

Alexandre Datta und Peter Weber,  
Abteilung Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital  
beider Basel

### Zusammenfassung

Eine Epilepsie stellt die Hauptindikation zur Behandlung von Kindern mit Antiepileptika dar. In der Pädiatrie ist die Auswahl des „richtigen“ Antiepileptikums durch die Art der Epilepsie bestimmt, wobei die pädiatrischen Epilepsiesyndrome differenzialtherapeutische Abwägungen erforderlich machen.

Zum anderen ist die bestimmte Situation zerebraler oder mental retardierter Kinder bei der antiepileptischen Behandlung eine besondere Herausforderung. Bei der Betrachtung der Wirkungen und Nebenwirkungen der Antiepileptika ist die Reifung des Organismus mit seinem Einfluss auf Resorption, Verteilung und Elimination zu berücksichtigen. Bei den Nebenwirkungen sind ebenfalls Nebenwirkungen auf den wachsenden Organismus und deren Konsequenzen für die noch lange vor dem Patienten liegende Lebensspanne zu berücksichtigen, wie vor allem die Einflüsse auf die soziale Entwicklung und kognitive Leistungsfähigkeit.

**Epileptologie 2008; 25: 77 – 83**

**Schlüsselwörter:** pädiatrische Epilepsiesyndrome, Zerebralparese, mentale Retardierungssyndrome, metabolische, behaviorale und kognitive Nebenwirkungen

### Antiepileptic Drugs in Pediatrics

Epilepsy is the main reason to treat children with antiepileptic drugs. The selection of the “best” antiepileptic drug is determined by the kind of epilepsy, especially by the epileptic syndromes of childhood.

A special challenge is the antiepileptic treatment of children with mental retardation or cerebral palsy. To analyze effects and adverse effects of antiepileptic drugs, the influence on absorption, distribution, metabolism and elimination by the immature organism has to be taken into account. In addition, the consequences of metabolic adverse effects in respect to the life span of the children have to be taken into consideration, especially the effects of behaviour and cognition.

**Key words:** pediatric epilepsy syndromes, cerebral palsy, mental retardation, metabolic, behavioral, and cognitive adverse effects

### Les anti-épileptiques dans la pédiatrie

Une épilepsie constitue l'indication principale pour l'administration d'anti-épileptiques aux enfants. Le choix du « bon » anti-épileptique dépendra du type d'épilepsie, étant entendu que les syndromes épileptiques pédiatriques requièrent des pondérations thérapeutiques différenciées.

Par ailleurs, la situation très spécifique des enfants cérébro-parétiques ou retardés mentaux constitue un défi particulier pour le traitement anti-épileptique. Dans les considérations sur les effets désirés ou indésirables d'un anti-épileptique précis, il faudra inclure l'état de maturité de l'organisme avec les influences qui en découlent sur l'absorption, la cinétique et l'élimination. L'analyse des effets secondaires devra aussi porter sur les effets secondaires que pourrait subir l'organisme en croissance et les conséquences qui en découlent pour la vie encore longue du patient, en particulier lorsque ces influences touchent le développement social et les performances cognitives.

**Mots clés :** syndrome épileptique pédiatrique, parésie cérébrale, syndromes de retardement mental, effets secondaires métaboliques, comportementaux et cognitifs

### Einleitung

Der Einsatz von Antiepileptika (AE) bei Kindern unterscheidet sich grundsätzlich von dem bei Erwachsenen. Verwendet werden AE im Kindesalter vor allem zur Behandlung von Epilepsien, wobei bei der Wahl des geeigneten Medikamentes nicht nur das Alter des Kindes und damit der Reifezustand der für die Metabolisierung relevanten Organe (Leber und Niere) eine Wichtigkeit haben, sondern auch die Anfallsätiologie (symptomatisch versus kryptogen versus idiopathisch), die Entladungsverteilung im Elektroenzephalogramm (EEG) (fokal versus generalisiert) und das Epilepsiesyndrom. Der Einsatz von AE als Migräneprophylaxe spielt in der Regel erst im Jugendalter eine wenn auch untergeordnete Rolle. Andererseits werden AE auch im Rahmen der neuropathischen Schmerztherapie wie auch bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters eingesetzt. Wir werden uns in diesem Übersichtsartikel auf die Verwendung der AE bei kindlichen Epilepsien beschränken und dabei die Anfälle im Neugeborenenalter, im Säuglingsalter, im Kleinkindesalter, Schulalter sowie im Jugendalter unterscheiden und auf die Therapieoptionen der wichtigsten Epilep-

siesyndrome eingehen. Abschliessend werden die pädiatrischen Besonderheiten in der Pharmakokinetik und im Nebenwirkungsprofil der AE diskutiert.

## Antikonvulsive Therapie pädiatrischer Epilepsiesyndrome

### Die antiepileptische Behandlung von Anfällen im Neugeborenenalter

Anfälle sind im Vergleich zu allen anderen Altersstufen im Neugeborenenalter bekannterweise am häufigsten (1.8-3.5/1000 Neugeborene) [1, 2]. Die Indikation zum Einsatz von AE bei Neugeborenen (NG) ist sorgfältig abzuwägen. Einerseits gehen Anfälle in dieser Altersgruppe nur zum Teil mit im Oberflächen-EEG nachweisbaren elektrischen Veränderungen einher. Bei subtilen Anfällen ist eine Korrelation zwischen den klinischen Manifestationen und den elektrischen Veränderungen oft schwierig oder nicht nachweisbar, obgleich es sich dabei trotzdem um behandlungsbedürftige epileptogene Anfälle handelt [3]. Oft sind direkte elektroklinische Korrelationen aber auch im Fall von pathologischen Prozessen, die das Gehirn global erfassen, inkonsistent, so etwa bei der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie, bei der am ehesten charakteristische globale Veränderungen der Hintergrundsaktivität mit der Prognose und dem neurologischen Outcome des NG assoziiert sind.

An allervorderster Stelle stehen ätiologisch im Neugeborenenalter die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) als Ursache neonataler Anfälle. Es kommen neben den lebenserhaltenden und den neuroprotektiven Massnahmen (Kühlung ect.) vor allem das Phenobarbital als Antikonvulsivum zum Einsatz. Als Mittel zweiter Wahl gelten Phenytoin, Benzodiazepine wie Diazepam, Lorazepam und Midazolam und schlussendlich Lidocain. Weitere Ursachen symptomatischer neonataler Anfälle sind zerebrale Blutungen, Infarkte, Infektionen, Malformationen, Drogen- oder Medikamentenentzug, Hypoglykämien, Hypokalzämien, Hypomagnesiämien und Hyponatriämien [4, 5].

Es müssen bei NG aber auch metabolische Veränderungen als Ätiologie neonataler Anfälle ausgeschlossen und allfällig gezielt therapeutisch angegangen werden, so die Pyridoxin- und Pyridoxalphosphat-abhängigen Anfälle, die Anfälle im Rahmen eines Serin-Biosynthesedefektes, eines Holocarboxylase-Synthase-Defizites, eines Biotinidase-Defizites, Folsäure-abhängige Anfälle sowie eines Glut-1-Transporterdefektes, bei denen spezifische, kausale Behandlungen vorliegen und die darum als Ursache ausgeschlossen werden müssen (bei entsprechendem Verdacht durch probatorische Gabe der entsprechenden Substanzen) [4]. Die Mehrzahl der Stoffwechselstörungen, die zu neonatalen Anfällen führen, sind allerdings nicht spezifisch behandelbar, für

die Anfälle ist jedoch eine antiepileptische Therapie indiziert, wenngleich sich die Anfälle bei einer Reihe metabolischer Störungen oft als therapieresistent erweisen (zum Beispiel non-ketotische Hyperglyzinaemie, Sulfitoxydase- und Molybdaen-Co-Faktor-Defizit, Purin/Pyrimidin- sowie GABA-Stoffwechselstörungen) [4].

Als gutartige Epilepsiesyndrome im Neugeborenenalter existieren die benignen familiären neonatalen Anfälle (Tag 2 oder 3, eher tonisches oder klonisches Muster), wie auch die benignen idiopathischen neonatalen Anfälle (Tag 5, eher klonisch oder apnoeisch, öfters mit Stuten), die an charakteristischen Tagen erscheinen und ein typisches klinisches Bild zeigen. Die Behandlung erfolgt, falls überhaupt notwendig, durch Phenobarbital, bei Persistenz mit Benzodiazepinen oder Phenytoin. Andererseits existieren auch schwerwiegend verlaufende neonatale Epilepsiesyndrome, die oft therapieresistent sind und im EEG das Muster einer Burst-Suppression zeigen [6]. Ein Beispiel ist die frühe myoklonische Enzephalopathie, die im ersten Lebensmonat manifest wird durch massive Myoklonien und fokale Anfälle und wo öfters eine metabolische Ursache zugrunde liegt und darum aktiv danach gesucht werden sollte. Auch das Ohtahara-Syndrom geht mit dem eben beschriebenen EEG-Muster einher und ist bei bis zu 50 % mit zerebralen Malformationen assoziiert. Bei beiden Epilepsiesyndromen ist die Prognose schlecht und die Behandlung stellt oft mehr einen hilflosen Versuch als eine effektive Therapie dar. Verwendet werden dazu Phenobarbital, Topiramate, Vigabatrin, Hydrocortison, ACTH und bei umschriebenen Malformationen auch die Epilepsiechirurgie [5].

Fokale symptomatische Epilepsien gibt es im Neugeborenenalter auch im Rahmen von fokalen kortikalen Dysplasien durch neuronale Migrationsstörungen (im MRI im Neugeborenenalter meist noch nicht nachweisbar), aber auch bei der tuberösen Hirnsklerose und bei der Hemimegalenzephalie. Bei den fokalen Dysplasien und im Speziellen bei der tuberösen Hirnsklerose ist Vigabatrin das Medikament der Wahl, eine epilepsiechirurgische Evaluation sollte aber bei umschriebenen Dysplasien und therapieresistenten Anfällen bald erfolgen.

### Die antiepileptische Behandlung von Anfällen im Säuglingsalter

Zu den benignen, das heisst die Entwicklung des Kindes nicht beeinträchtigenden, prognostisch günstig verlaufenden Formen fokaler Epilepsien im Säuglingsalter zählen die nicht familiären Formen mit temporalen Anfällen (Typ Watanabe) oder die Anfälle mit variabler (ausser frontaler) Anfallssemiologie. Familiäre Formen sind z.B. die benignen infantilen familiären Anfälle und die fokale benigne Epilepsie mit „Sharp-slow-waves“ über der Vertexregion im Schlaf. Die antiepileptische Behandlung dieser Formen ist, falls überhaupt notwen-

dig, mit Valproat, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin oder Zonisamid in der Regel erfolgreich. Eine andere benigne, aber generalisierte Epilepsie in dieser Altersstufe ist die benigne myoklonische Epilepsie des Säuglings, die sich durch kurze, generalisierte Myoklonien manifestiert und gut auf Valproat anspricht. Als Alternative wäre auch Levetiracetam einsetzbar.

Das charakteristischerweise zwischen dem 3. und dem 8. Lebensmonat in Erscheinung tretende West-Syndrom manifestiert sich mit charakteristischen BNS-Anfällen in Form einer initial abrupten phasischen Kontraktion (von weniger als 2 s) mit anschließender tonischer Kontraktion über 2-10 s anhaltend, gefolgt von einer Akinese oder verminderter Ansprechbarkeit. Diese Anfälle treten serienweise auf und sind häufig mit abnormen Augenbewegungen assoziiert. Das typische EEG-Bild ist das einer Hypsarrhythmie. Zu unterscheiden ist das symptomatische West-Syndrom bei pränatal erworbenen kortikalen Malformationen, bei Phakomatosen, Hirnfehlbildungen, Chromosomenanomalien, konnatalen Infektionen, bei perinatal erworbener Hirnschädigung durch eine HIE, eine Hirnblutung oder aber postnatal erworbener Hypoxie oder ZNS-Entzündung. Nur 10 % der West-Syndrome sind idiopathisch. Auch wenn 10 % der Kinder mit West-Syndrom bei der Diagnosestellung noch normal entwickelt sind, ist doch die Langzeitprognose beim West-Syndrom ungünstig, vor allem bei Kindern, die nicht in kurzer Zeit effektiv antikonvulsiv behandelt werden können [7]. Als Therapie der ersten Wahl gilt das Vigabatrin, bei bereits vorhandener psychomotorischer Entwicklungsretardierung oder inkomplettem Ansprechen rasch mit Hydrocortison oder ACTH kombiniert. In einigen Fällen ist auch eine erfolgreiche (Kombinations-)Behandlung mit Valproat (meist sehr hohe Dosierung erforderlich), Topiramaten, Sultiam, Felbamat, Lamotrigin oder Levetiracetam berichtet worden. Benzodiazepine können effektiv sein, die Wirkung jedoch verlieren (Toleranzentwicklung). Hohe Dosen Pyridoxin oder Gammaglobuline wurden in einzelnen Fällen ebenfalls als erfolgreich beschrieben. Die Epilepsiechirurgie sollte bei umschriebener Malformation oder Dysplasie früh in Erwägung gezogen werden [8-10]. Spasmen können aber auch im Rahmen des Ohtahara-Syndroms oder später bei tardiven Spasmen nach dem ersten Lebensjahr auftreten [11].

Zu erwähnen ist auch die Epilepsie mit migrierenden partiellen Anfällen des Säuglingsalters mit ungünstiger Prognose, die mit Stiripentol in Kombination mit Clonazepam wenn auch oft unbefriedigend behandelt werden können. Diese Anfälle können unter Carbamazepin oder Vigabatrin aggravieren [7].

Ein anderes Epilepsiesyndrom mit eher schlechter Prognose ist das genetisch determinierte Dravet-Syndrom, welches im ersten Lebensjahr mit generalisierten klonischen oder hemikorporellen Anfällen, oft unter Fieber, beginnt und sich im Verlauf klinisch mit fokalen oder generalisierten Anfällen, zunehmenden massiven

oder erratischen Myoklonien sowie atypischen Absenzen manifestiert [6, 7]. Die Therapie der Wahl ist Valproat, Stiripentol in Kombination mit einem Benzodiazepin [12], Topiramaten, Brom und, speziell bei myoklonischen States, die ketogene Diät [7]. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin und vor allem Vigabatrin und Lamotrigin sind beim Dravet-Syndrom kontraindiziert, da sie zu einer Zunahme der Anfälle führen können.

Das Lennox-Gastaut-Syndrom, meist als symptomatisches Epilepsiesyndrom bei vorliegender neurologischer Pathologie wie bei Trisomie 21, Malformationen, ischämischen Läsionen, teils aus dem West-Syndrom sich entwickelnd, zeigt als charakteristisches klinisches Anfallsbild fokale oder generalisierte Anfälle, typisch tonische nächtliche Anfälle und atypische Absenzen [6, 7]. Als Therapie der Wahl wird Valproat, Topiramaten, Felbamat und Rufinamid eingesetzt [13]; Levetiracetam und Lamotrigin können ebenfalls wirksam sein, wobei Lamotrigin die Myoklonien aber auch verstärken kann. Benzodiazepine und Vigabatrin können einen aggravierenden Effekt zeigen. Kortikosteroide, Immuntherapie und ketogene Diät sind Optionen zweiter Wahl. Trotz allem erweist sich das Lennox-Gastaut-Syndrom oft als therapieresistent mit schlechtem neurologischem Outcome.

## Die antiepileptische Behandlung von Anfällen im Kleinkind- und Schulalter

Die Absenceepilepsie ist die häufigste Form der primär generalisierten Epilepsie des Kindesalters [14]. Betroffen sind Kinder im Alter von 3 bis 12 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel der Erstmanifestation im Alter von 6 - 7 Jahren. Klinisch ist die Epilepsie charakterisiert durch täglich mehrfache kurze Absenzen, die abrupt beginnen und während derer die Kinder nicht ansprechbar sind. Die Absenzen dauern meist wenige Sekunden, gelegentlich 1 - 2 Minuten, wobei häufig epileptische Begleitphänomene wie tonisches Aufwärtsdrehen der Augen, Klonus der Augenlider, Verminderung des Muskeltonus oder autonome Phänomene beobachtbar sind. Das EEG zeigt klassischerweise ictal eine 3-Hz-„Spike-slow-wave“-Aktivität, die abrupt generalisiert beginnt. Varianten mit einer 2,5- bis 3,5-Hz-Aktivität oder einer nicht komplett generalisiert beginnenden Aktivität sind mit einer oftmals schwierigeren antikonvulsiven Einstellung assoziiert.

Das Antikonvulsivum der ersten Wahl ist Valproat, mit dem bis zu 90 % der Kinder mit klassischer Absenceepilepsie anfallsfrei werden. Ebenfalls als Mittel der ersten Wahl gilt Ethosuximid. Oftmals wird Ethosuximid nur in Kombination zum Valproat verschrieben, da angenommen wird, dass Ethosuximid allein kein ausreichender Schutz gegen generalisierte tonisch-klonische Anfälle darstellt, die gelegentlich assoziiert mit der Absenceepilepsie auftreten. In einer neueren retrospekti-

ven Arbeit konnte für dieses Vorgehen allerdings keine Begründung gefunden werden. Einerseits waren generalisierte tonisch-klonische Anfälle im Rahmen einer Absenceepilepsie selten und zweitens fand sich kein höheres Risiko bei den Kindern, die in einer Monotherapie mit ESM behandelt wurden [15].

Bei den Kindern, bei denen keine Anfallsfreiheit durch die Monotherapie mit Valproat oder Ethosuximid oder ihrer Kombination erreicht wird, stellt Lamotrigin das Mittel der zweiten Wahl zur Kombination dar. Ein Absencenstatus ist mit Valproat i.v. oder Benzodiazepinen i.v. zu behandeln.

Carbamazepin, Vigabatrin und Tiagabin sind bei einer Absenceepilepsie des Kindesalters kontraindiziert, da sie einen Absencenstatus auslösen können.

Die juvenile Absenceepilepsie unterscheidet sich von der Absenceepilepsie des Kindesalters vor allem dadurch, dass die Absencen weniger häufig auftreten, dafür deutlich mehr Patienten generalisierte tonisch-klonische Anfälle zeigen. Das EEG ist variabler mit einer meist 3,5 - 4Hz-„Spike-wave“-Aktivität. Valproat in Monotherapie oder in Kombination mit Ethosuximid oder im Bedarfsfall mit Lamotrigin ist antikonvulsives Mittel der ersten Wahl. Da viele jugendliche Patienten nach Einleitung einer Therapie mit Valproat mit einer relevanten Gewichtszunahme reagieren, stellt die Einleitung einer Ersttherapie mit Lamotrigin eine zu überlegende Variante dar. Als zusätzliches Argument bei der Behandlung jugendlicher Mädchen kann die erhöhte Missbildungsrate Neugeborener von Müttern, die mit Valproat behandelt werden, herangezogen werden.

Das Jeavons-Syndrom ist eine Sonderform der kindlichen Absenceepilepsie. Neben den Absencen zeigen die Kinder klinisch vor allem kurze Lidmyoklonien. Das EEG zeigt eine „Polyspike-slow-wave“-Aktivität mit einer höheren Variabilität und 3 - 5-Hz-Paroxysmen. EEG-Veränderungen werden oft durch Augenschluss provoziert. Zusätzlich besteht eine Fotosensibilität. Auch bei diesem Syndrom stellen die oben genannten Medikamente die Mittel der ersten Wahl dar, allerdings ist eine deutlich schlechtere Ansprechrate beobachtbar [16].

Im Vergleich zur Absenceepilepsie ist das Doose-Syndrom (myoklonisch-astatische Epilepsie) mit einer Häufigkeit von 2 % - 4 % der kindlichen Epilepsien deutlich seltener. Die Erstmanifestation erfolgt nur ausnahmsweise nach dem fünften Lebensjahr. Klinisch sind die Anfälle durch kurze axiale Myoklonien und einem zum Teil so starken Tonusverlust charakterisiert, dass die Kinder stürzen oder zumindest einknicken.

Therapeutisch sprechen Kinder mit Doose-Syndrom am besten auf eine Monotherapie mit Valproat oder auf eine Kombinationstherapie mit Ethosuximid oder Lamotrigin an. Benzodiazepine sind wirksam, sollten aber wegen der Nebenwirkungen möglichst vermieden werden [17].

Die Rolando-Epilepsie stellt die häufigste Form der idiopathischen, benignen Partialepilepsien dar und macht je nach Studie bis zu 10 % der kindlichen Epilep-

sien aus. Klinisch sind die in 2/3 der Fälle nachts auftretenden Anfälle charakterisiert durch unilaterale sensorische Ausfälle im Bereich des Mundes, der Lippen und/oder der Wangen, der unilateral betonten klonischen oder tonischen Muster im Bereich des Gesichts, einer zum Teil postiktal anhaltenden Sprechstörung und einem vermehrten Speichelfluss. Häufiger entwickelt sich eine sekundäre Generalisierung mit tonisch-klonischem Anfallsmuster. Die Anfallsfrequenz ist oft so niedrig, dass die Indikation zur Aufnahme einer antikonvulsiven Medikation kritisch zu hinterfragen ist. Das typische EEG zeigt einen rechts- oder linksseitigen „Sharp-wave“-Fokus mit Phasenumkehr über zentro-temporal. Bei einigen Kindern wechselt die Seitenlokalisation im Verlauf der Epilepsie. Der „Sharp-wave“-Fokus ist im Schlaf typischerweise aktiviert.

Ist aufgrund der Anfallshäufigkeit eine medikamentöse Therapie indiziert, ist Sultiam in einer Dosierung von 5 - 7mg/kg/Tag das Mittel der ersten Wahl [18]. Sollte Sultiam nicht effektiv sein oder wegen selten auftretender Nebenwirkungen abgesetzt werden müssen, sind Carbamazepin oder Valproat Alternativen, wobei es vor allem unter Carbamazepin auch zu einer Verschlechterung der Anfallshäufung kommen kann.

Die Rolando-Epilepsie ist überzufällig häufig mit kognitiven Teilleistungsstörungen, vor allem im sprachlichen Bereich assoziiert. Auch wenn gezeigt werden konnte, dass die „Spike wave“-Aktivität zu kurzen subklinischen kognitiven Störungen führen kann, ist der Nutzen der antikonvulsiven Medikation für die kognitive Leistungsfähigkeit nicht bewiesen. Um einen positiven Effekt der antikonvulsiv unterdrückten hypersynchronen Aktivität nachzuweisen, bedarf es im klinischen Alltag einer Einzelfallanalyse, das heisst einer neuropsychologischen Testung mit Fokussierung auf die Diagnostik von Defiziten im Bereich der Sprache und Aufmerksamkeit vor und nach Einleitung der medikamentösen Behandlung mit der Fragestellung, ob das Kind mit der antikonvulsiven Medikation eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit zeigt. In der Erfahrung der Autoren lässt sich das allenfalls in Einzelfällen dokumentieren.

## **Die antiepileptische Behandlung von Kindern mit mentaler Retardierung und/oder Zerebralparese**

Neben den idiopathischen Epilepsieformen tritt eine Epilepsie im Kindesalter nicht selten auch in Assoziation mit einer zugrunde liegenden Erkrankung des Nervensystems auf. So weisen etwa 15 - 30 % der Kinder mit einer Epilepsie eine assoziierte Zerebralparese oder mentale Retardierung auf [19]. Diese Patientengruppe stellt nicht selten eine besondere Herausforderung an die medikamentöse Behandlung dar, einerseits, weil sich die Therapie bei einem grösseren Anteil dieser Kinder schwierig gestaltet, andererseits weil ein Teil der Nebenwirkungen der Antikonvulsiva in dieser Patien-

tengruppe von besonderer praktischer Bedeutung ist.

Die Schwere der Zerebralparese ist positiv mit der Frequenz einer zusätzlich auftretenden Epilepsie und negativ mit der Ansprechrate auf die initiale antikonvulsive Medikation korreliert. Während die grosse Mehrheit der ansonsten gesunden Kinder im Verlauf anfallsfrei wird, entwickeln nur etwas mehr als 10 % der Kinder mit einer Epilepsie und einer Zerebralparese nach zehn Jahren eine Anfallsfreiheit. Die unbefriedigende Anfallssituation verleitet oftmals dazu, behinderten Kindern mit einer Epilepsie eine antikonvulsive Polytherapie zu verordnen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass antikonvulsive Polytherapien bei behinderten Kindern zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führen. Bei einem nicht geringen Anteil dieser hochsensiblen Patienten können und sollten deshalb Versuche einer Monotherapie durchgeführt werden. In der Arbeit von Pellock und Hunt [20] konnte der Anteil von behinderten Patienten mit einer antikonvulsiven Monotherapie von 36,5 % auf 58,1 % gesteigert werden, ohne dass es zu einer Verschlechterung der Anfallshäufigkeit gekommen ist.

Innerhalb der Gruppe von Patienten mit einer mentalen Retardierung stellen die Patienten mit einem bekannten genetischen Syndrom eine spezielle Untergruppe dar. Hier stellt sich die Frage, ob es bestimmte medikamentöse Indikationen für die Behandlung von Anfällen bei einzelnen Syndromen gibt.

Kinder mit einer tuberösen Hirnsklerose haben ein erhöhtes Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln, die, wie oben bereits erwähnt, nicht selten als West-Syndrom auftritt. Das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Epilepsie bei tuberöser Hirnsklerose ist Vigabatrin. Vigabatrin ist in den letzten zehn Jahren durch die Beobachtung der Induktion von zum Teil subklinischen Gesichtsfeldausfällen in die Kritik geraten. Dennoch kann und sollte eine Behandlung mit Vigabatrin im Einzelfall bei therapierefraktären multifokalen und partiellen Epilepsien weiter in Betracht gezogen werden.

Patienten mit einem Angelman-Syndrom, einer genetischen Störung mit mütterlichem Allelverlust auf dem Chromosom 15, weisen pathognomonisch eine Epilepsie auf, die zu zum Teil subklinischen Anfallsstadien prädisponiert. Die Wahl des Antiepileptikums bei Kindern mit Angelman-Syndrom richtet sich nach der Anfallsart. Auch wenn keine eindeutige Favorisierung eines bestimmten Antikonvulsivums dokumentiert ist, gelten Valproat, Clonazepam, Ethosuximid und Phenytoin als Mittel mit relativ hoher Erfolgschance, wengleich einige Kinder mit Angelman-Syndrom eine Valproat-induzierte Hepatopathie entwickelt haben. Dion et al. [21] konnten in einer kleinen Gruppe von fünf Patienten mit Angelman-Syndrom eine gute Ansprechrate auf Lamotrigin nachweisen. Die Autoren selbst konnten bei einem Patienten mit einer Valproat-induzierten Hepatopathie mit Phenobarbital zunächst eine langjährige Anfallsfreiheit erreichen. Im Verlauf entwickelten sich absenceähnliche Anfälle, die

zunächst gut auf Lamotrigin reagierten. Allerdings zeichnete sich eine Toleranzentwicklung ab, die nahezu in Zwei-Monats-Schritten eine Erhöhung der Dosierung notwendig machte. Patienten mit Angelman-Syndrom neigen zu einem Anfallsstatus, der sich in der Regel gut mit Benzodiazepin unterbrechen lässt.

Seit kurzem liegt Levetiracetam in intravenös applizierbarer Form vor. Erste Erfahrungen zur Behandlung des Status epilepticus und des nicht-convulsiven Status epilepticus sind positiv [22]. Die Autoren selbst haben bei einem weiteren Fall eines Kindes mit Angelman-Syndrom und nicht-convulsivem Status epilepticus eine Unterbrechung des Status bei einer intravenösen Gabe von 25mg/kg erreicht. Unter einer oralen Erhaltungstherapie mit 25mg/kg/die blieb der Patient anfallsfrei, elektroenzephalographisch konnte kein bioelektrischer Status mehr nachgewiesen werden, der Patient wurde als wacher, zufriedener und zugänglicher beschrieben.

Ein anderes häufiges, mit einer Epilepsie assoziiertes Retardierungssyndrom ist das Rett-Syndrom. In mehreren kleinen Fallserien oder Einzelberichten wurde die positive Wirkung von Lamotrigin auf die Anfallsfrequenz beschrieben. Zusätzlich wurde häufiger auch eine Verbesserung des Kontaktverhaltens und eine Abnahme stereotyper Verhaltensweisen dokumentiert. In einer grösseren retrospektiven Studie wird von 110 Mädchen mit molekulargenetisch nachgewiesenem Rett-Syndrom berichtet, von denen 55 % aufgrund einer Epilepsie antikonvulsiv behandelt wurden. Bei der Analyse der Wirksamkeit der Antiepileptika fand sich die beste Anfallsreduktion unter Carbamazepin, gefolgt von Sultiam. Valproat wird als deutlich weniger effektiv beschrieben [23].

Das fragile-X-Syndrom ist das häufigste mentale Retardierungssyndrom. 10 - 20 % der Patienten erleiden zusätzlich eine Epilepsie, Erstmanifestation meist im Alter zwischen zwei und neun Jahren. Die häufigste Epilepsieform sind benigne Partialepilepsien wie die Rolandoepilepsie. In den meisten Fällen lässt sich die Epilepsie relativ problemlos behandeln, die Auswahl des Antikonvulsivums erfolgt in Abhängigkeit vom Epilepsiesyndrom. Eine spezielle Überlegenheit eines Medikaments gegenüber einem anderen ist bei der Epilepsie der Patienten mit fragilem-X-Syndrom nicht dokumentiert.

## Pharmakokinetische Aspekte der pädiatrischen Epileptologie

Die altersabhängige Reifung des Gastrointestinaltraktes, der Leber- und Nierenfunktion führt zu Unterschieden in der Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung der Antiepileptika.

Der Einfluss gastrointestinaler Parameter wie der altersabhängigen Änderung im Magen-pH, der gastralen Entleerungs- und intestinalen Transitzeit oder der in-

testinalen Mikroflora auf die Absorption der AE ist bislang kaum untersucht.

Dagegen gibt es einige Studien, die den Einfluss der altersabhängigen Verteilung des Medikamentes in Abhängigkeit von der Reifung des Verhältnisses von Körperwasser zu Körperfett und der bei Neonaten und Säuglingen geringeren Konzentration von bindenden Plasmaproteinen untersucht haben. In Abhängigkeit der physiochemischen Eigenschaften des Medikamentes zeigen Neonaten und junge Säuglinge ein grösseres Verteilungsvolumen für Phenobarbital und Phenytoin, so dass eine relativ grössere Dosierung gewählt werden muss, um gleiche Plasmaspiegel zu erreichen. Diazepam und Lorazepam zeigen ein älteren Kindern vergleichbares Verteilungsvolumen.

Die Eliminationsrate renal ausgeschiedener AE oder ihrer Metaboliten beträgt bei Neonaten ca. 25 - 30 % der Werte Erwachsener. Dies kann für die Anwendung der vor allem renal ausgeschiedenen AE Oxcarbazepin und Levetiracetam im Neugeborenenalter relevant sein. Andererseits ist die renale Clearance von Levetiracetam im Kindesalter 30 - 40 % höher als im Erwachsenenalter [20], die von Gabapentin ebenfalls etwa 30 % höher bei Kindern < 5 Jahre, als bei Kindern > 5 Jahre, was entsprechende Dosisanpassungen erforderlich macht.

Die grössten klinisch relevanten altersbedingten Unterschiede finden sich in der hepatischen Metabolisierung. Die Biotransformation der meisten AE erfolgt über die Enzymkomplexe Cytochrom P450 und Uridin-Diphosphatglucuronosyltransferase. Diese Enzymkomplexe respektive ihre Einzelenzyme zeigen eine unterschiedliche altersabhängige Reifung, so dass der Einfluss ihrer Reifung auf die Metabolisierung des Medikamentes sehr davon abhängt, durch welches Enzym das einzelne Medikament vorrangig metabolisiert wird. Bei jüngeren Kindern findet sich eine höhere Carbamazepin-Epoxid/Carbamazepin-Ratio als bei älteren Kindern. Ebenfalls wird Phenytoin bei jungen Kindern schneller metabolisiert als bei älteren Kindern [24].

Neben Differenzen in der Metabolisierung finden sich auch reifungsbedingte Unterschiede in der Wirkungsmöglichkeit bestimmter AE. So hängt die Effektivität von AE, die ihre Wirkung vor allem über die Hemmung oder Steigerung von Neurotransmittern entfalten, von der Reifung der entsprechenden Rezeptoren ab. Bei Neugeborenen finden sich Differenzen in der Expression von GABA<sub>A</sub> -, AMPA- und NMDA-Rezeptoren im Vergleich zu älteren Kindern, so dass die Effektivität entsprechend wirkender AE in dieser Altersgruppe theoretisch fragwürdig ist [25].

## Nebenwirkungen der Antiepileptika: ein pädiatrischer Blickwinkel

Neben dieser altersabhängigen Pharmakokinetik, die vor allem für die neueren AE oft nicht bekannt ist, sind einige Nebenwirkungen aufgrund ihrer altersabhängigen Relevanz in der pädiatrischen Epileptologie besonders zu berücksichtigen.

Zum einen konnte gezeigt werden, dass bestimmte Nebenwirkungen bei Kindern häufiger beobachtbar sind als bei Erwachsenen. Hirsutismus und Gingivahyperplasie in Folge einer Behandlung mit Phenytoin treten bei Kindern häufiger auf. Das Risiko einer Valproat-induzierten Hepatopathie ist bei Kindern < 2 Jahre grösser als bei älteren Kindern oder Erwachsenen, wobei hier sicher zusätzliche Risikofaktoren zu berücksichtigen sind. Bei der Entstehung einer allergischen Hautreaktion in Folge einer Behandlung mit Lamotrigin scheint neben der Titrationsgeschwindigkeit auch eine altersabhängige Sensitivität zu bestehen (grösseres Risiko bei jüngeren Kindern).

Metabolische Konsequenzen einer antiepileptischen Therapie sind im Kindesalter im Hinblick auf ihre Langzeitfolgen zu berücksichtigen. Dazu gehört zum Beispiel die Beobachtung der Gewichtszunahme und Entwicklung einer Insulinresistenz mit der Folge postprandial erhöhter Glukose- und Insulinwerte bei Jugendlichen mit einer Valproattherapie. Carbamazepin, aber auch Phenobarbital und Phenytoin verursachen eine Veränderung des Fettstoffwechsels mit der Konsequenz erhöhter Werte für totales Cholesterol und LDL-Cholesterol respektive ihrer Quotienten mit HDL-Cholesterol, ein Parameter, der mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko im Erwachsenenalter assoziiert ist.

Mehrere Antiepileptika (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Primidon) sind mit einem erhöhten Risiko einer verminderten Knochendichte assoziiert. Dies steigert vor allem für Kinder mit reduziertem Ernährungszustand und Bewegungsmöglichkeiten, wie es viele bettlägerige zerebralparetische Patienten aufweisen, das Risiko von Frakturen.

Eine der wichtigsten pädiatrischen Überlegungen bei der Anwendung von AE ist jedoch die Berücksichtigung ihrer möglichen kognitiven Nebenwirkungen. Die Behandlung einer chronischen Erkrankung wie der Epilepsie ist vor allem begründet durch die Zielsetzung, die Reifungsbedingung des Gehirns und damit die Lern- und Sozialisationsbedingungen des Kindes zu verbessern.

Der mögliche Einfluss von AE auf die Reifung des Gehirns beginnt schon in utero. Kinder von Müttern, die in der Schwangerschaft mit Valproat behandelt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko für kognitive Defizite. Die längere Behandlung von Neonaten mit Phenobarbital hat ebenfalls einen negativen Einfluss auf die kognitive Entwicklung der Kinder. Die neueren AE werden in der Regel auch im Hinblick auf die kognitiven Effekte besser toleriert, wenngleich insgesamt für den pädiatrischen

Bereich noch ungenügende Daten zur Verfügung stehen. Am ehesten wird der negative Einfluss von Topiramat insbesondere auf die Sprachleistung diskutiert, was vor allem bei der Anwendung des Medikamentes bei Kindern mit einer Sprachentwicklungsstörung berücksichtigt werden sollte. Diese Nebenwirkung von Topiramat scheint dosisabhängig zu sein, so dass bei entsprechender Indikation versucht werden kann, mit niedrigeren Topiramatdosen die antiepileptische Behandlung zu führen [26].

Alle AE können im Kindesalter zu Veränderungen im Verhalten führen. Dabei ist sowohl die Entwicklung aggressiver, als auch depressiver und ängstlicher Verhaltensweisen dokumentiert. Nach diesen Nebenwirkungen sollte in der neuropädiatrischen Ambulanz explizit und standardisiert gefragt werden, da diese Veränderungen von den Eltern oftmals nicht spontan berichtet werden, obgleich sie klinisch alltagsrelevant das Leben der Kinder und ihrer Familien beeinträchtigen können [26].

## Referenzen

1. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 736-742
2. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures *Ann Neurol* 2007; 62: 112-120
3. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn, 4th edition*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2001: 178-214
4. Bahi-Buisson N, Mention K, Léger PL et al. Neonatal epilepsy and inborn errors of metabolism. *Arch Pediatr* 2006; 13: 284-292
5. Kaminska A, Mourdie J, Barnerias C et al. Management of neonatal seizures. *Arch Pediatr* 2007; 14: 1137-1151
6. Plouin P, Kaminska A, Moutard ML, Soufflet C. *L'EEG en pédiatrie*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2005
7. Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood, Adolescence, 4th edition*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2005: 53-72, 73-76, 89-113, 125-148, 171-179
8. Dulac O, Soufflet C, Chiron C, Kaminska A. What is West syndrome? *Int Rev Neurobiol* 2002; 49: 1-22
9. Dulac O, Chiron C. Treatment protocol for long-term anti-epilepsy drugs in children with refractory epilepsy. *Rev Neurol* 2004; 160: 55265-55271
10. Kröll-Seeger J, Kaminska A, Moutard ML et al. Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal: for how long should we treat symptomatic infantile spasms? *Epilepsia* 2007; 48: 612-613
11. Eisermann MM, Ville D, Soufflet C et al. Cryptogenic late-onset epileptic spasms: an overlooked syndrome of early childhood? *Epilepsia* 2006; 47: 1035-1042
12. Chiron C. Stiripentol. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 123-125
13. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1950-1958
14. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia* 1999; 40: 445-452
15. Schmitt B, Kovacevic-Preradovic T, Critelli H, Molinari L. Is ethosuximide a risk factor for generalised tonic-clonic seizures in absence epilepsy? *Neuropediatrics* 2007; 38: 83-87
16. Siemens H, Bourgeois BFD. *Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2001
17. Weber P, Tillmann B, Minet JC et al. Myoklonisch-astatische Epilepsie des frühen Kindesalters: Übersicht über den aktuellen Kenntnisstand zu klinischen Befunden, EEG-Merkmalen, Aetiologie und Therapie. *Klinische Pädiatrie* 2002; 214: 279-284
18. Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia* 2000; 41: 1284-1288
19. D'Amelio M, Shinnar S, Hauser WA et al. Epilepsy in children with mental retardation and cerebral palsy. Devinsky O, Westbrook LE (eds): *Epilepsy and Developmental Disabilities*. Boston: Butterworth & Heinemann, 2002: 3-16
20. Pellock JM, Hunt PA. A decade of modern epilepsy therapy in institutionalized mentally retarded patients. *Epilepsy Res* 1996; 25: 263-268
21. Dion MH, Novotny EJ Jr, Carmant L et al. Lamotrigine therapy of epilepsy with Angelman's syndrome. *Epilepsia* 2007; 48: 593-596
22. Alehan F, Ozcay F, Haberal M. The use of levetiracetam in a child with non-convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2008; 23: 331-333
23. Huppke P, Köhler K, Brockmann K et al. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 10-16
24. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetics and adverse-effect differences. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 3): 53-59
25. Rennie J, Boylan G. Treatment of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F148-F150
26. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524

### Korrespondenzadresse:

**Priv.-Doz. Dr. Peter Weber**  
**Universitäts-Kinderspital beider Basel**  
**Abteilung Neuropädiatrie**  
**Römergasse 8**  
**CH 4005 Basel**  
**Tel. 0041 61 6855676**  
**Fax 0041 61 6855003**  
**Peter.Weber@ukbb.ch**