

*Gabriele Wohlrab,  
Universitäts-Kinderspital, Zürich*

### Zusammenfassung

Die Zulassung neuer Antiepileptika hat die Konzepte der medikamentösen Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter erheblich beeinflusst. Sie lassen eine vermehrte Variabilität vor allem bei schwer therapierbaren Epilepsieformen zu. In früheren Jahren noch häufig verwendete „alte“ Medikamente wie Phenobarbital und Phenytoin haben dagegen, vor allem in der Behandlung der kindlichen fokalen Epilepsien, an Stellenwert verloren. Als Standardmedikamente vieler kindlicher Epilepsien konnten sich Carbamazepin, Ethosuximid und Valproat behaupten. Von den neuen Antiepileptika hat sich bislang nur Vigabatrin als Mittel der ersten Wahl zur Therapie des West-Syndroms durchgesetzt. Allerdings liegt noch nicht für alle neuen Medikamente die Zulassung in Monotherapie für die Behandlung aller Altersgruppen vor. Ein Wandel zeigt sich vor allem in den Kombinationstherapien, bei denen die Standardmedikamente mit Medikamenten der neuen Generation kombiniert z.T. einen additiven Effekt zeigen. In Kombinationstherapie haben die neuen Antiepileptika auch bei therapieschwierigen Epilepsien Verbesserungen erbracht, Anfallsfreiheit ist jedoch nach wie vor die Ausnahme. Für die Behandlung in Monotherapie liegen noch wenige Erfahrungsberichte mit grösseren Patientengruppen vor. In Zukunft werden sicher diesbezüglich neue Therapiekonzepte entstehen.

### Summary: Antiepileptic therapy in childhood and adolescence: stability and variability

The availability of new antiepileptic drugs has prompted considerable changes in epilepsy management. This article summarizes the rank of so-called old and new antiepileptic drugs. It shows the stability in basic treatment of childhood epilepsy as well as the variability in therapy options and some new concepts concerning difficult to treat epileptic syndromes.

*Epileptologie 2003; 20: 25 - 30*

### Einleitung

Das Spektrum der medikamentösen Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter wurde durch die Zulassung einer Reihe neuer Antiepileptika beträchtlich erweitert (Abb. 1). Bei einigen Epilepsieformen haben sich dadurch die Behandlungsstrategien erheblich verändert, bei anderen wiederum haben die langjährig ver-

wendeten Medikamente ihren Stellenwert behauptet. Einzelne der „alten“ Medikamente haben ihre Bedeutung als Mittel der ersten und zweiten Wahl eingebüsst. Im Folgenden werden aktuelle Therapiekonzepte besprochen, bei denen

- die „alten“ Medikamente ihren Stellenwert haben bzw. als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden,
- die Medikamente der mittleren Generation als Standardtherapie gelten,
- die neuen Medikamente sich als Alternative für die der mittleren Generation anbieten,
- die neuen Medikamente zum Mittel der ersten Wahl geworden sind.

### Pharmakotherapie

Basis der Epilepsiebehandlung bei Kindern und Jugendlichen ist die medikamentöse Therapie. Die Wahl des Medikamentes richtet sich nach dem Anfallstyp, dem Epilepsiesyndrom, dem Nebenwirkungsprofil und dem Lebensalter des Kindes. Wissenszuwachs in der klinischen Pharmakologie, ein besseres Verständnis zugrundeliegender Wirkmechanismen, eine genauere Anfallsdiagnostik und Syndromzuordnung erleichtern die Auswahl des geeigneten Medikamentes.

Die medikamentöse Behandlung wird in der Regel als Monotherapie konzipiert. Retardpräparate mit zweimaliger Gabe pro Tag werden bevorzugt. Bei ca. 20-30% der Kinder kann weder mit einer initialen noch mit einer alternativen Monotherapie Anfallsfreiheit erzielt werden, so dass eine Kombinationsbehandlung erforderlich wird. Dabei sollten Antiepileptika mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen miteinander kombiniert und Substanzen gewählt werden, deren Nebenwirkungen sich nicht gegenseitig verstärken. Einige Kombinationen haben sich klinisch besonders bewährt.

Behandlungsziel ist nicht nur die Anfallskontrolle ohne oder mit möglichst geringen Nebenwirkungen. Auch die Prävention, gegebenenfalls Therapie der mit Epilepsien gehäuft auftretenden neurologischen und neuropsychologischen Defizite bzw. die Gewährleistung einer möglichst ungestörten kognitiven, motorischen und seelischen Entwicklung besitzt einen hohen Stellenwert im Gesamtkonzept der Behandlung anfallskranker Kinder. Sie schliesst die Integration innerhalb der Familie und im weiteren sozialen Umfeld, einschliesslich der schulischen Eingliederung entsprechend der individuellen Fähigkeiten ein. Die Information des Kindes und seiner Angehörigen über die Erkrankung und ihre Therapiemöglichkeiten ist erforderlich, um die Zusammenarbeit zu gewährleisten und die Behandlung

weitmöglichst erfolgreich zu gestalten. Dies um so mehr, wenn das Kind nicht unter einer „einfachen“ Epilepsie, sondern unter einer therapieschwierigen oder pharmakoresistenten Epilepsieform leidet und die oben erwähnten Therapieziele nur teilweise zu erreichen sind.

Bei welchen häufigeren kindlichen Epilepsieformen und -syndromen werden die heute zugelassenen Antiepileptika eingesetzt?

### Alte Medikamente (Brom, Phenobarbital, Phenytoin)

Bei Anfällen im Neugeborenenalter wird Phenobarbital als Mittel der ersten Wahl angesehen. Klinisch lassen sich damit bis zu 70% der Anfälle unterbrechen. Die Wirkung auf subklinische, d.h. nur elektroenzephalographisch im Langzeit-EEG erfassbare Anfälle wird mit 43% als weniger gut beschrieben<sup>[1]</sup>. Phenytoin wird bei gleicher Wirksamkeit als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt. Es wird langsam intravenös unter EKG-Überwachung in Kombination mit Phenobarbital gegeben. 59% der Neugeborenenanfälle sprechen auf diese Kombination an. Gelingt auch damit keine Anfallskontrolle, wird Lorazepam verwendet<sup>[2]</sup>. Auch die orale Therapie der Neugeborenenanfälle erfolgt mit Phenobarbital in Monotherapie oder in Kombination mit Phenytoin. Auf Grund der niedrigen Eiweißbindung ist es aber schwierig, auch durch Verabreichung hoher Phenytoindosen eine therapeutische Serumkonzentration zu erreichen. Unter oraler Phenytoingabe werden deshalb nur wenige Kinder anfallsfrei (9%), bei einer Nebenwirkungsrate von 44%<sup>[3]</sup>. Bei therapieschwierigen Anfällen wurden auch, allerdings jeweils nur bei kleinen Patientengruppen, Valproat, Carbamazepin, Lamotrigin oder Topiramat eingesetzt.

Brom wird nur noch selten verwendet. Es ist aber, neben Phenobarbital und Valproat, ein Mittel der Wahl bei der **frühkindlichen Grand-Mal-Epilepsie**. Diese bereits im Säuglingsalter auftretende Epilepsieform zeigt ein klinisch buntes Bild mit häufig prolongierten, einseitig ausgeprägten Anfällen mit Seitenwechsel und postiktaler Parese. Es wird synonym auch als "alternierendes Hemi-Grand-Mal" bezeichnet.

### Medikamente der mittleren Generation (Carbamazepin, Clobazam, Ethosuximid, Mesuximid, Primidon, Sultiam, Valproat)

Aus dieser Medikamentengruppe rekrutiert sich die Standardtherapie der meisten kindlichen Epilepsieformen.

Ethosuximid und Valproat sind Mittel der Wahl bei der **Abscencenepilepsie des Kindesalters** (pyknoleptischen Absencen). Ethosuximid bietet sich bei Absencen

ohne weitere Anfallstypen an, es kontrolliert sie in ca. 70%. Falls im Verlauf Grand-Mal-Anfälle auftreten, ist eine Umstellung auf Valproat bzw. eine Kombination mit Primidon oder Lamotrigin erforderlich. Valproat kontrolliert die Absencen und generalisiert tonisch-klonischen Anfälle in 70-75%. Je älter das Kind ist, desto eher sollte man sich für Valproat entscheiden, da die Häufigkeit zusätzlicher Grand-Mal-Anfälle mit dem Alter zunimmt. Bei mangelnder Wirksamkeit einer dieser beiden Substanzen ist eine Kombination beider Antiepileptika sinnvoll. Clobazam ist, vor allem bei Absencen mit myoklonischer Komponente, in Kombinationstherapie ebenfalls wirksam. Es ist allerdings mit einer Toleranzentwicklung in etwa der Hälfte der Kinder zu rechnen. Bei der **juvenilen Abscencenepilepsie** mit dem höheren Risiko von begleitenden Grand-Mal-Anfällen ist Valproat das Mittel der Wahl, bei persistierenden Absencen in Kombination mit Ethosuximid oder Lamotrigin. Bei der **juvenilen myoklonischen Epilepsie (Janz-Syndrom)** steht neben der Vermeidung anfallsfördernder Faktoren die Therapie mit Valproat im Vordergrund. Primidon ist ebenfalls wirksam, wird wegen des Nebenwirkungsspektrums von den Neuropädiatern meist nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt.

Bei der **Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen (Doose-Syndrom)** gilt ebenfalls Valproat als Basismedikament. Führt dies allein nicht zur Anfallsfreiheit, so empfiehlt sich eine Kombination mit Ethosuximid oder Lamotrigin<sup>[4]</sup>. Clobazam kann in niedriger Dosierung bei Anfallshäufung eingesetzt werden. Auch der Einsatz von ACTH und der ketogenen Diät wird diskutiert. Dabei zeigte ACTH eine Erfolgsrate bzgl. Anfallsfreiheit von 64%, die ketogene Diät von 58%<sup>[5]</sup>. Primidon oder Brom wird bei einer Häufung generalisiert tonisch-klonischer Anfälle empfohlen. Bei ca. 40% der Kinder tritt im Verlauf ein Status epilepticus mit Absencen und myoklonisch-astatischen Anfällen auf. Wiederholte Anfallsstadien können die Prognose der Erkrankung negativ beeinflussen. Die Anfallsstadien sprechen meist gut auf intravenöse Gabe von Benzodiazepinen oder Valproat an.

Das **Lennox-Gastaut-Syndrom** gilt als pharmakoresistent. Bislang gibt es noch keine Mono- oder Kombinationstherapie, die zu einer anhaltenden Anfallsfreiheit führt. Als Basisbehandlung wird Valproat bei atypischen Absencen, Myoklonien und tonischen Anfällen eingesetzt. Etho- oder Mesuximid in Kombination mit Valproat können die atypischen Absencen wie auch die Sturzanfälle positiv beeinflussen. Dominieren fokale Anfälle, wird Valproat auch mit Carbamazepin oder Phenytoin kombiniert. Auch die tonischen Anfälle sprechen auf Carbamazepin an, das allerdings die atypischen Absencen verstärken kann. Clobazam zeigt initial oft eine gute Wirksamkeit, die sich aber oft innerhalb weniger Monate wieder verliert.

Bei der **benignen Epilepsie des Kindesalters mit zentrottemporalen Spikes (Rolando-Epilepsie)** stellt sich die Frage, ob überhaupt eine medikamentöse Behandlung

erforderlich ist. Bei selten auftretenden Anfällen kann auf eine Behandlung verzichtet werden. Sind die Anfallsintervalle kürzer als sechs Monate, so empfiehlt sich nach dem 3. Anfall die Einleitung einer Therapie. Im deutschsprachigen Raum und in Israel hat sich Sultiam als Mittel der ersten Wahl durchgesetzt. Dessen Wirksamkeit wurde mit einer placebokontrollierten multizentrischen Studie nachgewiesen [6]. Das Medikament ist im Allgemeinen gut verträglich, zeigt seltene, dosisabhängige Nebenwirkungen wie Tachypnoe, Hyperpnoe, Parästhesien und Kopfschmerzen.

Ebenfalls wirksam sind Carbamazepin, Clobazam als abendliche Einzeldosis [7], Gabapentin [8], Phenytoin und Valproat, aufgeführt in alphabetischer Reihenfolge. Mit Carbamazepin werden 50-65% der Kinder anfallsfrei. In Einzelfällen kann es jedoch auch zur klinischen Verschlechterung mit kognitiven Funktionseinbußen kommen oder ein atypischer Verlauf mit negativem Myoklonus, Sturzanfällen und atypischen Absencen induziert werden [9]. Auch Carbamazepin und Phenobarbital führen gelegentlich zu einer Verschlechterung des EEG bis hin zum CSWS (Epilepsie mit kontinuierlichen spikes und waves während des slow wave-Schlafes) [10].

Bei den **benignen occipitalen Epilepsien** des Kindesalters wird bei der früh beginnenden Form (**Typ Panayiotopoulos**) und niedriger Anfallsfrequenz eine abwartende Haltung, bei dramatischen Anfallsabläufen eine Therapie mit Carbamazepin, Valproat oder Phenobarbital empfohlen [11]. Bei der spät beginnenden Form (**Typ Gastaut**) gilt Carbamazepin als Mittel der Wahl.

**Beim Landau-Kleffner-Syndrom** (Aphasie-Epilepsie-Syndrom) steht die erworbene rezeptive und expressive Aphasie im Vordergrund der klinischen Problematik. Die Anfallsfrequenz der fokal klonischen, generalisiert tonisch-klonischen oder komplex fokalen Anfälle ist meist niedrig. Die Sprachstörungen haben eine schlechte Prognose: Bei mehr als 50% persistieren aphasische Störungen, weniger als die Hälfte der betroffenen Kinder können später ein unabhängiges Leben führen und voll ins Berufsleben integriert werden [12]. Die logopädische Therapie, die Integration der Kinder in Sprachheilkindergärten bzw. -schulen sowie die Beratung der Eltern stehen im Vordergrund der Behandlung. In Einzelfällen zeigen Carboanhydrasehemmer wie Sultiam und Acetazolamid eine positive Wirkung sowohl auf die Anfallshäufigkeit, den EEG-Befund und die Sprache mit partieller Verbesserung der Sprachfunktionen [13,14]. Valproat und Benzodiazepine können zwar Anfälle verhindern, beeinflussen die Aphasie aber oft nur wenig. Einzelfallbeschreibungen zeigten eine anhaltende Verbesserung der Aphasie durch eine hochdosierte intravenöse Therapie mit Methylprednisolon [15] bzw. einer intermittierenden intravenösen Gammaglobulin-Gabe [16].

Als Alternative zur medikamentösen Therapie bietet sich die ketogene Diät an [17]. Aber auch bei dieser Therapieform gibt es Erfahrungen nur mit kleinen Patientengruppen. Als neurochirurgisches Verfahren wird die multiple subpiale Transsektion angewendet.

Erfahrungsberichte mit dieser Operationsmethode, jeweils mit kleinen Patientengruppen (N=6, [18]; N=14, [19]) zeigen eine Verbesserung von Anfallsfrequenz, der Verhaltensprobleme und auch der rezeptiven und expressiven Sprache, auch wenn die Kinder keine altersentsprechenden Sprachfunktionen erreichten [18]. Es wird diskutiert, dass eine frühzeitige operative Therapie das sprachliche Erholungsvermögen verbessern könnte [19].

Auch beim **CSWS-Syndrom** (früher auch als ESES-Syndrom, Epilepsie mit kontinuierlichen spike wave-Entladungen im Schlaf) stehen, ähnlich wie beim Landau-Kleffner-Syndrom, die erheblichen Teilleistungsstörungen im Vordergrund. Sie lassen sich medikamentös kaum beeinflussen, auch wenn die Anfälle gut behandelbar sind. Am wirksamsten scheint Valproat in Mono- oder Kombinationstherapie mit Clobazam zu sein. Sultiam sowie Corticosteroide, ACTH bzw. die Steroid-Pulstherapie werden ebenfalls als Therapieoptionen angesehen.

### Symptomatische Epilepsien des Frontal-, Temporal-, Parietal- und Okzipitallappens

Ätiologie und Anfallssymptomatik sind bei den symptomatischen fokalen Epilepsien vielfältig, das Behandlungskonzept ist jedoch unabhängig von der epileptogenen Lokalisation. Als Mittel der ersten Wahl werden Carbamazepin und Valproat eingesetzt. Bei mangelnder Wirksamkeit jeweils in Monotherapie bietet sich eine Kombination aus beiden Substanzen an. Phenytoin in Monotherapie zeigt zwar einen vergleichbaren Effekt bezüglich der Anfallshäufigkeit, hat aber im Kindesalter wegen des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils an Stellenwert verloren. Dies gilt auch für Phenobarbital und Primidon. Sultiam, das Standardtherapeutikum bei benigner fokaler Epilepsie, wird auch bei symptomatischer fokaler Epilepsie eingesetzt. Studien mit grösseren Patientenkollektiven fehlen derzeit noch. Benzodiazepine (Clobazam) haben ihren Stellenwert als „Überbrückungsmedikamente“ bei Anfallsexazerbation bzw. in einer medikamentösen Umstellungsphase.

Die medikamentöse Therapie symptomatischer fokaler Anfälle führt allerdings nur bei ca. 50% zu einer anhaltenden Anfallsfreiheit [20]. Bei therapieschwierigen fokalen Epilepsien bieten jetzt die neueren Antiepileptika eine grosse Variationsbreite in der medikamentösen Behandlung an.

## Neue Medikamente (Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Tiagabin, Topiram, Vigabatrin)

Als Alternative in der Behandlung der **Absencenepilepsie** des Kindesalters bietet sich Lamotrigin an, das in 50-60% Anfallsfreiheit bringt <sup>[21]</sup>. Lamotrigin als Alternative bietet sich auch dann an, wenn Valproat zu einer Gewichtszunahme geführt hat. Dies stellt vor allem während der Pubertätsentwicklung ein nicht zu unterschätzendes Problem dar. Bei therapieschwierigen Absencen wird auch die Gabe von Topiram und Levetiracetam diskutiert <sup>[22]</sup>. Erfahrungsberichte mit grösseren Patientengruppen liegen noch nicht vor.

Bei der **juvenilen myoklonischen Epilepsie** kann Lamotrigin anstatt des Valproat eingesetzt werden. Es scheint allerdings etwas weniger wirksam zu sein <sup>[4]</sup> und kann zu einer Exazerbation von Myoklonien und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen führen <sup>[23]</sup>. Auch Topiram wird eingesetzt mit einer Anfallsreduktion der generalisiert tonisch-klonischen Anfälle um > 50% bei 73% der Patienten <sup>[24]</sup>.

Beim **Lennox-Gastaut-Syndrom** wird, bei einer Basistherapie mit Valproat, die Kombination mit Lamotrigin, Topiram oder Levetiracetam empfohlen <sup>[22]</sup>. Felbamat ist als Zusatztherapie bei Kindern ab vier Jahren zugelassen, wenn die anderen medikamentösen Therapiemethoden unwirksam waren. Mitunter ist bei Kindern mit dieser Erkrankung auch eine Kombination von drei Medikamenten nicht zu vermeiden, was sonst in der kindlichen Epilepsiebehandlung vermieden wird. Als Alternativen stehen, wie bei allen pharmakoresistenten Epilepsien, die ketogene Diät wie auch die Vagusnervstimulation zur Verfügung, bevor eine partielle Callosotomie diskutiert wird.

## Symptomatische Epilepsien des Frontal-, Temporal-, Parietal- und Okzipitallappens

Die neuen Antiepileptika werden meist noch in Kombination mit Carbamazepin oder Valproat eingesetzt. Die Ergebnisse verschiedener Therapiestudien in Monotherapie stehen noch aus. Der Effekt der einzelnen zugelassenen Substanzen bei therapieschwierigen fokalen Epilepsien wird unterschiedlich eingeschätzt.

Als gut wirksam gelten Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiram. Lamotrigin zeigt als „positive“ Nebenwirkung häufig eine Aktivierung der Kinder (cave: Schlafstörungen). Zur Aufdosierung und Behandlung junger Kinder stehen 2mg Tabletten zur Verfügung. Lamictal eignet sich gut in der Kombination mit Valproat, wobei dann spezifische Dosierungsrichtlinien zu beachten sind.

Oxcarbazepin ist alternativ zum Carbamazepin einsetzbar, auch wenn diese Substanz zwar wirksam ist, wegen nicht tolerablen Nebenwirkungen aber nicht mehr eingesetzt werden kann. Oxcarbazepin zeigt eine

geringere Nebenwirkungsrate, vor allem bezüglich der idiosynkratischen/allergischen Hautausschläge.

Topiram kann in Mono- wie in Kombinationstherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern ab 2 Jahren eingesetzt werden. Durch seine Zubereitung in Kapseln, die geöffnet werden können, ist es auch bei Kleinkindern gut zu handhaben. An Nebenwirkungen können kognitive Probleme wie Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen auftreten <sup>[25]</sup>. Junge Kinder reagieren auf Topiram u.U. mit einer metabolischen Azidose und Hyperventilation <sup>[26]</sup>.

Levetiracetam wird, da bislang zu wenige klinische Erfahrungsberichte bei Kindern vorliegen, nicht vor dem 16. Lebensjahr empfohlen. Bei Therapie mit dieser Substanz ist deshalb eine ausführliche Aufklärung der Eltern und deren Einverständniserklärung erforderlich. In einer offenen Therapiestudie mit insgesamt 39 Kindern führte Levetiracetam bei 3 Kindern zur Anfallsfreiheit (8%) und bei 23% zu einer Anfallreduktion > 90% <sup>[27]</sup>.

In ihrer Wirksamkeit bei therapieschwierigen kindlichen fokalen Epilepsien eher skeptisch beurteilt werden Gabapentin und Tiagabin. Mit Tiagabin gibt es bei Kindern <12 Jahren allerdings noch wenig Erfahrungen. Gabapentin gilt als gut verträglich und führt nicht zu einer wesentlichen kognitiven Beeinträchtigung. Es liegen bislang nur wenige Studien über die Wirksamkeit bei Kindern mit therapieresistenten fokalen Epilepsien vor <sup>[28]</sup>, wobei sich der initiale Therapieeffekt innerhalb weniger Monate wieder verlor.

Vigabatrin wird seit dem Nachweis von Gesichtsfeldeinschränkungen im Erwachsenen- und Kindesalter nur noch bei fokalen und sekundär generalisierten Anfällen eingesetzt, die sich gegenüber anderer Medikation als resistent erwiesen haben. Bei Kindern und Jugendlichen ist, sobald sie ausreichend kooperieren können, neben einer ophthalmologischen Basisuntersuchung auch eine regelmässige Gesichtsfeldkontrolle vor Beginn und während der Behandlung empfehlenswert.

Bei allen neuen Antiepileptika ist über Langzeitnebenwirkungen einschliesslich der Teratogenität noch wenig bekannt.

Zeichnet sich jedoch eine Pharmakoresistenz ab, gefährden die Anfälle selbst oder die medikamentösen Nebenwirkungen die kognitive Entwicklung und soziale Integration der Kinder, so ist eine rasche epilepsiechirurgische Evaluation bereits innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung ratsam.

## Neue Medikamente/Medikamente der mittleren Generation

Das **West-Syndrom (BNS-Epilepsie)** gehört zu den therapieschwierigsten Epilepsiesyndromen. Weltweit haben sich unterschiedliche Therapiestrategien entwickelt. In Japan gilt Vitamin B<sub>6</sub>, in den USA das ACTH als Standardtherapie. Für viele europäische Kinderneu-

rologen ist Vigabatrin das Mittel der ersten Wahl. Offene und placebokontrollierte Studien sowie Vergleichsuntersuchungen mit ACTH/Hydrocortison zeigen im Mittel eine Anfallsfreiheit innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen von 55% bei einer Rückfallquote von durchschnittlich 9%. Bei Kindern mit West-Syndrom aufgrund einer tuberösen Sklerose gilt Vigabatrin unumstritten als Mittel der Wahl mit einer Erfolgsrate von 95%<sup>[29]</sup>. Gesichtsfeldeinschränkungen wurden auch bei Kindern unter Vigabatrin-Therapie beobachtet<sup>[30]</sup>. Von 91 retrospektiv untersuchten Kindern, die bei der Goldmann-Perimetrie kooperieren konnten, wiesen 18.7% klinisch asymptomatische Gesichtsfeldeinschränkungen von <70° auf. Ein kausaler Zusammenhang mit der verabreichten Gesamtdosis wurde postuliert. Es wird deshalb diskutiert, Vigabatrin bereits nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten abzusetzen<sup>[31]</sup> oder auf Valproat umzustellen, wenn das Absetzen der antiepileptischen Medikation noch als zu risikoreich eingeschätzt wird.

Als Therapiestandard gilt nach wie vor die seit den 60-er Jahren gebräuchliche ACTH-Behandlung. Etwa 65% der Kinder werden dadurch anfallsfrei. Als Nachteil sind jedoch die hohe Rückfallquote (30-50%), das aufwändigere Therapieregime mit erforderlicher intramuskulärer Applikation sowie mögliche gravierende Nebenwirkungen zu nennen. Für Kinder, bei denen aufgrund einer internistischen oder schweren neurologischen Grunderkrankung eine ACTH-Therapie zu risikoreich erscheint bzw. wenn diese Therapie von den Eltern abgelehnt wird, bieten sich medikamentöse Alternativen. Hierzu zählt das Valproat, das allerdings erst in hohen Dosen wirksam zu sein scheint. Benzodiazepine führen bei ca. einem Drittel der Patienten zur Anfallsfreiheit. In einem hohen Prozentsatz kommt es jedoch zu einem Wirkungsverlust. Über die Effizienz von Pyridoxin wird bei einzelnen Patienten berichtet. Es wird oft auch als Initialtherapie eingesetzt. Die Ergebnisse derzeit laufender Multi-Center-Studien stehen noch aus. Dies gilt auch für die Therapie mit Sultiam<sup>[32]</sup> und Topiram<sup>[33]</sup>. Für die vereinzelt anstatt ACTH angewandte pulsatile Steroidtherapie liegen noch keine Behandlungsprotokolle vor. Lamotrigin, Felbamat, Zonisamid und TRH-Behandlung, sowie hochdosierte Immunglobulin-Therapie blieben den Fällen vorbehalten, bei denen weder Vigabatrin noch ACTH erfolgreich waren bzw. nicht eingesetzt werden konnten<sup>[34]</sup>.

Bei pharmakoresistentem West-Syndrom aufgrund umschriebener corticaler Dysplasien ist eine zügige Abklärung epilepsiechirurgischer Behandlungsmöglichkeiten sinnvoll, um die durch die Epilepsie gefährdeten Entwicklungschancen zu wahren. Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, ist ein Behandlungsversuch mittels ketogener Diät zu diskutieren<sup>[35]</sup>. Eine Formulanahrung für Säuglinge und Kleinkinder ist im Handel.

Bei jedem einzelnen an einem West-Syndrom erkrankten Kind müssen Nutzen und Risiko der zur Verfügung stehenden Therapien sorgfältig gegeneinander

abgewogen werden. Häufig liegen dieser Epilepsieform schwere neurologische Krankheitsbilder zugrunde. Eine zusätzliche Unterstützung durch Physiotherapie oder/und heilpädagogische Früherziehung hilft, das bestehende Entwicklungspotential der Kinder zu fördern.

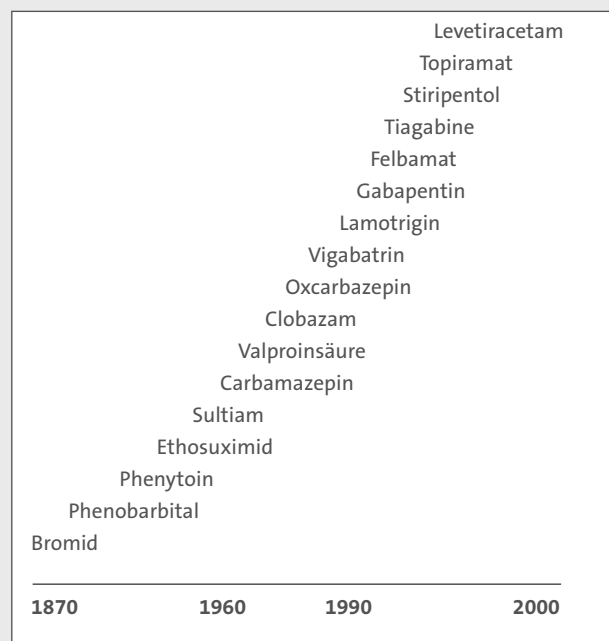


Abbildung 1

## Referenzen

1. Boylan GB, Panerai RB, Rennie JM et al. Cerebral blood flow velocity during neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F105-F110
2. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4. ed. Philadelphia, London, Toronto: Saunders, 2001
3. Sicca F, Contaldo A, Rey E et al. Phenytoin administration in the newborn and infant. *Brain Dev* 2000; 22: 35-40
4. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res* 1998; 29:147-154
5. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33:122-132
6. Rating D, Wolf C, Bast T for the Sulthiame Study Group. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2000; 41:1284-1288
7. Camfield P, Camfield C. *Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment*. *Epilepsia* 2002; 43S3: 27-32

- <sup>8.</sup> Bourgeois BF. Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2000; 41:1057-1058
- <sup>9.</sup> Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22:75-80
- <sup>10.</sup> Corda D, Gelisse P, Genton P et al. Incidence of aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2001; 42: 754-759
- <sup>11.</sup> Panayiotopoulos CP. Benign childhood epileptic syndromes with occipital spikes: New classification proposed by the International League against Epilepsy. *J Child Neurol* 2000; 15: 548-552
- <sup>12.</sup> Genton P, Dravet C. Lennox-Gastaut syndrome and other childhood epileptic encephalopathies. In: Engel Jr J, Pedley TA (eds): *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1997: 2355-2366
- <sup>13.</sup> Wakai S, Ito N, Ueda N et al. Landau-Kleffner syndrome and sulthiame. *Neuropediatrics* 1999; 28: 135-136
- <sup>14.</sup> Pisani F, Seri, Pelliccia A. Landau-Kleffner syndrome and atypical benign partial epilepsy of childhood: the effectiveness of acetazolamide. *Neuropediatrics* 1999; 30:164
- <sup>15.</sup> Tsuru T, Mori M, Mizuguchi M et al. Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2000; 22:145-147
- <sup>16.</sup> Mikati MA, Fayed M, Choueri R. IVIG in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 399-400
- <sup>17.</sup> Bergqvist AGC, Chee CM, Lutchka LM et al. Treatment of acquired epileptic aphasia with ketogenic diet. *J Child Neurol* 1999; 14: 696-701
- <sup>18.</sup> Irwin K, Birch V, Lees J et al. Multiple subpial transection in Landau-Kleffner-Syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 248-252
- <sup>19.</sup> Grote CL, Van Slyke P, Hoepfner JA. Language outcome following multiple subpial transection for Landau-Kleffner syndrome. *Brain* 1999; 122: 561-566
- <sup>20.</sup> Buchhalter JR. Complex partial seizures in children. *Curr Treat Options Neurol* 1999; 1: 339-352
- <sup>21.</sup> Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 379-403
- <sup>22.</sup> French JA. The role of new antiepileptic drugs. *Am J Manag Care* 2001; 7S7: S209-214
- <sup>23.</sup> Biraben A, Allain H, Scarabin JM et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000; 55: 1757-1758
- <sup>24.</sup> Wheless JW. Use of Topiramate in childhood generalized seizure disorders. *J Child Neurol* 2000; 15S1: S7-S13
- <sup>25.</sup> Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E et al. A double-blind, randomized trial for topiramate as adjunctive therapy for partial onset seizures in children. *Neurology* 1999; 52: 1338-1344
- <sup>26.</sup> Philippi H, Boor R, Reitter B. Topiramate and metabolic acidosis in infants and toddlers. *Epilepsia* 2002; 43: 744-747
- <sup>27.</sup> Wheless JW. Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 413-415
- <sup>28.</sup> Korn-Merker E, Borusiak P, Boenigk HE. Gabapentin in childhood epilepsy: a prospective evaluation of efficacy and safety. *Epilepsy Res* 2000; 38: 27-32
- <sup>29.</sup> Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol* 1999; 14: 71-74
- <sup>30.</sup> Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K et al. Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. *Epilepsia* 2002; 43: 748-756
- <sup>31.</sup> Nabbout R, Melki I, Gerbaka B et al. Infantile spasms in Down syndrome: good response to a short course of vigabatrin. *Epilepsia* 2001; 42: 1580-1583
- <sup>32.</sup> Debus O, Kohring J, Fiedler B et al. Add-on treatment with pyridoxine and sulthiame in 12 infants with West syndrome: an open clinical study. *Seizure* 2002; 11: 381
- <sup>33.</sup> Ormrod D, McClellan K. Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 293-319
- <sup>34.</sup> Mikati MA, Lepejian GA, Holmes GL. Medical treatment of patients with infantile spasms. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 61-70
- <sup>35.</sup> Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR et al. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002; 109: 780-783

Korrespondenzadresse:  
 Dr. med. Gabriele Wohlrab  
 Universitäts-Kinderspital Zürich  
 Neurophysiologische Abteilung  
 Steinwiesstr. 75  
 CH 8032 Zürich  
 Tel. 0041 1 266 77 01  
 Fax 0041 1 266 75 61  
 gabriele.wohrlab@kispi.unizh.ch