bei dem teils tödliche Krämpfe auftreten können. Nebenwirkungen bei akutem Einsatz sind Bewusstseinsstörungen, Muskelrelaxation sowie eine Atem- und Kreislaufdepression. Kontraindiziert ist die Gabe bei bestehender Atemdepression; Vorsicht ist geboten falls der Patient Alkohol oder zentral dämpfende Medikamente zu sich genommen hat, da es zu einer gegenseitigen Verstärkung kommen kann. (4, 43, 49)

### 5.3.2 Barbiturate

Auch die Wirkstoffgruppe der Barbiturate (Abkömmlinge der Barbitursäure) entfaltet am GABA-Rezeptor ihre Wirkung. Wie bei den Benzodiazepinen kommt es zu einem erhöhten Einfluss von Cl<sup>-</sup>-Ionen, im Gegensatz zu ihnen wird jedoch die Dauer und nicht die Frequenz der Kanalöffnungen beeinflusst. In höherer Dosierung werden bei Barbituraten zentralnervöse Prozesse unselektiv gehemmt. Historisch wurden Barbiturate lange Zeit als Schlafmittel eingesetzt, aufgrund des starken Nebenwirkungsprofils wurden sie im klinischen Alltag immer mehr verdrängt. Heutzutage noch bedeutend ist der Einsatz von Thiopental als Narkosemittel. Der Bewusstseinsverlust unter Barbituraten geschieht sehr rasch, allerdings hält die anästhetische Wirkung weniger als 10 Minuten an. In der Epilepsitherapie stellt Phenobarbital immer noch den weltweit am weitesten verbreiteten Wirkstoff dar. (4, 49)

Traditionell stellen Barbiturate die anästhetische Therapie des refraktären Status epilepticus dar. Meist werden Thiopental oder Pentobarbital angewendet, auch der Einsatz von Phenobarbital stellt eine Behandlungsmöglichkeit dar. Vorteilhaft spricht für den Einsatz von Barbituraten, dass eine starke antiepileptische Wirkung vorliegt, unvorhergesehene Nebenwirkungen selten auftreten und die Wirkung aufgrund jahrelanger Anwendung gut erforscht ist. Zusätzlich wird eine neuroprotektive Rolle vermutet. Die Anwendung dieser Wirkstoffgruppe ist jedoch mit diversen Nachteilen behaftet. Einer davon ist die unvorteilhafte Pharmakokinetik. Während die Wirkstoffe rasant die Blut-Hirn-Schranke passieren und ihre anästhetische Wirkung entfalten, kommt es danach zu einer schnellen Akkumulation vorwiegend im Muskelgewebe, was zu einer verlängerten Plasmahalbwertszeit und der Gefahr der Kumulation führt. (4, 98; 102)

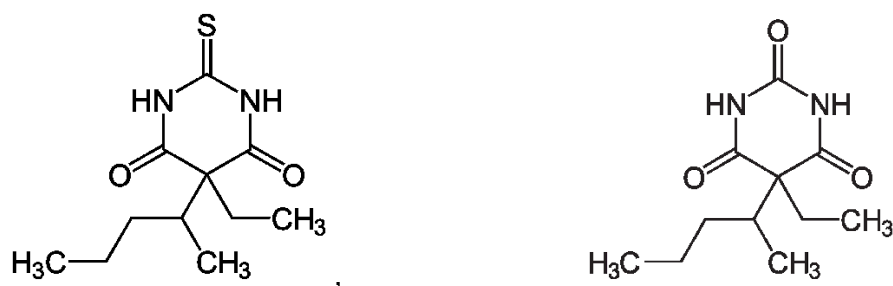


Abb. 21: Strukturformeln von Thiopental (103) und Pentobarbital (104)

Der Einsatz von Barbituraten führt zu einer Atemdepression bis zum Atemstillstand, weshalb Patienten vor Therapiebeginn intubiert und beatmet sein sollten. Außerdem kann es zu niedrigem Blutdruck oder Herzrhythmusstörungen kommen, welche weiterführende Therapien benötigen. Gleich wie bei Benzodiazepinen besteht eine starke Abhängigkeitsgefahr, eine Toleranzentwicklung in Bezug auf die antiepileptische Wirkung ist jedoch zu vernachlässigen. Aufgrund der Kumulation im Gewebe ist der Einsatz von Barbituraten mit längerer mechanischer Beatmung assoziiert. Es wird deshalb empfohlen, diese Wirkstoffgruppe nur bei schweren Formen des refraktären Status epilepticus einzusetzen. (49, 98, 102)

### 5.3.3 Propofol

Bei Propofol handelt es sich um einen der beliebtesten anästhetischen Wirkstoffe der modernen Medizin. Seine Vorteile bestehen aus schnell eintretender Wirkung, kurzer

Wirkdauer und überschaubaren Nebenwirkungen. Ähnlich wie Benzodiazepine und Barbiturate bindet der Wirkstoff hemmend an die GABA-Rezeptoren des ZNS und sorgt über Cl<sup>-</sup>-Einstrom zu einer Hemmung der neuronalen Erregbarkeit. Zusätzlich dazu sorgt Propofol ebenso für eine vermehrte Freisetzung des Neurotransmitters GABA sowie eine Hemmung seines Abbaus. Neben dem Einsatz zur Behandlung des Status epilepticus wird der Wirkstoff zur Narkoseeinleitung sowie zu Kurzzeitrarkosen benutzt. Propofol besitzt keine analgetischen Qualitäten. Kombiniert mit starken Opioiden besteht zusätzlich die Einsatzmöglichkeit der Narkoseerhaltung. (4, 102, 105)

Bei Propofol handelt es sich um einen stark lipophilen Wirkstoff, der in Wasser kaum löslich ist. Verabreicht wird der Wirkstoff deshalb in einer Emulsion mit Sojalecithin, was bewirkt, dass auf mögliche anaphylaktische Reaktionen Rücksicht genommen werden muss. Durch die starke Lipophilie wird der rasche Wirkungseintritt im Gehirn bewirkt, der ebenso rasche Wirkungsverlust wird bewirkt durch die Akkumulation im Fettgewebe des Patienten. Aufgrund der kurzen Wirkdauer ist eine bessere Sedierungskontrolle als bei anderen Anästhetika wie Thiopental möglich. (105)

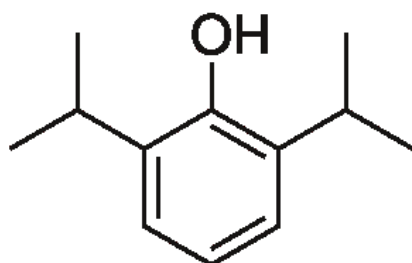


Abb. 22: Strukturformel von Propofol (106)

Eine besonders schwere, in der Pädiatrie gehäuft auftretende Nebenwirkung der Propofolanwendung ist das Propofolinfusionssyndrom (PRIS), eine schwerwiegende Störung des zellulären Stoffwechsels. Es ist gezeichnet durch eine Rhabdomyolyse, die zu Nierenversagen führen kann, Hyperkaliämie, Laktatazidose sowie von Störungen des Herz-Kreislaufs-Systems. Das Risiko, ein PRIS zu entwickeln, steigt mit der kumulativ verabreichten Dosis, weshalb im pädiatrischen Rahmen eine Dauersedierung mit Propofol vermieden werden sollte. Ebenso wird das Risiko durch eine gleichzeitige Gabe von Katcholaminen oder Kortikosteroiden erhöht. Wie bei den anderen Anästhetika gilt es auch bei Propofol, auf eine mögliche Atemdepression zu achten. Des Weiteren kann es zu einem Blutdruckabfall oder einer Bradykardie kommen, allerdings

kommt dies seltener und weniger schwer vor als bei Gabe von Barbituraten oder Midazolam. (103, 105)

## **6 Ergänzende Therapiemöglichkeiten**

Trotz vielfältiger pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten fallen immer noch über 20 Prozent der pädiatrischen Epilepsiepatienten in die Gruppe der pharmakoresistenten Erkrankungen. Diese wird definiert als das Versagen von zwei geeigneten Therapieversuchen mit gut vertragenen und angemessen dosierten Antikonvulsiva, entweder als Monotherapie oder in Kombination. Diese pharmakoresistenten Erkrankungsformen gehen einher mit kognitiven Defiziten, einer eingeschränkten Lebensqualität und einem erhöhten Mortalitätsrisiko. Aus diesen Gründen ist es angemessen, nach Versagen der Pharmakotherapie alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen. (107)

### **6.1 Epilepsiechirurgie**

Besonders hoch ist das Risiko einer Pharmakoresistenz bei Vorliegen einer strukturellen Ursache der Epilepsie. Eine wichtige Behandlungsmöglichkeit vor allem bei Kindern und Jugendlichen stellt in diesen Fällen die Epilepsiechirurgie dar. Deren Geschichte reicht bis ins 19. Jahrhundert zurück und beruht auf Resektion oder Diskonnektion der epileptogenen Zone. Bei vorliegender therapieresistenter Epilepsie sollte möglichst frühzeitig die Möglichkeit eines chirurgischen Eingriffes evaluiert und die entsprechende prächirurgische Diagnostik eingeleitet werden. Diese prächirurgische Diagnostik besteht aus Elektroenzephalogramm(EEG)-Aufzeichnungen zur besseren Anfallscharakterisierung, radiologischer Bildgebung, vor allem mittels Magnetresonanztomographie (MRT), sowie einer neuropsychologischen Testung zur Festlegung des kognitiven Ist-Zustandes. Typische neuroradiologische Befunde sind das Vorliegen von Tumoren, Gefäßfehlbildungen, angeborene Hirnstrukturveränderungen, Narbenbildungen sowie die bei der Temporallappenepilepsie typische Hippocampusklerose. (18, 107, 108)

Falls eine epileptogene Zone definiert wurde, kann in vielen Fällen eine Resektion geplant werden. Ziel ist die vollständige Entfernung der epilepsieauslösenden Läsion,

teilweise ist es nötig benachbarte Strukturen ebenfalls zu entfernen. Etwa ein Viertel der Operationen finden am Temporallappen statt. Die häufigste Indikation sind glioneurale Hirntumore mit etwa 40% der Fälle, gefolgt von fokalen Dysplasien mit 30% und der Hippocampussklerose mit etwa 20%. Im Gegensatz zu Erwachsenen tritt bei jungen Patienten allerdings eher selten eine alleinige Hippocampussklerose auf, häufiger sind Koexistenzen mit anderen Pathologien wie zum Beispiel fokalen Dysplasien. Oft durchgeführte Resektionsmöglichkeiten sind die Amygdalahippokampektomie oder die Temporallappenresektion, bei denen auf die Anatomie des Gehirns zu achten ist, besonders auf die Nähe zum Motorkortex oder zu den Sprachzentren. Eingriffe außerhalb des Temporallappens werden im Vergleich seltener durchgeführt. Am häufigsten ist hier die Hemisphärotomie, was bedeutet, dass Verbindungen der durch die epileptogene Läsion betroffenen Hirnhälfte mit der gesunden durchgetrennt werden. Mögliche Indikationen sind Dysplasien, perinatale Infarzierungen oder progressive Erkrankungen wie die Rasmussen-Enzephalitis. (107,108)

Die Wirksamkeit der Epilepsiechirurgie ist besonders im pädiatrischen Rahmen sehr positiv zu bewerten. Die beste Prognose nach einer chirurgischen Therapie ist bei Läsionen im Temporallappen gegeben, wo es bei etwa 85% der operierten Kinder zur Anfallsfreiheit kam. Für alle Eingriffsformen treten bei etwa zwei Drittel der Fälle nach einem Eingriff keine weiteren Anfälle auf. Je jünger die Patienten, desto positiver wirkt sich die Operation auf die Anfallsreduktion und auf die kognitive Entwicklung aus. (107)

## **6.2 Ketogene Diät**

Die Grundlagen der ketogenen Diät reichen mehr als 2500 Jahre zurück. In antiker Zeit galt Fasten als einziges wirkungsvolles Mittel gegen epileptische Anfälle, wie in den Aufzeichnungen des Hippokrates festgehalten wurde. In der neuzeitlichen Medizin kam die Epilepsitherapie durch Nahrungsrestriktion vor etwa 100 Jahren wieder in Mode. 1921 wurde die ketogene Diät mit hohem Fettanteil und niedrigen Proteinen und Kohlehydraten als Verfeinerung dieser Methode eingeführt und war für 20 Jahre weitverbreitet, bis sie durch die Entwicklung moderner Antiepileptika verdrängt wurde. Um die Jahrtausendwende erlebte diese Methode eine Renaissance in der Behandlung

anderwärtig schwer therapierbarer Epilepsieformen, wie Neugeborenenanfällen, dem Dravet-Syndrom oder dem Lennox-Gastaut-Syndrom. (109,110)

Im Zuge der ketogenen Diät werden für vier Portionen Fett nur eine Portion Proteine und Kohlehydrate zu sich genommen. Ziel ist es 90% des Kalorienbedarfs über Fett zu decken, was zu einem Abfallen der Blutglukose und der Umstellung der Energiequelle des Metabolismus auf Ketonkörper führt. Dieser Zustand kann zu Beginn der Therapie entweder über Fasten oder über schrittweise Umstellung der Ernährung erreicht werden, wobei in den meisten Fällen der zweite Weg gewählt wird. Die genaue Wirkweise der ketogenen Diät ist noch nicht komplett erforscht, es existieren jedoch verschiedene Theorien. Eine davon ist der Einfluss der Ketonkörper auf den Stoffwechsel der Nervenzellen. Laut der Theorie verlangsamt der anaerobe Stoffwechsel der Ketonkörper die neuronale Energiegewinnung, was zu einer Reduktion der Entladungen führt. Zusätzlich kann es zu erhöhten  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)-Werten kommen, was ebenso Anfällen entgegenwirkt. Weniger Hinweise gibt es auf eine direkte antikonvulsive Wirkung der Ketonkörper. Um eine effiziente Wirkung zu entfalten, sollte die ketogene Diät für einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten eingehalten werden. (110)

Die ketogene Diät hat sich in den letzten Jahren bei der Behandlung schwer therapierbarer Epilepsieformen als effektiv erwiesen. Bei etwa zwei Drittel der Fälle wurde eine Anfallsreduktion erreicht, bei einem Fünftel sogar Anfallsfreiheit. Es muss jedoch beachtet werden, dass eine ketogene Diät nicht den physiologischen Ansprüchen des Körpers gerecht wird. Fehlende Nahrungsbestandteile wie Vitamine oder Mineralstoffe müssen eigens zugeführt werden. Es kann zu einer Reihe von Nebenwirkungen kommen, wie zum Beispiel Gewichtsverlust, Hungergefühle oder erhöhte Blutfette. Mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen sind Verstopfung, Durchfall oder Erbrechen. Eine ketogene Diät sollte nur von Spezialisten eingestellt und überwacht werden. (6, 110)

### **6.3 Vagusnervstimulation**

Beim Vorliegen einer therapierefraktären Epilepsie und Kontraindikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff, kann die Implantation eines Vagusnervstimulators in Betracht gezogen werden. Diese Methode ist seit über 20 Jahren zur

Epilepsiebehandlung zugelassen; mit Stand 2015 wurden weltweit mehr als 100.000 dieser Geräte implantiert. Das Gerät besteht aus einem Stimulationsgerät, das ähnlich einem Herzschrittmacher im Brustbereich subkutan implantiert wird und einer Reizelektrode, die mit dem zehnten Hirnnerv, dem Nervus vagus, verbunden ist. Obwohl eine strikte Zulassung nur für Patienten ab 12 Jahren existiert, wird diese Methode off-label bei Kindern ab dem ersten Geburtstag angewendet, wobei Effektivität und Nebenwirkungen bei diesen Fällen vergleichbar mit denen älterer Patienten sind. Andere Einsatzmöglichkeiten sind die Behandlung von Depressionen, Sepsis sowie von chronischen Schmerzen. (43, 111)

Die Besonderheit der Vagusnervstimulation liegt darin, dass durch einen peripheren Eingriff eine Krankheit behandelt wird, deren gesamte pathophysiologischen Vorgänge sich im Gehirn abspielen. Das lässt sich dadurch erklären, dass an dem Ort, an dem die Verbindung mit dem Stimulator hergestellt wird, der Vagusnerv zu 80% aus zu dem Gehirn hinführenden Fasern besteht. In den meisten Fällen wird diese Verbindung auf der linken Seite hergestellt, was daran liegt, dass der rechte Vagusnerv die Sinusknoten des Herzens aktiviert, was bei Stimulation zu einer Bradykardie führen würde. In einzelnen Fällen ist jedoch eine rechtsseitige Implantation unter Elektrokardiographie(EKG)-Kontrolle möglich. Die Stimulation erfolgt gewöhnlich mit einer Frequenz von 30 Hertz in einem konstanten Zyklus von 30 Sekunden Stimulation und 5 Minuten Pause. Der Mechanismus, durch den die Anfallsminderung zustande kommt ist noch unklar, eine Theorie besagt, dass der Vagusnerv eine Rolle in der Unterdrückung des Kindling in anfallsanfälligen Regionen wie dem Limbischen System oder dem Thalamus spielt. (111, 112)

Die Wirkung der Vagusnervstimulation steigt mit der Dauer der Anwendung während das Ausmaß der antiepileptischen Medikation mit der Zeit reduziert werden kann. Der positive Effekt besteht meist in einer Reduktion der Anfallsfrequenz; bei 40% der Patienten kann durch die Implantation die Zahl der Anfälle mindestens halbiert werden. Die möglichen Nebenwirkungen bestehen einerseits aus Folgen der Implantation wie Blutungen oder Infektionen, andererseits aus Husten, Heiserkeit, und Parästhesien im Halsbereich. Für gewöhnlich treten diese Nebenwirkungen nach Änderungen der Einstellungen des Vagusnervstimulators auf und sind entweder vorübergehend oder

können durch Reduzierung der relevanten Stimulationsparameter eliminiert werden. (43, 112)

## **6.4 Cannabinoide**

Die trotz zahlreicher Therapiemöglichkeiten immer noch hohe Rate an therapierefraktären Epilepsien macht eine Suche nach neuen therapeutischen Möglichkeiten nötig. Eine solche Möglichkeit, die in den letzten Jahren viel Medieninteresse auf sich gezogen hat, ist der Einsatz von Cannabidiol, einem Wirkstoff, der aus dem echten Hanf (*Cannabis sativa*) gewonnen wird. In den Vereinigten Staaten ist dieser Wirkstoff seit 2018 als Epidyolex zugelassen, im europäischen Raum erfolgte die Zulassung im September 2019 mit einer maximalen Tagesdosis von 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Der Wirkstoff soll als Zusatztherapie zusammen mit Clobazam bei der Behandlung des Dravet-Syndroms sowie des Lennox-Gastaut-Syndroms bei Patienten ab 2 Jahren eingesetzt werden. (113, 114)

Die pharmakologischen Mechanismen des Cannabidiol sind komplex und noch nicht vollständig verstanden. Grundsätzlich reduzieren cannabinoide Rezeptoren die neuronale Erregbarkeit sowie die Freisetzung von Neurotransmittern durch Schließen der Calcium( $\text{Ca}^{2+}$ )-Kanäle, was zu einer Reihe von Effekten wie Analgesie führt. Cannabidiol allerdings weist eine geringe Affinität zu den zentralen cannabinoide Rezeptoren auf, was zu einer Reihe von Erklärungsmodellen geführt hat, wie zum Beispiel die Möglichkeit einer direkten Einwirkung auf Natrium( $\text{Na}^+$ )- oder Calcium( $\text{Ca}^{2+}$ )-Ionenkanäle oder auf den Transport von Neurotransmittern. Die metabolischen Eigenschaften des Wirkstoffes sind ebenso komplex und führen dazu, dass die Bioverfügbarkeit zwischen verschiedenen Patienten variieren kann. (114, 115)

Die Wirksamkeit von Cannabidiol beträgt eine Halbierung der Anfallsfrequenz bei über 50 % der Patienten. Bei der Therapie mit Cannabidiol sind eine Reihe pharmakologischer Wechselwirkungen zu beachten. Eine Wichtige ist das Ansteigen des Plasmaspiegels von Clobazam, was einerseits dessen Wirksamkeit erhöht, andererseits zu einer höheren Inzidenz der Nebenwirkung Somnolenz führt. Außerdem besteht bei gleichzeitiger Einnahme von Valproat die Gefahr von Leberschäden. Die Nebenwirkungen von Cannabidiol selbst sind Somnolenz, Fieber und Auswirkungen auf

das gastrointestinale System wie Übelkeit, Durchfall oder verminderter Appetit. Im Gegensatz zu einem anderen Wirkstoff des Hanfs, dem Tetrahydrocannabinol (THC) zeigt Cannabidiol keine psychoaktive Wirkung, erzeugt keine euphorischen Effekte und zeigt kaum abhängigkeitsauslösende Qualitäten. Es muss jedoch mit einer Toleranzentwicklung gerechnet werden. (114, 116)

## 7 Diskussion

Um die bestmögliche pharmakologische Epilepsiebehandlung minderjähriger Patienten sicherzustellen, ist das Verständnis zweier Punkte essentiell. Bei dem ersten Punkt handelt es sich um die Erkenntnis, dass die Epilepsie selbst keine homogene Krankheit darstellt, sondern ein Symptom, das im Rahmen einer Gruppe verschiedener Syndrome auftreten kann. Die Ursachen dieser Syndrome sind unterschiedlich; entweder liegen der Krankheit nachweisbare organische Ursachen zugrunde oder die Ursachen liegen in genetischen Veränderungen. Bevor eine Therapieentscheidung getroffen werden kann, gilt es die genaue Ätiologie der Anfälle herauszufinden. Faktoren, die zur Diagnosefindung herangezogen werden, sind das Alter, in dem die Anfälle des Patienten zum ersten Mal aufgetreten sind, der genaue Anfallsablauf und vor allem die Untersuchung der Potentialänderungen im Gehirn mittels des Elektroenzephalogramms.

Der zweite wichtige Punkt bei der pädiatrischen Epilepsiebehandlung ist die Feststellung, dass es sich bei Kindern nicht um kleine Erwachsene handelt. Einerseits treten je nach Alter charakteristische Epilepsiesyndrome auf, die eine individuell angepasste Therapie erfordern. Dabei zu beachten sind Unterschiede in der Pharmakokinetik sowie der Pharmakodynamik im Vergleich mit erwachsenen Patienten, die Dosisanpassungen erfordern. Andererseits fehlt bei einer großen Zahl potentiell anwendbarer Medikamente eine Zulassung im pädiatrischen Bereich.

Grundsätzlich gilt, eine medikamentöse Therapie entweder nach dem zweiten oder bei erhöhtem Rezidivrisiko bereits nach dem ersten Anfall einzuleiten. Es ist kaum möglich, eine allgemein gültige Empfehlung hinsichtlich der zu verwendenden Wirkstoffe abzugeben, da sich multiple Faktoren wie das vorliegende Epilepsiesyndrom, das Alter des Patienten, eventuell notwendige Komedikation sowie individuell auftretende

Nebenwirkungen auf die Therapieentscheidung auswirken. Zu Beginn der Epilepsiebehandlung steht die Therapie mit einem einzelnen Wirkstoff, bei fehlender Wirksamkeit können Wirkstoffkombinationen angewandt werden. Oft gewählte Wirkstoffe bei fokal beginnenden Anfällen sind die Antiepileptika Carbamazepin und Levetiracetam, bei Absenceepilepsien werden Valproat und Ethosuximid als Mittel erster Wahl verwendet. Viele der eingesetzten Antiepileptika sind mit Nebenwirkungen behaftet, aufgrund ihrer Wirksamkeit bezüglich spezieller Epilepsiesyndrome kann dennoch nicht auf ihren Einsatz verzichtet werden. Eine bei der Therapie von Mädchen zu beachtende Nebenwirkung ist die fruchtschädigende Wirkung mancher antiepileptogener Wirkstoffe wie dem Valproat. Bei einem lang andauernden epileptischen Anfall wird ein eigenes Therapieschema angewendet. Hier steht die Anfallsdurchbrechung im Vordergrund, es werden Wirkstoffe angewendet, die aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht zur Dauertherapie geeignet sind.

Ziel der medikamentösen Therapie ist die Anfallsfreiheit und die Sicherstellung einer normalen geistigen Entwicklung. Bei einer Anfallsfreiheit von über 2 Jahren kann ein Absetzen der pharmakologischen Therapie angedacht werden, es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass eine lebenslange Therapie benötigt wird. Bei etwa 20% der Epilepsiepatienten kann jedoch unter medikamentöser Therapie keine Anfallsfreiheit erreicht werden. In solchen Fällen können ergänzende Möglichkeiten wie Epilepsiechirurgie, Vagusnervstimulation, ketogene Diäten oder Cannabidiol in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass vor allem bei pädiatrischen Patienten eine individuelle Therapieeinstellung bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen der einzelnen Behandlungsmöglichkeiten unumgänglich ist. Außerdem zeigt sich die wichtige Rolle der fortlaufenden Forschung bei schwer behandelbaren Krankheitsbildern: einerseits durch Wirkstoffe mit geringerem Nebenwirkungsprofil, andererseits durch zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten spezieller Syndrome.

## 8 Literaturverzeichnis

- 1) Tettenborn B., Bredel-Geissler AE., Krämer G.: Die Epilepsien. In: Berlit P. (eds) Klinische Neurologie. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, pp 837-898
- 2) Michaelis, R., Niemann, G.: Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010, pp 221-233
- 3) Mattle H, Mumenthaler M, Schroth G. Epilepsien und ihre Differenzialdiagnose. In: Mattle H, Mumenthaler M (eds): Kurzlehrbuch Neurologie. 4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2015, pp 233-249
- 4) Mutschler E; Geisslinger G; Kroemer H.; Menzel S; Ruth, P: (eds): Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie ; mit 257 Tabellen und 1417 Strukturformeln. 10. Auflage, Wiss. Verlag-Ges., Stuttgart, 2012
- 5) Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4):475-482.
- 6) Schneble, H: Epilepsie – Erscheinungsformen, Ursachen, Behandlung, 3.Auflage, C.H.Beck, München, 2017
- 7) Beck, H., Elgar, C. Epilepsy research: a window onto function and dysfunction of the human brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2008 Mar; 10(1): 7–15.
- 8) Dragoumi, P., Tzetzis, O., Vargiami et al.: Clinical course and seizure outcome of idiopathic childhood epilepsy: determinants of early and long-term prognosis. *BMC Neurology*. 2013 13(1).
- 9) Glass H, Hong K, Rogers E et al.: Risk Factors for Epilepsy in Children With Neonatal Encephalopathy. *Pediatric Research*. 2011; 70(5):535-540.
- 10) Kasahara Y, Ikegaya Y, Koyama R.: Neonatal Seizure Models to Study Epileptogenesis. *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9: 385.  
doi:10.3389/fphar.2018.00385 doi:10.3389/fphar.2018.00385
- 11) Ahlers F, Benros M, Dreier J, et al.: Infections and risk of epilepsy in children and young adults: A nationwide study. *Epilepsia*. 2018; 60(2):275-283.

- 12) Stafstrom, C., Carmant, L.: Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015 Jun 1;5(6). pii: a022426. doi: 10.1101/cshperspect.a022426.
- 13) Lang F.: Epilepsie. In: Silbernagl S, Lang F (eds): Taschenatlas Pathophysiologie, 5. unveränderte Auflage, Thieme, Stuttgart 2017. pp 364-366
- 14) Geithner J., von Podewils F., Strelczyk A, von Rüden, E.-L: Epilepsien; in Sturm, D ; Biesalski, A; Höffken, O (eds): Neurologische Pathophysiologie : Ursachen und Mechanismen neurologischer Erkrankungen. 1. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2018. pp 99-116
- 15) Crepin S, Godet B, Chassain B, et al.: Malnutrition and epilepsy: A two-way relationship. *Clinical Nutrition* 2009 Jun; 28(3):219-25.
- 16) Bertram E. The Relevance of Kindling for Human Epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 suppl 2:65-74.
- 17) Epilepsieinformation des Bundesministerium für Gesundheit: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/gehirn-nerven/epilepsie/was-ist-das> (Zugriff am 12.04.2019)
- 18) Magiorkinis, E., Diamantis, A., Sidiropoulou, K. et al.: Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Research and Treatment*. 2014; 2014:582039. doi: 10.1155/2014/582039.
- 19) Ochoa-Gómez, L., López-Pisón, J., Lapresta Moros, C., et al.: A study of epilepsy according to the age at onset and monitored for 3 years in a regional reference paediatric neurology unit. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2017 Jan; 86(1):11-19.
- 20) Singh, A., & Trevick, S. 2016. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurologic Clinics*. 2016 Nov; 34(4):837-847.
- 21) Carrizosa Moog, J., Kakooza – Mwesige, A., Tan, C.: Epilepsy in the tropics: Emerging etiologies. *Seizure*. 2017 Jan; 44:108-112.
- 22) Informationszentrum Epilepsie der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. Neugeborenenanfälle: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,400,aid,2800.html> (Zugriff am 24.04.2019)

- 23) Informationszentrum Epilepsie der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. West-Syndrom: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,400,aid,2801.html> (Zugriff am 24.04.2019)
- 24) International League Against Epilepsy – Dravet- Syndrom: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/dravet-overview.html> (Zugriff am 24.04.2019)
- 25) Informationszentrum Epilepsie der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. Lennox-Gastaut-Syndrom: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,400,aid,2804.html> (Zugriff am 24.04.2019)
- 26) Informationszentrum Epilepsie der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. Rolando-Epilepsie: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,400,aid,2803.html> (Zugriff am 24.04.2019)
- 27) Informationszentrum Epilepsie der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. Absencen: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,400,aid,2802.html> (Zugriff am 24.04.2019)
- 28) Informationszentrum Epilepsie der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. Janz-Syndrom: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,400,aid,5383.html> (Zugriff am 24.04.2019)
- 29) International League Against Epilepsy – Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/egtcsa-overview.html> (Zugriff am 24.04.2019)
- 30) Leitlinie zu diagnostischen Kriterien im Kindesalter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/022-007I\\_S1\\_Diagnostische-Prinzipien-bei-Epilepsien-des-Kindesalters\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-007I_S1_Diagnostische-Prinzipien-bei-Epilepsien-des-Kindesalters_2018-03.pdf) (Zugriff am 23.04.2019)
- 31) Lang F.: Elektroenzephalogramm (EEG). In: Silbernagl S, Lang F, (eds): Taschenatlas Pathophysiologie. 5. unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. pp 362-363
- 32) Schmitt, B.; Wohlrab, G.: EEG in der Neuropädiatrie, 1. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2013.
- 33) Crocker C, Pohlmann-Eden B, Schmidt M.: Role of neuroimaging in first seizure diagnosis. Seizure. 2017; 49:74-78.

- 34) Freissmuth, M: Pharmakokinetik. In: Freissmuth, M; Offermanns, S ; Böhm, S (eds): Pharmakologie und Toxikologie : Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2016. pp 8-39
- 35) Jong G.: Pediatric Development: Physiology. Enzymes, Drug Metabolism, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Pediatric Formulations. 2014:9-23.
- 36) Vogt W, Frobel A, Läer S.: Besonderheiten der Pharmakotherapie bei Kindern. Gibt es eine Metamorphose der "therapeutischen Waisen"? Pharmazie in unserer Zeit. 2009;38(1):22-29.
- 37) Mulla H. Understanding Developmental Pharmacodynamics. Paediatric Drugs. 2010 Aug 1; 12(4):223-33.
- 38) Ben-Ari Y, Khalilov I, Kahle K. et al: The GABA Excitatory/Inhibitory Shift in Brain Maturation and Neurological Disorders. Neuroscientist. 2012 Oct; 18(5):467-86.
- 39) Pressemappe zu sicheren Kinderarzneimittel:  
[https://www.basg.gv.at/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/Pressemappe\\_Final\\_01.pdf](https://www.basg.gv.at/fileadmin/_migrated/content_uploads/Pressemappe_Final_01.pdf) (Zugriff am 08.05.2019)
- 40) Lenk C, Duttge G.: Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2014 Jul 12; 10:537-46.
- 41) Corny J, Lebel D, Bailey B, et al: Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. 2015 Jul-Aug; 20(4): 316-28.
- 42) Laventhal N, Tarini BA, Lantos J.: Ethical issues in neonatal and pediatric clinical trials. Pediatric Clinics of North America. 2012 Oct; 59(5):1205-20.
- 43) Block, F: Epilepsie. In: Block, F: Praxisbuch neurologische Pharmakotherapie. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2018.
- 44) Hoppe, C, Elger, C: Epilepsie: Anfallstagebücher im klinischen Alltag und in der Forschung. Aktuelle Neurologie 2016; 43(08): 493-500.
- 45) Aaberg K, Bakken I, Lossius M, et al.: Short-term Seizure Outcomes in Childhood Epilepsy. Pediatrics. 2018; 141(6): e20174016. doi:10.1542/peds.2017-4016

- 46) Schmidt D, Sillanpää M.: Stopping epilepsy treatment in seizure remission: Good or bad or both?. *Seizure*. 2017; 44:157-161.
- 47) Matthias Lindenau: Epilepsien – Absetzen von Antiepileptika:  
<https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/20fortbildung/20praxis/88arzneimitteltherapie/1704.pdf> (Zugriff am 28.07.2019)
- 48) Graefe, K H: Epilepsie. In Graefe, K H, Lutz, W, Bönisch, H: *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2013, pp 294-307
- 49) Feuerstein, T: Antikonvulsiva, Konvulsiva, In: Aktories, K ; Förstermann, U ; Hofmann, F ; Starke, K (eds): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12. Auflage, Elsevier Health Sciences, Edinburgh, New York., 2017. pp 249-258
- 50) Beubler, E: *Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*, 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2018
- 51) Strukturformel Carbamazepin:  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Carbamazepine\\_Structural\\_Formulae.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Carbamazepine_Structural_Formulae.png) (Zugriff am 29.07.2019)
- 52) Fachinformation zu Carbamazepin-Präparaten:  
[https://aspreister.basg.gv.at/aspreister/faces/aspreister.jspx?\\_afLoop=3270604849715421&\\_afWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=uyyxlwrbt\\_14](https://aspreister.basg.gv.at/aspreister/faces/aspreister.jspx?_afLoop=3270604849715421&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=uyyxlwrbt_14) (Zugriff am 29.07.2019)
- 53) Geng H, Wang C.: Efficacy and safety of oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017 Mar 2; 13:685-695.
- 54) Strukturformel Oxcarbazepin:  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oxcarbazepine.svg> (Zugriff am 30.07.2019)
- 55) Fachinformation zu Oxcarbazepin-Präparaten:  
[https://aspreister.basg.gv.at/aspreister/faces/aspreister.jspx?\\_afLoop=3355722514606773&\\_afWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=3x2gplmus\\_4](https://aspreister.basg.gv.at/aspreister/faces/aspreister.jspx?_afLoop=3355722514606773&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=3x2gplmus_4) (Zugriff am 30.07.2019)
- 56) Strukturformel Lamotrigin:  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lamotrigine.svg> (Zugriff am 30.07.2019)

- 57) Fachinformation zu Lamotrigin-Präparaten:  
[https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?\\_afLoop=3362468950590851&\\_afWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=uiyj3d8yt\\_9](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afLoop=3362468950590851&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=uiyj3d8yt_9) (Zugriff am 30.07.2019)
- 58) Wang L, Subbiah R, Kilborn M, et al: Phenytoin: an old but effective antiarrhythmic agent for the suppression of ventricular tachycardia. *Medical Journal of Australia*. 2013; 199(3):209-211
- 59) Strukturformel Phenytoin: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phenytoin\\_structure.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phenytoin_structure.svg) (Zugriff am 31.07.2019)
- 60) Fachinformation zu Phenytoin- Präparaten:  
[https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?\\_afLoop=53715883169500&\\_afWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=1ahazkc9s8\\_4](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afLoop=53715883169500&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=1ahazkc9s8_4) (Zugriff am 31.07.2019)
- 61) Strukturformel Topiramate: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Topiramate.svg> (Zugriff am 31.07.2019)
- 62) Mula M.: Topiramate and cognitive impairment: evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2012; 3(6):279-289.
- 63) Fachinformation zu Topiramate- Präparaten:  
[https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?\\_afLoop=65345114460393&\\_afWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=bfo79gnfo\\_4](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afLoop=65345114460393&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=bfo79gnfo_4) (Zugriff am 31.07.2019)
- 64) Striano P, McMurray R, Santamarina E, et al: Rufinamide for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: evidence from clinical trials and clinical practice. *Epileptic Disorders*. 2018; 20(1):13-29.
- 65) Strukturformel Rufinamid: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rufinamide.svg> (Zugriff am 31.07.2019)
- 66) Produktinformation der EMA zu Rufinamid:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inovelon-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inovelon-epar-product-information_de.pdf) (Zugriff am 31.07.2019)
- 67) Strukturformel Valproinsäure: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2-propylpentanoic\\_acid\\_200.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2-propylpentanoic_acid_200.svg) (Zugriff am 01.08.2019)
- 68) Fachinformation zu Valproinsäure-Präparaten:  
[https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?\\_afLoop=140131388148603&\\_afWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=u357x3g31\\_4](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afLoop=140131388148603&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=u357x3g31_4) (Zugriff am 01.08.2019)

- 69) Macfarlane A, Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach?. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018 Jun 1; 18(1):200
- 70) Yasiry Z, Shorvon S.: How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: The story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. *Epilepsia*. 2012; 53 Suppl 8:26-39. doi:10.1111/epi.12026
- 71) Strukturformel Phenobarbital: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phenobarbital.svg> (Zugriff am 01.08.2019)
- 72) Fachinformation zu Phenobarbital-Präparaten der Destin Arzneimittel GmbH: [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/59787.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/59787.pdf) (Zugriff am 01.08.2019)
- 73) Strukturformel Vigabatrin: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vigabatrin2DCSD.svg> (Zugriff am 02.08.2019)
- 74) Fachinformationen zu Vigabatrin-Präparaten: [https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?\\_afLoop=225803123083082&\\_afWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=1c0e9ciff1\\_4](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afLoop=225803123083082&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=1c0e9ciff1_4) (Zugriff am 02.08.2019)
- 75) Westall C, Wright T, Cortese F, et al: Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: An observational cohort study. *Neurology*. 2014; 83(24):2262-2268. doi:10.1212/wnl.0000000000001069
- 76) Klehm J, Thome-Souza S, Sánchez Fernández I et al.: Clobazam: Effect on Frequency of Seizures and Safety Profile in Different Subgroups of Children With Epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2014;51(1):60-66.
- 77) Strukturformel Clobazam: [https://commons.wikimedia.org/wiki/media/File:Clobazam\\_200.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/media/File:Clobazam_200.svg) (Zugriff am 02.08.2019)
- 78) Fachinformationen zu Clobazam-Präparaten: [https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?\\_afLoop=225803123083082&\\_afWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=1c0e9ciff1\\_4](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afLoop=225803123083082&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=1c0e9ciff1_4) (Zugriff am 02.08.2019)
- 79) Myers K, Lightfoot P, Patil S, et al.: Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year observational study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2018; 60(6):574-578.

- 80) Produktinformation der EMA zu Stiripentol:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/diacomit-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/diacomit-epar-product-information_en.pdf) (Zugriff am 02.08.2019)
- 81) Strukturformel Stiripentol:  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Stiripentol\\_structure.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Stiripentol_structure.svg) (Zugriff am 02.08.2019)
- 82) Fachinformationen zu Felbamat-Präparaten:  
[https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?\\_adf.ctrl-state=15t0h5rvwy\\_4&\\_afLoop=401911296640798](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_adf.ctrl-state=15t0h5rvwy_4&_afLoop=401911296640798) (Zugriff am 04.08.2019)
- 83) Strukturformel Felbamat: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Felbamate.svg>  
(Zugriff am 04.08.2019)
- 84) Brigo F, Igwe S.: Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. Cochrane Database of Systemic Reviews. 2019 Feb 8; 2:CD003032. doi:10.1002/14651858.cd003032.pub3
- 85) Strukturformel Ethosuximid:  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ethosuximide.svg> (Zugriff am 04.08.2019)
- 86) Strukturformel Gabapentin:  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gabapentin2DACS.svg> (Zugriff am 05.08.2019)
- 87) Fachinformationen zu Gabapentin-Präparaten:  
[https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?\\_afLoop=480119408809107&\\_afWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=1b7wp4grzk\\_4](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afLoop=480119408809107&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=1b7wp4grzk_4) (Zugriff am 05.08.2019)
- 88) Fachinformation der UCB Pharma GmbH zu Levetiracetam-Präparaten:  
[https://www.ucb.com/\\_up/vimpat\\_de/documents/keppra\\_tabletten\\_und\\_loesung.pdf](https://www.ucb.com/_up/vimpat_de/documents/keppra_tabletten_und_loesung.pdf)  
(Zugriff am 05.08.2019)
- 89) Strukturformel Levetiracetam:  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Levetiracetam\\_Structural\\_Formula.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Levetiracetam_Structural_Formula.svg)  
(Zugriff am 05.08.2019)
- 90) Wright C, Downing J, Mungall D et al. Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics of Levetiracetam. Frontiers in Neurology. 2013; 4:192.

- 91) Milburn-McNulty P, Powell G, Sills G, et al: Sulthiame monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systemic Reviews. 2014 Mar 9; (3):CD010062. doi: 10.1002/14651858.CD010062.pub2.
- 92) Strukturformel Sultiam: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sultiam.svg> (Zugriff am 06.08.2019)
- 93) Fachinformationen zu Sultiam-Präparaten: [https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?\\_afLoop=566661084285983&\\_afWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=6epy90kiq\\_4](https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afLoop=566661084285983&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=6epy90kiq_4) (Zugriff am 06.08.2019)
- 94) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D et al.: A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-1523.
- 95) Seinfeld S, Goodkin H, Shinnar S. Status Epilepticus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(3):a022830. doi:10.1101/cshperspect.a022830
- 96) Sculier C, Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, et al: Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. *Epilepsia*. 2018; 59:155-169.
- 97) Glauser T, Shinnar S, Gloss D et al.: Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*. 2016; 16(1):48-61.
- 98) Trinka E, Höfler J, Leitinger M, et al.: Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs*. 2015; 75(13):1499-1521.
- 99) Strukturformel Lorazepam: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lorazepam.svg> (Zugriff am 09.08.2019)
- 100) Strukturformel Diazepam: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diazepam2.svg> (Zugriff am 09.08.2019)
- 101) Strukturformel Midazolam: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Midazolam.svg> (Zugriff am 09.08.2019)
- 102) Shorvon S, Ferlisi M.: The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011; 134(10):2802-2818.
- 103) Strukturformel Thiopental: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thiopental.svg> (Zugriff am 09.08.2019)

- 104) Strukturformel Pentobarbital:  
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pentobarbital.svg> (Zugriff am 09.08.2019)
- 105) Chidambaran V, Costandi A, D’Mello A.: Propofol: A Review of its Role in Pediatric Anesthesia and Sedation. *CNS Drugs*. 2015; 29(7):543-563.
- 106) Strukturformel Propofol: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Propofol.svg> (Zugriff am 09.08.2019)
- 107) Ramantani G, Zentner J. Epilepsiechirurgie bei Kindern und Jugendlichen. *Aktuelle Neurologie*. 2017;44(05):332-345.
- 108) Stefanits H, von Oertzen T.: Epilepsie – eine potenziell chirurgisch behandelbare Erkrankung. *Psychopraxis. neuropraxis*. 2016;19(5):158-163.
- 109) Wheless J.: History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008; 49:3-5.
- 110) D’Andrea Meira I, Romão T, Pires do Prado H, et al: Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Frontiers in Neuroscience*. 2019; 13: 5.
- 111) Johnson R, Wilson C. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *Journal of Inflammation Research*. 2018; 11:203-213.
- 112) Krahl S.: Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms. *Surgical Neurology International*. 2012; 3(2):47-52.
- 113) DAZ- EU lässt CBD-Arzneimittel zu: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/09/26-09-2019/eu-laesst-cbd-arzneimittel-zu> (Zugriff am 02.10.2019)
- 114) Lattanzi S, Brigo F, Trinka E et al.: Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018; 78(17):1791-1804.
- 115) Brodie M, Ben-Menachem E.: Cannabinoids for epilepsy: What do we know and where do we go?. *Epilepsia*. 2017; 59(2):291-296.
- 116) Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U.: Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain and Development*. 2018; 40(7):544-551.