



065

## **Aktuelle Epilepsiebehandlung im Kindes – und Jugendalter**

Autoren: Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Dr. Barbara Fiedler - ein allgemeiner Leitfaden -  
Original 2006, April 2008

Epilepsien und zerebrale Anfälle sind Manifestationen sehr unterschiedlicher Krankheitszustände des Gehirnes, sie zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des ZNS. Die Prävalenz (Zahl der Erkrankten in einer Population zum Zeitpunkt der Untersuchung) für Epilepsien beträgt weltweit zwischen 3 und 6/1000. Die Inzidenz (Zahl der Personen bei denen eine Epilepsie innerhalb eines Jahres neu auftritt) für Epilepsien beträgt 30 – 50/100 000.

Epilepsien und Epilepsiesyndrome können sich in jedem Alter manifestieren. Die Hälfte beginnt bereits vor dem 10. Lebensjahr und 2/3 vor dem 20. Lebensjahr. Der epileptische Anfall – meistens als Fieberkrampf – ist der häufigste Notfall im Kindesalter und einer der häufigsten Gründe für eine akute Notfalleinweisung eines Kindes in eine Kinderklinik.

Im Gegensatz zum einzelnen epileptischen Anfall, auch als Gelegenheitsanfall klassifiziert z.B. im Rahmen akuter zerebraler Erkrankungen oder hochfieberhafter Infekte, liegt eine Epilepsie vor, wenn wiederholt ohne Auslöser epileptische Anfälle auftreten. Dabei handelt es sich um ein klar umrissenes Krankheitsbild oder epileptisches Syndrom, das durch eine Ätiologie, charakteristische Anfälle mit einem richtungsweisenden EEG – Befund, einem typischen Verlauf und eine mehr oder weniger gut einschätzbare Prognose gekennzeichnet ist.

**Bei seltenen Anfällen mit geringem Wiederholungsrisiko oder der Möglichkeit, positiven Einfluss auf die Anfallsfrequenz z.B. durch eine regelmäßige Lebensführung (Meiden anfallsauslösender Umstände z.B. Meiden von Schlafentzug, Genussdrogen, etc.) zu nehmen, kann auf die Aufnahme einer antiepileptischen Behandlung verzichtet werden. Eine derartige Entscheidung muss immer mit den Eltern und dem Patienten in Abhängigkeit des Lebensalters gestellt werden, da in besonderen Lebenssituationen (z.B. Beginn einer Ausbildung, Erwerb des Führerscheines) auch bereits nach dem ersten Anfall die Entscheidung zur Aufnahme einer Langzeitbehandlung fallen kann, um das Risiko eines weiteren Anfalls zu vermindern. Neben der medikamentösen Therapie ist eine umfassende Aufklärung und Beratung aller Beteiligten – Patient, Eltern, Betreuer - über sämtliche Aspekte der Epilepsie und deren Behandlung zwingend erforderlich. Dazu zählt auch die Notwendigkeit, bei richtiger Einordnung zu einem Epilepsiesyndrom, dieses zu benennen und auch einen weniger günstigen Verlauf klar und deutlich darzustellen, um falschen Erwartungen vorzubeugen. Offenheit bewirkt eine gute Zusammenarbeit mit dem Arzt (Compliance)!! Neuropsychologische Untersuchungen können dazu beitragen, ein Leistungsprofil des Patienten zu erstellen, um z.B. eine schulische Überforderung frühzeitig zu erkennen und ihr entgegenwirken zu können. Die Beteiligten sollten angehalten werden, einen genauen Anfallskalender zu führen, der die ärztliche Betreuung erleichtern kann. Epilepsiepatienten sollen und können ein normales Leben führen, dazu bedarf es häufig der besonderen Aufklärung der Eltern, um ein „Überbehüten“ des Kindes und damit verbundene unnötige Restriktionen zu vermeiden. Dieser Prozess der Einsicht ist für Eltern oft schwierig, gerade nach Stellung der Diagnose „Epilepsie“. Denn trotz aufklärender Maßnahmen, trotz der Häufigkeit epileptischer Anfälle gerade im Kindesalter – 60 – 70 % der Epilepsien manifestieren sich im Kindesalter – und trotz der mittlerweile guten Heilungschancen bestehen immer noch viele Vorurteile in der Bevölkerung gegenüber der Krankheit „Epilepsie“, so dass schon daher die Patienten häufig in eine Außenseitenrolle gedrängt werden mit allen negativen Folgen.**

**Die Behandlungsziele einer Epilepsie im Kindesalter sind:**

- **Anfallsfreiheit durch eine medikamentöse antiepileptische Behandlung ohne bzw. mit nur geringen Nebenwirkungen**
- **eine unbeeinträchtigte Entwicklung des Kindes entsprechend seinen Fähigkeiten und seiner Begabung**
- **Lebensbedingungen, die dem jeweiligen Kind gerecht werden**

### Akuttherapie des epileptischen Anfalles

Mit Benzodiazepinen i.v. kann der epileptische Anfall am schnellsten unterbrochen werden (Diazepam, Clonazepam). Benzodiazepine passieren durch ihre lipophilen Eigenschaften schnell die Bluthirnschranke mit kurzer Wirkung von bis zu 30 Minuten. Zur Vermeidung von Atemdepressionen müssen beide Medikamente bei intravenöser Applikation langsam – Diazepam 1 mg/Min., Clonazepam 0,1 mg/Min. – injiziert werden. Zur Dosierung siehe Tabelle 1.

Tab. 1: Dosierung zur Unterbrechung des Akutanfalles

	Diazepam i.v.	Clonazepam i.v.	Diazepam rektal
Säuglinge	0.3 – 0.5 mg/kg KG	0.01 – 0.07 mg/kg KG	0.5 mg / kg KG
Kleinkinder	0.2 – 0.4 mg/kg KG	0.01 – 0.05 mg/kg KG	0.5 mg / kg KG
Schulkinder + Erwachsene	0.2 – 0.3 mg/kg KG	0.01 – 0.03 mg/kg KG	10 – 30 mg Einzeldosis

Mit flüssigem Diazepam zur rektalen Verabreichung steht eine rasch wirksame Alternative in der Akutbehandlung des Anfalls zur Verfügung, die außerordentlich leicht anzuwenden ist. Es wird rasch über die Darmschleimhaut aufgenommen, wirksame Plasmaspiegel werden nach 2 – 4 Minuten erreicht, maximale Serumkonzentrationen nach 6 Minuten. In 90 % der Fälle wird der Anfall erfolgreich unterbrochen. Bei fokalen Anfällen oder prolongiertem Geschehen sind die Erfolgsaussichten geringer! Falls der Anfall nach 5 Minuten nicht sistiert, kann die gleiche Dosis erneut verabreicht werden. Als Einzeldosen für die rektale Behandlung mit flüssigem Diazepam gelten für Kinder 0.5 mg/kg KG, für Jugendliche und Erwachsene 10 – 30 mg als Einzeldosis. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind außerordentlich selten.

### Medikamentöse Langzeitbehandlung

Der Beginn einer Langzeittherapie setzt die eindeutige Diagnose Epilepsie voraus, d.h. alle anderen anfallsartig auftretenden, nicht epileptischen Ereignisse müssen ausgeschlossen sein! Basis der Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter ist die medikamentöse Therapie. Dabei richtet sich die Wahl des Medikamentes nach dem Typ des Anfalls, dem Epilepsiesyndrom, dem Alter des Kindes und dem Nebenwirkungsprofil des Medikamentes. Das Erreichen einer Anfallsfreiheit ist abhängig vom altersabhängigen Epilepsiesyndrom mit seinem z.T. außerordentlich komplexen Verlauf. Je früher eine Epilepsie beginnt, desto schwieriger kann eine erfolgreiche Therapie sein.

Wenn es nicht gelingt, das Epilepsiesyndrom sofort zu bestimmen, welches manchmal erst im Verlauf der Behandlung klar zu erkennen ist, sollte zumindest die Zuordnung zu einer der drei übergeordneten Einteilungen möglich sein bzw. erfolgen:

- Idiopathisch generalisierte Epilepsie
- Idiopathisch fokale Epilepsie
- Symptomatisch oder kryptogene fokale Epilepsie

Die medikamentöse Behandlung wird in der Regel nach dem zweiten unprovokierten epileptischen Anfall eingeleitet und zunächst immer als Monotherapie konzipiert. Ausnahmen ergeben sich in Abhängigkeit des Epilepsiesyndromes – z.B. bei den idiopathischen fokalen benignen Anfällen (Rolando, BECTS: Benigne Epilepsie mit Centro temporalen Sharp waves ).

Retardierte Präparate mit einer zweimaligen Gabe pro Tag werden dabei bevorzugt eingesetzt, in Abhängigkeit des Epilepsiesyndromes kann auch eine abendliche Einmalgabe ausreichend sein. 60 – 70 % der Kinder mit einer neu aufgetretenen Epilepsie lassen sich mit der initialen Monotherapie erfolgreich behandeln. Bei den idiopathisch primär generalisierten Epilepsien und den idiopathisch fokalen benignen Epilepsien sind es sogar 90 % der Kinder, die unter einer initialen Monotherapie dauerhaft anfallsfrei werden. In der Gruppe der symptomatisch oder kryptogenen fokalen Epilepsien mit und ohne sekundäre Generalisierung liegt die Erfolgsrate mit einer initialen Monotherapie nur zwischen 25 und 50 %. Bei etwa 20 – 35 % der Kinder kann weder mit einer initialen noch einer weiteren Monotherapie Anfallsfreiheit erzielt werden, so dass eine Kombinationsbehandlung unerlässlich ist. Dabei ist es sinnvoll, Antiepileptika mit unterschiedlichem Wirkmechanismus zu kombinieren, deren Nebenwirkungen sich nicht gegenseitig verstärken. Vermieden werden sollten Antiepileptika mit starken pharmakokinetischen Interaktionen. Klinisch gut bewährt haben sich bzgl. dieser Regeln die Kombinationen: Valproat und Ethosuximid mit synergistischem Effekt auf die Anfallsfrequenz oder Valproat mit Oxcarbazepin / Carbamazepin bei gleichzeitiger geringer neurotoxischer Nebenwirkung. Außerdem fehlt dem Oxcarbazepin für die gute Kombinationstherapie der enzyminduzierende Effekt.

Neben der Anfallskontrolle mit möglichst geringen oder fehlenden Nebenwirkungen hat die ungestörte kognitive, seelische und motorische Entwicklung der Kinder mit Epilepsie einen sehr hohen Stellenwert. Dieses wird erreicht durch die Integration innerhalb der Familie und des gesamten sozialen Umfeldes,

inklusive der schulischen Eingliederung mit besonderer Berücksichtigung der individuellen Fähigkeiten der Kinder, die gegebenenfalls wiederholt neuropsychologisch untersucht werden müssen. Dies gilt insbesondere für Kinder mit therapieschwierigen Epilepsien und Epilepsiesyndromen.

#### Neugeborenenanfälle

Trotz tierexperimenteller Befunde einer Apoptoseinduktion durch Phenobarbital im unreifen Gehirn ist es weiterhin Mittel der 1. Wahl zur Behandlung von Neugeborenenanfällen. Erste Nachuntersuchungen ehemaliger Neugeborener mit einer Phenobarbitaltherapie in der Neugeborenenphase weisen neuropsychologisch keinen Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Bis zu 70 % der Anfälle lassen sich bei entsprechender Dosierung mit Phenobarbital erfolgreich behandeln. Phenytoin ist Mittel der zweiten Wahl bei gleicher Wirksamkeit. Bei der Umstellung auf eine orale Weiterbehandlung wird unter Phenytoin nur selten, trotz hoher Dosen, kein therapeutischer Serumspiegel erzielt.

Bei therapieschwierigen bis therapieresistenten Neugeborenenanfällen werden auch Sultiam, Valproat, Lamotrigin, Topiramate oder Levetiracetam eingesetzt, die langfristig wahrscheinlich zumindest Phenytoin in der Langzeitbehandlung ablösen werden. Bislang fehlen aber Studien an größeren Patientengruppen.

#### Fieberkrämpfe

Fieberkrämpfe sind Gelegenheitsanfälle mit einer kumulativen Inzidenz von 2.5 – 5% bis zum 5. Lebensjahr. Die Prognose ist exzellent. 30 – 40 % erleiden ein oder mehrere Rezidive, dennoch ist die psychomentele Entwicklung der Kinder nicht gefährdet. Das kumulative Epilepsierisiko nach Fieberkrämpfen beträgt 3 – 4 %, für Kinder mit einfachen Fieberkrämpfen beträgt es 1.5 %.

Die Therapie des akuten Fieberkrampfes richtet sich nach den oben genannten Empfehlungen. Grundsätzlich sind Fieberkrämpfe keine Indikation zur Aufnahme einer Dauerbehandlung. Diese erfolgt nur bei Beginn einer Epilepsie (rezidivierende unprovokierte zerebrale Anfälle). Die Verhinderung der Entwicklung einer Epilepsie durch eine antiepileptische Dauerbehandlung bei Fieberkrämpfen ist nicht belegt. Im Gegenteil, Fieberkrämpfe, denen später die Entwicklung einer Epilepsie folgt, sind oft schon bei Auftreten der Fieberkrämpfe der Beginn eines Epilepsiesyndromes.

Die Anwendung und sachgerechte Handhabung von rektalem Diazepam hat den Fieberkrämpfen den Schrecken genommen, insbesondere die dadurch erfolgreiche Verhinderung fiebergebundener Anfallsstadien. Somit ist die gründliche Aufklärung der Eltern über das Wesen und die Auslösemechanismen der Fieberkrämpfe wichtig. Insbesondere der Hinweis, dass es gerade bei jüngeren Kindern oft zu einem raschen Anstieg der Körpertemperatur kommt und fiebersenkende Maßnahmen zur Vermeidung des Anfalls häufig zu spät kommen. Tolerieren Kinder die erhöhte Körpertemperatur und fühlen sich nicht beeinträchtigt, kann auf eine Temperatursenkung verzichtet werden, da die erneute Anfallsauslösung auf erhöhtem Temperaturniveau selten ist. Dies belegen auch tierexperimentelle Daten. Eltern müssen mit der Handhabung des rektalen Diazepams vertraut sein, um im Wiederholungsfalle eines Fieberkrampfes entsprechend reagieren zu können.

#### Idiopathisch generalisierte Anfälle und Epilepsiesyndrome

Für die idiopathisch generalisierten Epilepsien ist Valproat Mittel der ersten Wahl (Tab. 2). Lamotrigin stellt eine nützliche Alternative dar, insbesondere bei Kindern mit einer Einnässproblematik oder erheblichen Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme. Erste Studien zeigen einen positiven Nutzen auch vom Topiramate in dieser Anfallsgruppe. Die vom Valproat bekannte Hepatopathie (Erkrankung der Leber) ist heute bei guter Vordiagnostik, Berücksichtigung der Kontraindikationen für Valproat, guter Überwachung des Patienten und Aufklärung der Eltern über mögliche Frühsymptome erfreulicherweise sehr selten geworden.

Die Aufwach – Grand mal Epilepsie spricht nach derzeitiger Studienlage noch am besten auf Valproat an, alternativ bietet sich Lamotrigin oder Levetiracetam an, gerade unter den oben genannten Nebenwirkungsaspekten. Die sich gegenseitig verstärkende Wirkung von Lamotrigin und Valproat kann in der Kombinationstherapie ausgenutzt werden.

Auch bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie ist Valproat Mittel der ersten Wahl, auch hier bei Therapieresistenz in Kombination oder als Monotherapie mit Lamotrigin. Lamotrigin kann allerdings die Myoklonien verstärken. Neueste Studien belegen einen positiven Erfolg von Levetiracetam. Gelegentlich kann auch Clonazepam in Situationen mit Anfallshäufung vorübergehend erfolgreich sein, wissend um den Effekt der Resistenzentwicklung der Benzodiazepine bei Langzeitbehandlung. Ethosuximid oder Methsuximid sind Medikamente nur in Ausnahmefällen.

Ebenso ist für Absence-Epilepsien Valproat Mittel der ersten Wahl, bei Therapieresistenz – gerade mit langsamen spike wave Entladungen (2.5/sec.) - ist die Kombination mit Ethosuximid sehr erfolgreich. Bei der primären Wahl von Valproat oder alternativ Lamotrigin haben die Kinder gleichzeitig einen Schutz für Grand mal Anfälle, deren Risiko mit zunehmendem Alter steigt.

Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin und Vigabatrin sind bei den idiopathischen generalisierten Epilepsien unwirksam. Ihr Einsatz ist kontraindiziert, da diese Substanzen häufig zu einer Verschlechterung der Anfallsituation führen.

**Tab. 2: Therapieoptionen idiopathisch generalisierter Epilepsien im Kindesalter**

Epilepsieart / Syndrom	1. Wahl	2. Wahl	Weitere Möglichkeiten
Frühkindlich			
<b>Frühkindliches GM</b>	<b>Brom</b>	<b>Brom+PB, VPA</b>	<b>LTG, TPM</b>
<b>Absencen</b>	<b>VPA</b>	<b>VPA + Etho</b>	<b>LTG, LEV, TPM ?</b>
<b>Myoklonisch-astatisch</b>	<b>VPA</b>	<b>VPA + Etho</b>	<b>LTG, LEV, MSM, Steroid, ACTH</b>
Schul + Jugendalter			
<b>Grand mal</b>	<b>VPA</b>	<b>LTG</b>	<b>TPM, PB , LEV</b>
<b>Pyknolepsie</b>	<b>VPA</b>	<b>VPA + Etho</b>	<b>LTG, LEV, TPM</b>
<b>Juvenile Absencen</b>	<b>VPA</b>	<b>VPA + Etho</b>	<b>LTG, LEV, TPM</b>
<b>Juvenile-myoklonische</b>	<b>VPA</b>	<b>LTG</b>	<b>LEV, TPM, Etho</b>
<b>Kontraindiziert</b>	<b>CBZ, OXC, DPH, VGB</b>		

CBZ: Carbamazepin; OXC: Oxcarbazepin; LTG: Lamotrigin, TPM: Topiramamat; Etho: Ethosuximid; VPA: Valproat; DPH: Phenytoin, MSM: Mesuximid; VGB: Vigabatrin, PB: Phenobarbital, LEV: Levetiracetam

Idiopathisch fokale Epilepsien

**Zu der Gruppe der idiopathisch fokalen Epilepsie – den sogenannten benignen Epilepsien - gehören die Epilepsie mit zentrotemporalen sharp waves (Rolando), das Pseudo – Lennox Syndrom, das Landau – Kleffner Syndrom, das CSWS Syndrom (Continuous spikes and waves during slow sleep) und die Epilepsie mit okzipitalen sharp waves .**

Die Übergänge zwischen den einzelnen Formen sind gerade unter Einbeziehung des EEGs fließend, zwingend sind bei allen Formen regelmäßige Schlaf-EEGs, um bioelektrische Störungen im Schlaf nicht zu übersehen. Für diese Gruppe der Epilepsien ist in Deutschland Sultiam Mittel der 1. Wahl. Die Wahl der Dosis erfolgt individuell bis zum Auftreten von Nebenwirkungen (Hyperpnöe, Kribbelparästhesien, selten psychotische Symptome). Nach einigen Monaten der Behandlung tritt bei 35 – 45 % der Behandelten ein Toleranzeffekt ein (Nachlassen der Wirksamkeit). Bei Therapieresistenz kann eine Kombination mit Clonazepam versucht werden. Alternativ können Valproat und Carbamazepin/Oxcarbazepin eingesetzt werden, wobei gerade unter Carbamazepin, wohl auch unter Oxcarbazepin, in Einzelfällen eine Verschlechterung bis hin zum bioelektrischen Status beobachtet wurden. Lamotrigin und Topiramamat werden in Einzelfällen eingesetzt, Studien oder Erfahrungen an größeren Kollektiven stehen noch aus, insbesondere mit Levetiracetam. In Einzelfällen kann gerade beim Landau – Kleffner Syndrom oder auch CSWS Levetiracetam erfolgreich eingesetzt werden. Auch Vigabatrin kann hier nützlich sein, zu beachten ist dabei das Risiko der Entwicklung einer Gesichtsfeldeinschränkung (18. 5 – 40 %).

Kognitive und mentale Defizite sind in dieser Gruppe der Epilepsien nicht selten, möglicherweise, bislang noch nicht bewiesen, besteht ein Zusammenhang zwischen Ausprägungsgrad der EEG-Veränderungen und dem Ausmaß der Defizite. Aus diesem Grunde hat das EEG in dieser Gruppe einen besonderen Stellenwert in der Beurteilung des Behandlungserfolges. Allerdings bleibt fraglich, ob langfristig wirklich die Entwicklung mentaler und kognitiver Defizite durch Antiepileptika verhindert werden kann. Vor dem Hintergrund dieses Dilemmas kommen gerade bei massiven EEG - Befunden auch Steroide oder ACTH zum Einsatz. Studien liegen leider nicht vor, jedes Behandlungszentrum verfolgt sein eigenes Therapiekonzept. Wir selbst bevorzugen eine ACTH - Behandlung; alternativ bietet sich die pulsatile Steroidtherapie an. Die Nebenwirkungsrate einer pulsatilen Dexamethasonbehandlung ist deutlich geringer, nach eigenen Erfahrungen aber auch weniger wirksam. In Einzelfallbeschreibungen bzw. in kleinen Patientengruppen wird über den günstigen Effekt einer Therapie mit Immunglobulinen, Levetiracetam, ketogener Diät oder einer epilepsiechirurgischen Behandlung durch multiple subpiale Transsektionen berichtet.

Aus den Ausführungen ergibt sich die zwingende Notwendigkeit einer regelmäßigen neuropsychologischen Untersuchung dieser Kinder, insbesondere der Kinder mit einem CSWS Syndrom. Sollten die mentalen Defizite unter der Therapie zunehmen, insbesondere unter einer ACTH - oder Dexamethasontherapie, muss diese eingreifende Behandlung beendet werden.

Symptomatische und kryptogene fokale Epilepsien

Für symptomatische oder kryptogene Epilepsien mit einfach fokalen, komplex fokalen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung (Ursprung im Frontal-, Parietal-, Temporal- oder Okzipitallappen ) ist Oxcarbazepin Mittel der 1. Wahl (Tab. 3). Wird ein Patient unter einer Monotherapie mit Oxcarbazepin nicht anfallsfrei, lässt sich gerade diese Substanz im Gegensatz zum Carbamazepin sehr gut mit Valproat kombinieren, da es die Valproatserumkonzentration nicht senkt. Bei fehlender Anfallsfreiheit bietet sich als nächster Schritt die synergistische, gut verträgliche Kombination Valproat und Lamotrigin an, d.h. Oxcarbazepin wird gegen Lamotrigin ausgetauscht. Nicht vergessen werden sollte im Behandlungsspektrum der symptomatischen fokalen Epilepsien Sultiam, dessen Effekt rasch beurteilt werden kann. Studien sind

bislang noch nicht durchgeführt. Topiramat und Gabapentin sind weitere bei fokalen Epilepsien einsetzbare Medikamente mit ebenfalls noch ungenügender Datenlage für das Kindesalter. Mit Levetiracetam steht auch bei dieser Anfallsgruppe eine noch durch Studien zu belegende Alternative zur Verfügung; bei sehr guter Verträglichkeit wird es heute schon relativ breit eingesetzt. Vigabatrin wird wegen der Möglichkeit der irreversiblen Gesichtsfeldeinschränkungen nur noch sehr selten eingesetzt, das Gleiche gilt für Phenobarbital und Primidon wegen seiner möglichen negativen Auswirkungen auf Kognition und Verhalten. Phenytoin und Levetiracetam lässt sich in der Behandlung von Tumorepilepsien erfolgreich einsetzen. Insgesamt kann bei symptomatisch fokalen Epilepsien nur in 30 – 60 % der Fälle eine anhaltende Anfallsfreiheit erzielt werden; die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffes sollte bei Versagen der ersten beiden Therapieoptionen frühzeitig überprüft werden.

Tab. 3: Therapieoptionen fokaler Epilepsien im Kindesalter

	1. Wahl	2. Wahl	Weitere Möglichkeiten
Symptom. + kryptogene Epilepsien: einfach fokal, komplex, + Generalisierung	OXC	OXC + VPA VPA + LTG ST	Epilepsiechirurgie ! TPM, DPH, PB, PRM, LEV,
Idiopathisch fokale	ST	ST + CLB, VPA, Vorsicht: OXC	Steroide, ACTH, LEV, TPM, LTG, IgG
West – Syndrom	Vit. B <sub>6</sub> , ST	VGB, ACTH, Steroide, VPA	Epilepsiechirurgie ! LTG, TPM, LEV
Lennox – Gastaut Syndrom	VPA	VPA + LTG VPA + TPM	PB, PRM, Etho, MSM, LEV, Steroide, cave: „weniger ist mehr“!

CBZ: Carbamazepin; OXC: Oxcarbazepin; LTG: Lamotrigin, TPM: Topiramat; Etho: Ethosuximid; VPA: Valproat; DPH: Phenytoin, MSM: Mesuximid; VGB: Vigabatrin, PB: Phenobarbital; PRM: Primidon, LEV: Levetiracetam, CLB: Clobazam, ST: Sultiam, IgG: Immunglobuline

#### Besondere Epilepsiesyndrome

##### West Syndrom

Das West - Syndrom (BNS – Epilepsie, Blick – Nick - Salaam) gehört zu den therapieschwierigsten altersgebundenen Epilepsie - Syndromen des Kindesalters mit multifokaler Genese. Es haben sich unterschiedliche Therapiestrategien etabliert: Nach eigenen positiven Berichten über Sultiam beim West Syndrom haben wir eine multizentrische plazebokontrollierte Studie zur Überprüfung des Therapieerfolges von Sultiam zur Therapie des West - Syndromes initiiert. Vorgeschaltet ist eine dreitägige hochdosierte Vitamin B<sub>6</sub>-Behandlung, der dann eine randomisierte Behandlung mit Plazebo oder Sultiam 5 mg/kg KG für weitere 3 Tage folgt, bei Persistenz unter regelmäßiger Schlaf - EEG Kontrolle gesteigert wird auf 10 mg/kg KG für weitere 3 Tage. Danach wird entblindet. Der positive Effekt einer Sultiambehandlung tritt – wie bei anderen Epilepsien – erfreulicherweise innerhalb der 6 Studientage ein. Diese Therapiephase kann zur Klärung der Ätiologie genutzt werden. Nach Entblindung kann jedes Zentrum nach eigenem Ermessen die Therapie fortsetzen. Trotz der mehrfach erwähnten Nebenwirkung einer Gesichtsfeldeinengung durch Vigabatrin hat gerade diese Substanz bei sonst sehr guter Verträglichkeit seinen Stellenwert gerade in der Behandlung des West - Syndromes behalten. Ob es bei Kindern mit West - Syndrom ebenso häufig Gesichtsfelddefekte verursacht, bedarf noch der Untersuchung. Wir selbst setzen es ein vor ACTH, dem es in seiner Wirksamkeit etwas unterlegen ist, aber eine deutlich geringere Rezidivrate aufweist. Bei Ansprechen einer Vigabatrin-Behandlung sollte die Behandlungsdauer immer wieder überdacht werden. Möglicherweise ist eine 3 – 6 monatige Behandlungsphase mit Vigabatrin ausreichend (eigene positive Einzelerfahrung). Liegt dem West - Syndrom eine tuberöse Hirnsklerose zu Grunde, ist Vigabatrin eindeutig Mittel der 1. Wahl. Bei Therapieresistenz gegenüber den aufgeführten Substanzen können auch Lamotrigin oder Topiramat eingesetzt werden, allerdings bislang ohne überzeugende Wirkung. Weiterführende Studien mit diesen Substanzen sind notwendig. Bei pharmakoresistentem West - Syndrom bei umschriebener kortikaler Dysplasie ist eine rasche epilepsiechirurgische Intervention bzw. deren Überprüfung sinnvoll ! Nutzen und Risiko der zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten müssen bei jedem Kind mit West - Syndrom sorgfältig gegeneinander abgewogen werden, da nicht selten dem West – Syndrom schwere , oft nicht behandelbare neurologische Krankheitsbilder mit ungünstiger Prognose zu Grunde liegen.

##### Frühkindliche Grand mal Epilepsie (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy – SMEI)

Ein altersgebundenes Epilepsiesyndrom des Säuglingsalters, bei dem nahezu regelhaft fiebergegebene Anfälle in der Vorgeschichte auftreten, ist die frühkindliche Grand mal Epilepsie oder severe myoclonic epilepsy of infancy wegen der erratischen Myoklonien, die im Verlaufe des Epilepsiesyndromes im Vordergrund stehen können . Auf Grund seines bunten klinischen Bildes mit prolongierten,

seitenwechselnden Anfällen, anfangs häufig fiebergetriggert, wird es auch als alternierendes Hemi – Grand mal bezeichnet. Dennoch zählt es zu den idiopathisch generalisierten Epilepsien, was häufig noch verkannt wird mit der Konsequenz einer falschen Therapiewahl. Mittel der Wahl ist Brom. Valproat und Phenobarbital sind ebenfalls wirksam, aber dem Brom bei diesem speziellen Epilepsiesyndrom unterlegen. Auch die Kombination von Brom und Phenobarbital kann sehr nützlich sein. Der Stellenwert einer Kombinationsbehandlung aus Lamotrigin und Topiramamat ist noch nicht gesichert, in Einzelfällen aber bereits von sehr positivem Wert. Carbamazepin, Lamotrigin und Phenytoin können zu einer Verschlechterung der Anfallssituation führen und sind kontraindiziert. Dieser Aktivierungsmechanismus kann als Diagnosekriterium genutzt werden. „Daran denken !“

#### Lennox – Gastaut Syndrom

Durch seine Therapieresistenz zählt auch das Lennox – Gastaut - Syndrom wie das West - Syndrom zu den therapeutischen Herausforderungen. Mittel der Wahl ist Valproat in Monotherapie. Allerdings wird dadurch nur in wenigen Fällen Anfallsfreiheit erzielt, so dass auf andere Behandlungsstrategien gesetzt werden muss. Zur Basistherapie mit Valproat wird Lamotrigin, Topiramamat oder Felbamat kombiniert. Wie bei anderen therapieresistenten Epilepsiesyndromen müssen oder können die sonst zur Verfügung stehenden Medikamente „ausprobiert“ werden: Ethosuximid, Mesuximid, Levetiracetam, Phenobarbital, Primidon; auch die ketogene Diät stellt eine Behandlungsmöglichkeit dar. Gerade bei so therapieschwierigen bis – resistenten Epilepsiesyndromen muss immer wieder bedacht werden, dass „weniger oft mehr“ ist, d.h. nicht wirksame Medikamente müssen abgesetzt werden, um zumindest deren Nebenwirkungen einzusparen. Es gilt mit wenigen Medikamenten - Mono- oder Kombinationsbehandlung aus 2 Medikamenten – einen für alle Beteiligten erträglichen und gangbaren Weg zu finden.

Gebräuchliche Antiepileptika und ihre praktischen Anwendungsdaten im Kindesalter

	Tagesdosis für Kinder mg/kg /Tag	Therapeutische Serumkonzentration in µg/ml	Zeit bis zum Steady State in Tagen	Bedeutsame Nebenwirkungen
<b>Bromide</b>	40 – 60	1200 – 2000	60	Bromakne, Appetitlosigkeit, Gastritis
Carbamazepin	20 – 30	4 – 12	4 – 7	Exanthem, Müdigkeit, Schwindel, Diplopie, Ataxie, transiente Leukopenie, Übelkeit; cave: nicht mit Erythromycin kombinieren !
Clobazam	0.3 – 1	0.3 – 5	4 – 5	Sedierung, Verhaltensauffälligkeiten, Ataxie
Clonazepam	0.1 – 0.3	0.02 – 0.07, unnötig	7 –8	wie Clobazam
Ethosuximid	15 – 40	40 – 100	4 – 10	Gastrointestinale Beschwerden, Sedierung, Psychose, mehrere kleine Tagesdosen !
Felbamat	20 – 45	???	4 – 7	Gewichtsverlust, Schlafstörungen, selten: aplastische Anämie, Hepatopathie
<b>Lamotrigin</b>	1 – 15	2.5 - 12.5	3 – 10	Müdigkeit, Exantheme, selten Lyell – Syndrom
Levetiracetam	Bis 40	???	2	Müdigkeit, Schwindel, Depression, Stimmungsschwankungen

Mesuximid	20	20 – 35	8	wie Ethosuximid
Oxcarbazepin	30 – 50	20 – 35	2 – 3	Wie Carbamazepin, bei Älteren häufiger Hyponatriämie, keine Interaktion mit Erythromycin
Phenobarbital	5	10 – 40	14 – 21	Müdigkeit, Verhaltens-, Konzentrations-, Schlafstörung
Phenytoin	5 – 7	5 – 20	5 – 14	Gingivahyperplasie, Hirsutismus, kognitive Einbußen, Kleinhirnatrophie bei Überdosierung
Sultiam	5 – 10 – 15	6 – 10, unnötig	2 – 4	Hyperpnoe, Parästhesien, psychotische Symptome
<b>Topiram</b>	5 – 9 – 15	4 – 12	3 – 6	Schwindel, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Sprachstörungen, Nierensteine, allgem. Verlangsamung
<b>Valproat</b>	20 – 30 – 50	50 – 120	2 – 5	Gewichtszunahme, Müdigkeit, Tremor, Haarausfall, Einnässen, Thrombopenie, selten akutes Leberversagen, Pankreatitis
<b>Vigabatrin</b>	50 – 100 - 150	3.5 – 35, unnötig	2 – 5	Müdigkeit, Verhaltensstörungen, Psychotische Störungen, Gesichtsfeldeinschränkung

\* aktiver Metabolit: Monohydroxyderivat (MHD)

**Literatur beim Verfasser**

Univ.- Prof. Dr. Gerhard Kurlmann

Leiter des Bereiches Neuropädiatrie des UKM

48129 Münster, Albert–Schweitzer–Str. 33, [kurlmg@uni-muenster.de](mailto:kurlmg@uni-muenster.de)

Herausgeber: Dt. Gesellschaft für Epileptologie