

In-utero-Infektion und Schizophrenie, inflammatorische Prozesse bei neuropsychiatrischen Erkrankungen, Genetik

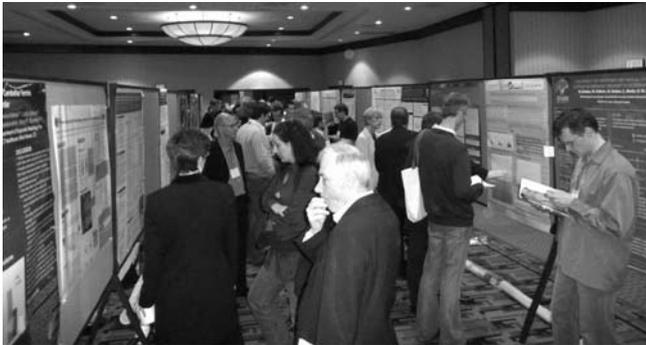
der Borderline-Persönlichkeitsstörung, Neuropeptid-Rezeptoren und neue Pharmakotherapieansätze, Abnormalitäten der grauen Substanz bei Schizophrenie sowie progressive Hirnveränderungen und Schizophrenie.

755 (!) Poster repräsentierten eine kaum mehr zu überbietende neurobiologische Forschungsdichte und sorgten dafür, dass die Kongressteilnehmer von morgens

7:00 Uhr bis abends sich vollständig der Wissenschaft widmen und den US-amerikanischen Wahlkampf höchstens ganz peripher kognitiv-emotional wahrnehmen konnten.

Wahrscheinlich basierend auf der zunehmenden Diskussion des Einflusses von „Big Pharma“ auf die amerikanischen Kongresse wird die nächste, 64. Tagung der SOBP an einem anderen Ort als das APA-Meeting stattfinden (14.–16.05.2009 in Vancouver, Kanada; APA 2009 in San Francisco).

Prof. Dr. Gerd Laux,
Wasserburg a. Inn



Eine Impression von der reich bestückten und gut besuchten Posterausstellung [Foto: Laux]

Epilepsie

Den Besonderheiten des Kindesalters effektiv begegnen

Bei der Behandlung von Epilepsien im Kindes- und Jugendalter müssen bei der Auswahl eines geeigneten Antiepileptikums einige altersspezifische Aspekte berücksichtigt werden. Während bei sehr jungen Kindern eine potenzielle Beeinträchtigung der ZNS-Entwicklung eine besondere Aufmerksamkeit bedarf, muss bei älteren Kindern und Jugendlichen auch schon an mögliche Arzneimittelinteraktionen gedacht werden.

Die zur Verfügung stehenden Antiepileptika haben überwiegend antikonvulsive und antiiktogene Wirkungen. Antiepileptogene Effekte konnten nur für wenige Wirkstoffe gezeigt werden. Eine antiepileptogene Strategie blockiert die Mechanismen der Epilepsieentstehung, während antikonvulsive und antiiktogene Therapie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Anfalls reduzieren. Antikonvulsive Strategien hemmen die Propagation von Anfällen; antiiktogene Strategien inhibieren epileptogene Netzwerke. Die Epileptogenese wird durch diese beiden Strategien nicht beeinflusst. Antiepileptogene Ansätze sind aber wichtig, um die massiven Veränderungen, die die abnorme neuronale Aktivität in den Zellen auslöst, zu verhindern. Levetiracetam (Keppra®) hat antiepileptogene Eigenschaften da es durch seine Wirkung an präsynaptischen Vesikeln die pathologische Reizübertragung auf andere Neuronen hemmt.

Zellverlust und Sprouting

Auf zellulärer Ebene führt die epileptische Aktivität zu einem starken Calciumeinstrom, einer Aktivierung von Wachstumsfaktoren und zu einer ATP-Depletion in den Zellen, die massiv exzitotoxisch erregt sind. Das mündet schließlich in einen apoptotischen Zelltod. Zugleich kommt es aber auch zu einem verstärkten Aussprossen (Sprouting) von Dendriten. Dadurch bilden sich

neue neuronale Verbindungen, die zu einer rekurrenten Synaptogenese mit der Entstehung neuer epileptischer Schleifen führen können. Neben Apoptose und Sprouting wird auch die Expression bestimmter Gene verändert. Die Folge ist ein Umbau von Rezeptoren und Ionenkanälen auf den Neuronen.

Für die Zukunft ist zu erwarten, dass ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen der Epileptogenese neue molekulare Angriffspunkte für antiepileptische Wirkstoffe hervorbringt.

Levetiracetam in der frühen Kindheit

Derzeit ist Levetiracetam zugelassen zur Zusatztherapie bei Kindern ab vier Jahren mit fokalen Anfällen, ab 12 Jahren zur Therapie der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME) und von primär generalisiertem Grand Mal sowie ab 16 Jahren zur Monotherapie für fokale Epilepsien. Mittlerweile bestehen auch schon umfangreiche Erfahrungen mit

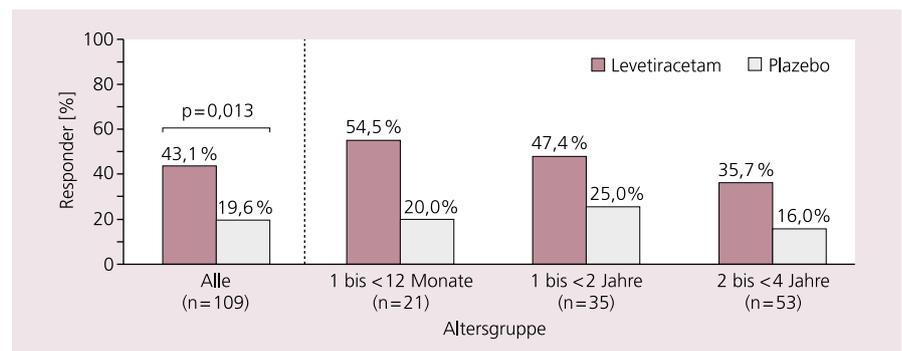


Abb. 1. Responderrate unter einer Zusatztherapie mit Levetiracetam bei Kindern mit fokalen Anfällen im Alter von 1 Monat bis 4 Jahren [nach Pina-Garza et al.]

Levetiracetam bei Kindern unter vier Jahren. In diesem Alter sind das Fehlen von Organ-, Verhaltens- und kognitiven Nebenwirkungen besonders wichtige Eigenschaften eines Antiepileptikums.

In einer Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie bei 109 Kindern (1 Monat bis 4 Jahre) mit fokalen Epilepsien zeigte sich unter Levetiracetam eine gegenüber Placebo signifikante Überlegenheit hinsichtlich Anfallsreduktion und Responderrate (**Abb. 1**).

In einer prospektiven Studie wurde bei sechs Neugeborenen Levetiracetam (30 mg/kg pro Tag) über drei Monate untersucht. Alle Kinder wurden anfallsfrei und haben die Therapie gut vertragen. Bei den unter 4-Jährigen scheint nach dem Eindruck der Studienautoren die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsprofil noch besser zu sein als bei den über 4-Jährigen.

Tierexperimentelle Befunde weisen zudem darauf hin, dass unter Levetiracetam

der neuroprotektive Faktor HIF1-alpha (Hypoxia inducible transcription factor) hochreguliert wird. Das ist bei anderen Antiepileptika nicht der Fall.

Geringes Interaktionspotenzial

Arzneimittelinteraktionen können auch schon bei Kindern Probleme bereiten, unter anderem als Folge der steigenden Beliebtheit von Phytopharmaka, Nahrungsergänzungsmitteln und Präparaten aus der Alternativmedizin. Bei Jugendlichen muss zusätzlich auch an Nicotin und Freizeitdrogen gedacht werden.

Nicht zu unterschätzen ist zudem der Anteil der Mädchen, die bereits *orale Kontrazeptiva* einnehmen. Dass dieser Aspekt auch für Neuropädiater relevant sein kann, belegt eine Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung bei 1 500 Mädchen im Alter zwischen 14 und 17 Jahren. Ein Viertel der 15-Jährigen und die Hälfte der 16-Jährigen hatten bereits Geschlechtsver-

kehr. 70 % der sexuell aktiven Mädchen nehmen orale Kontrazeptiva ein. Während unter einer Therapie mit enzym-induzierenden Antiepileptika keine wirksame Empfängnisverhütung möglich ist, interagieren Levetiracetam und einige andere moderne Antiepileptika nicht mit der „Pille“.

Quellen

Prof. Dr. med. Ulrich Brandl, Jena, Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Bast, Heidelberg, Dr. med. Stefan Stodieck, Hamburg, Satellitensymposium „Moderne Epilepsitherapie im Kindesalter – heute und morgen“, veranstaltet von UCB anlässlich der 34. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Jena, 5. April 2008.

Pina-Garza JE, et al. Efficacy and safety of levetiracetam oral solution as adjunctive treatment of refractory partial onset seizures in pediatric epileptic patients aged 1 month to <4 years. Poster 3.293 auf der Jahrestagung der American Epilepsy Society 2007.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Epilepsie

Ein Medikament auch für schwere Fälle

Topiramat befindet sich seit nunmehr zehn Jahren auf dem deutschen Markt. Weltweit wurden mit ihm mehr als sechs Millionen Patienten behandelt. Zeit für eine Zwischenbilanz, die bei einem Symposium der Firma Janssen-Cilag gezogen wurde.

Seit seiner Markteinführung als Add-on-Medikament hat sich das Zulassungsspektrum von Topiramat (Topamax®) erheblich erweitert. Gegenwärtig kann es als Monotherapie, auch initial, bei fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung und ebenfalls bei primär generalisierten Anfällen angewandt werden. Bei Kindern reicht die Zulassung bis zum 2. Lebensjahr.

Das *breite Anwendungsspektrum* gibt gerade bei Krankheitsbeginn Sicherheit, denn nach zwei oder drei Anfällen ist oft noch nicht gänzlich klar, ob es sich um eine generalisierte oder fokale Epilepsie handelt.

Topiramat ist einer der Fälle, in denen die *eigentliche Dosisfindung* letztlich erst in der Praxis stattgefunden hat. Die mit dem Antiepileptikum anfangs asso-

ziierten kognitiven Störungen, insbesondere Aphasien, können durch eine erheblich niedrigere Dosis in der heutigen praktischen Anwendung fast gänzlich vermieden werden. Anfangs war eine Tagesdosis in der Größenordnung von 800 bis 1 000 mg die Regel, heute sind 50 bis 200 mg üblich, wobei oft 100 mg ausreichen, um Anfallsfreiheit oder eine Response zu erlangen.

In der nun üblichen Dosisspanne von 50 bis 200 mg/d ist lediglich bei einem kleinen Teil der Patienten mit Problemen bei der Wortfindung und -flüssigkeit zu rechnen. Die als Nebenwirkung ebenfalls diskutierte *Gewichtsabnahme* bewegt sich in der Regel im Rahmen von 2 bis 6 kg. Lediglich bei Menschen mit sehr hohem Body-Mass-Index (BMI) kann sie auch einmal 10 bis 15 kg be-

tragen; aber sie erreicht irgendwann ein Plateau.

Dass Topiramat in diesem niedrigen Dosissegment sehr gute Wirkungen erzielt, zeigte etwa eine Anwendungsbeobachtung von Schreiner (Epilepsia 2005), in der mit 50 bis 100 mg/d zwei Drittel der Patienten anfallsfrei wurden.

Zwei Fallbeispiele verdeutlichen die große Bandbreite der anwendungsfähigen Dosis. So konnte eine Patientin mit Temporallappen-Epilepsie mit 50, später sogar 25 mg/d anfallsfrei werden. Eine 17-Jährige mit Status epilepticus, die ins künstliche Koma versetzt werden musste, vertrug jedoch 1 400 mg, die ihr geholfen haben, ohne nennenswerte Nebenwirkungen.

Wenn eine initiale Monotherapie mit Valproinsäure versagt, bestehen immer noch gute Chancen, mit Topiramat einiges zu erreichen. Schäuble et al. (Epilepsia 2006) untersuchten an 147 Patienten den Switch auf Topiramat. Bei drei Viertel konnten die Anfälle um mindestens die Hälfte reduziert werden, 50 % wurden sogar anfallsfrei.

Die entsprechenden Daten bei einer Umstellung von Carbamazepin oder