

Die Herausgabe dieses Jahresberichtes wurde ermöglicht durch die
Unterstützung der Firma LABAZ GmbH Pharmazeutische Präparate,
München

ISBN 3-88756-205-4

Alle Rechte vorbehalten

© 1985 Einhorn-Press Verlag GmbH, Reinbek

Printed in Germany

EPILEPSIE 83

Genetik und Diagnostik der Epilepsien

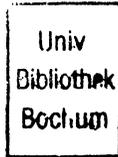
24. Jahrestagung der
Deutschen Sektion der
Internationalen Liga
gegen Epilepsie
Mannheim 1983



**Einhorn-Pressen
Verlag**

**Herausgegeben von
O. Hallen · J. G. Meyer-Wahl ·
J. Braun**

XRA 7001 - 1983



89/01574/2

Inhaltsverzeichnis

	Seite
TSUBOI, T. (Tokio): Genetik der Epilepsien	11
BECK-MANNAGETTA, G.; JANZ, D. (Berlin): Bedingungen für die Manifestation einer genetischen Anfallsbereitschaft	32
BAIER, W.; KOTLAREK, F. (Kiel/Aachen): Reflexepilepsie vom Typ des primär generalisierten myoklonischen Petit mal	40
DEHNERDT, M.; SUDHOLT, U. (Bielefeld): Kasuistische Mitteilung zu einer benignen familiären Grand-mal-Epilepsie des Kleinkindesalters	48
TSAI, J. J., SCHMIDT, D. (Berlin/München): Genetische Faktoren bei Epilepsien mit psychomotorischen Anfällen	55
DEGEN, R.; DEGEN, H. E. (Bielefeld): Das Wach- und Schlaf-EEG bei 50 Geschwistern von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	61
DRUSCHKY, K.-F.; FLEISCHER-PETERS, A.; MÜLLER, E.; HUK, W.; ROTT, H.-D. (Erlangen): Incontinentia pigmenti BLOCH-SULZBERGER als Ursache epileptischer Anfälle	67
ELGER, C. E.; WESSLING, W.; SPECKMANN, E.-J. (Münster): O ₂ -Mangel-Vulnerabilität fokaler corticaler Krampfherde	75
KOUNTOURIS, D., GREULICH, W., GEHLEN, W. (Bochum): Neurophysiologische Befunde bei Epilepsia partialis continua	76
MEENCKE, H.-J. (Berlin): Die Nervenzeldichte im Stratum moleculare des Lobus frontalis bei generalisierten primären Epilepsien	80

DRUSCHKY, K.-F.; NIEDERER, B.; SCHRANZ, W.; SINGER, H.; JOCHEM, H. (Erlangen): Romano-Ward-Syndrom als Ursache von Bewußtseinsstörungen	90
STENZEL, E.; SUDHOLT, U. (Bielefeld): Therapie des spät beginnenden LENNOX-GASTAUT-Syndroms	98
SCHEUNEMANN, W. (Braunschweig): Brom - eine therapeutische Chance bei frühkindlicher Grand mal-Epilepsie	106
DIETERICH, E. (Heide): Prognostische Bedeutung von EEG-Befunden bei Absence- und Absence-Grand mal-Epilepsien des Kindesalters	113
KRÄMER, G.; CORRADINI, C.; LUDWIG, B. (Mainz): Verzögerte Diagnostik von Hirntumoren bei chronischer Epilepsie	118
PENIN, H. (Bonn): Aktuelle Diagnostik bei Epilepsie	126
INOUE, Y.; JANZ, D.; CORNAGGIA, C. (Berlin): Klinische Indikationen zur Anwendung eines mobilen Langzeit-EEG	128
SCHMIDT, D.; MACHUS, B. (München/Berlin): Videographische Analyse von 51 psychomotorischen Anfällen	135
BESSER, R.; KRÄMER, G.; THÜMLER, R. (Alzey/Mainz): Diagnostische Wertigkeit der Eukraton-Provokation	137
KREITEN, K.; BIERSACK, H. J.; FRÖSCHER, W.; PENIN, H.; BÜLAU, P.; MEYER, H. (Bonn): Erste Erfahrungen mit der "Single-Photon-Emission-Computed Tomography" (SPECT) des Gehirns bei Patienten mit Epilepsie	144
STERN, H.; KRÄMER, G. (Mainz): Einfluß von Carbamazepin und Oxcarbazepin auf periphere Nerven und Skelettmuskulatur	154
HOJA, L.; VIEHT, J. (Erlangen): Elektrophysiologische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Antiepilepticums Natrium-Valproat	162

KOCHEN, W.; SPRUNCK, H.-P. (Heidelberg): Stoffwechsel der Valproinsäure (VPA) bei fünf Fällen mit letalem Lebersversagen	169
GREULICH, W. (Bochum): Einfluß alkoholischer Lebererkrankungen auf Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Phenytoin	188
THEISOHN, M.; DWORZACK, E.; HEUSER, G. (Köln): Routinemäßige Bestimmung der freien Konzentration von Phenytoin im Serum: Klinisch wichtige Variation des freien Anteils durch Begleiterkrankungen und Begleitmedikation	195
SCHÄFER, H.; LÜHRS, R.; WAGNER-THIESEN, E.; LEUSCHNER, F. (Hamburg/Erlangen): Sind vereinzelte Fälle hepatotoxischer Wirkung der Valproinsäure Folge einer Stoffwechselerkrankung?	205
SCHMIDT, D.; HAENEL, S. (München/Berlin): Klinische Ursachen für Unterschiede in der therapeutischen Plasmakonzentration von Antiepileptika	214
CORNAGGIA, C.; CANGER, R.; CANEVINI, M. P.; GIUCCIOLI, D.; PINELLI, P. (Mailand): Prospektive Studie über Primidon und Phenobarbital- Plasmakonzentrationen bei Epilepsie-Patienten unter Mono- oder Poly-Therapie mit Primidon	217
KRAUSE, K.-H.; BONJOUR, J. P.; KOCHEN, W.; BERLIT, P. (Heidelberg/Basel): Die Biotin-Hypothese – ein Beitrag zur möglichen Wirkungsweise von Antikonvulsiva	223
BAHRS, O. (Göttingen): Der Krampfanfall als kommunikatives Geschehen	237
BERGMANN, E. (Hannover): Bericht aus der Arbeit der Interessengemeinschaft für Epileptiker in Hannover und des Arbeitskreises Epilepsie Niedersachsen	251
KRÄMER, G.; BEIER, R.; WITTMANN, G. (Mainz/Wismar): Psychosozialer Fragebogen für Anfallpatienten. Erste Erfahrungen	254

LIPINSKI, C. G.; UHLIG, C.; BENNINGER, C.; SCHEFFNER, D. (Neckargemünd/Heidelberg): Katamnestische Untersuchung zur schulischen und beruflichen Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit benigner Epilepsie mit zentrotemporalem Fokus.	263
JANZ, D.; THORBECKE, R.; TYNOVA, L. (Berlin): Empfehlungen zur Beurteilung beruflicher Möglichkeiten von Personen mit Epilepsie	269
Verzeichnis der Herausgeber und Autoren	276

Die Biotin-Hypothese – ein Beitrag zur möglichen Wirkungsweise von Antikonvulsiva

K.-H. Krause, P. Berlit

Neurologische Univ.-Klinik, Heidelberg

J. P. Bonjour

Fa. Hoffmann-La Roche, Basel

W. Kochen

Univ.-Kinderklinik Heidelberg

Kurzzusammenfassung

Bei 404 langzeitbehandelten Epileptikern wurde mit einem mikrobiologischen Assay die Biotinkonzentration im Plasma gemessen. Im Vergleich zu 112 Kontrollpersonen zeigte sich eine sehr deutliche Erniedrigung. Über 75% der Anfallskranken hatten erniedrigte Biotinspiegel ≤ 250 ng/l. Patienten mit generalisierten Epilepsien hatten bei niedrigerer durchschnittlicher Medikamenteneinnahme im Mittel höhere Biotinspiegel als die Kranken mit partiellen Epilepsien. Die nur mit Valproat behandelten Epileptiker wiesen deutlich höhere Biotinkonzentrationen auf als die mit Primidon, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital monotherapierten. Die Gruppe der Epileptiker mit hoher durchschnittlicher Tagesdosis zeigt signifikant niedrigere Biotinspiegel als die mit niedriger täglicher Dosis. In den Urinen von vier mit Phenytoin, Phenobarbital, Primidon oder Carbamazepin behandelten Epileptikern fand sich gaschromatographisch-massenspektroskopisch eine erhöhte Ausscheidung von organischen Säuren, die sonst im Urin von Patienten nachgewiesen werden, die unter einem genetisch bedingten Defekt biotinabhängiger Carboxylasen leiden.

Es wird diskutiert, inwieweit die Biotin-Erniedrigung unter Antiepileptika, die nach den vorliegenden Ergebnissen als Medikamenteneffekt anzusehen ist, eine Rolle im Wirkmechanismus der Antiepileptika spielen könnte.

The biotin-hypothesis – a contribution to the possible mode of action of anticonvulsants

K.-H. Krause, P. Berlit

Neurologische Univ.-Klinik, Heidelberg

J. P. Bonjour

Fa. Hoffmann-La Roche, Basel

W. Kochen

Univ.-Kinderklinik Heidelberg

Summary

In 404 epileptics under anticonvulsant long-term therapy the plasma biotin levels were determined using a microbiological assay. There was a distinct lowering of biotin levels ≤ 250 ng/l in more than 75% of the epileptics in comparison to 112 normal controls. In generalized epilepsies with a lower intake of anticonvulsants in general the biotin levels were higher than in patients with partial epilepsies. There was a significant lower biotin level in patients with a high daily dose of anticonvulsants. In monotherapy valproate-intake was associated with distinct higher biotin-levels than was primidone-, carbamazepine-, phenytoin- or phenobarbitone-intake. In the urines of four epileptics treated with these four anticonvulsants was a pronounced excretion of organic acids, determined by combined GC-MS, which are usually shown in the urine of patients with a genetically determined defect of biotin-dependent carboxylases. The possible role of the biotin-lowering being most probable an effect of intake of anticonvulsants, for the mode of action of these drugs is discussed.

Über die biochemischen Vorgänge, die der Wirkung von Antikonvulsiva beim Menschen zugrunde liegen, ist wenig bekannt. Bei der Suche nach einem Wirkprinzip wurde eine Möglichkeit in der durch Antikonvulsiva induzierten Erniedrigung des Folats gesehen (12). Nicht untersucht wurde bisher bei Epileptikern das Biotin, ein Vitamin, das wie die meisten Antikonvulsiva eine Carbamid-Gruppe aufweist (Abb. 1). Erste eigene Befunde, die deutliche Biotinerniedrigungen bei langzeitbehandelten Epileptikern zeigten (7,8), gaben Anlaß, bei einer größeren Zahl von Anfallskranken entsprechende Untersuchungen durchzuführen. Wir bestimmten zunächst bei 404 langzeitbehandelten erwachsenen Epileptikern mit einem mikrobiologischen Assay (4) die Biotin-Spiegel im Plasma. Die Biotin-Konzentrationen waren bei den Epileptikern im Vergleich zu 112 Kontrollpersonen sehr deutlich vermindert (Abb. 2). Über drei Viertel der Anfallskranken hatten erniedrigte Biotin-Spiegel < 250 ng/l. Das Ausmaß der Biotin-Erniedrigung übertrifft bei weitem das anderer unter Antipileptikaeinnahme beschriebener Defizienzen von Vitaminen, etwa des Folats oder des Vitamin D (9).

Für uns ergab sich nun zunächst die Frage, ob diese ausgeprägte Biotin-Erniedrigung Folge der antiepileptischen Medikation oder eventuell Ausdruck der Grunderkrankung, also der Epilepsie selbst, ist. Wir überprüften daher mögliche Beziehungen der Biotin-Konzentrationen zum Typ der Epilepsien sowie zu Art und Menge der Antikonvulsiva. 210 Patienten, die unter generalisierten Epilepsien litten, hatten im Mittel höhere Biotinspiegel als die restlichen 194 mit partiellen Epilepsien (Abb. 3). Die zweite Gruppe wies eine höhere durchschnittliche Medikamenteneinnahme auf, ausgedrückt in Äquivalenzeinheiten¹ pro Tag (Abb. 4). Die Gruppe der Epileptiker mit hoher durchschnittlicher Tagesdosis zeigte signifikant niedrigere Biotinspiegel als die mit niedriger täglicher Dosis (Abb. 5). Diese Befunde deuten darauf hin, daß es sich bei der beobachteten Biotin-Erniedrigung um einen Medikamenteneffekt handelt. Beim Vergleich der Epileptiker mit Monotherapie fiel auf, daß die mit Valproat behandelten im Mittel deutlich höhere Biotinwerte aufwiesen als die mit Primidon, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital monotherapierten (Abb. 6). Von den unter Valproattherapie stehenden hatte nicht einmal die Hälfte Biotinspiegel unter 250 ng/l, während von den übrigen monotherapierten über drei Viertel Werte unter 250 ng/l zeigten. Dieser Befund ist besonders interessant unter dem Aspekt, daß sich Valproat chemisch von den übrigen Antiepileptika ebenso wie vom Biotin deutlich unterscheidet und daß für diese Substanz schon gewisse Vorstellungen zum biochemischen Wirkungsmechanismus bestehen (5).

Zur Feststellung der möglichen biochemischen Wirksamkeit der Biotin-Verarmung unter Antiepileptika bestimmten wir in den Urinen von 6 langzeitbehandelten Epileptikern und 3 gleichaltrigen Normalpersonen gaschromatographisch-massenspektroskopisch (10) organische Säuren, die von Patienten mit Mangel an biotinabhängigen Carboxylasen vermehrt ausgeschieden werden.

1 Dabei entsprechen 1 Äquivalenzeinheit 50 mg Phenytoin, 30 mg Phenobarbital (= 50 mg Barbexclon), 125 mg Primidon, 200 mg Carbamazepin, 250 mg Ethosuximid, 300 mg Valproat, 50 mg Mesantoin, 2 mg Clonazepam, 300 mg Mesuximid, 100 mg Sulthiam und 250 mg Oxazolodin.

4 Epileptiker wurden mit Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und Carbamazepin, entweder in Monotherapie oder kombiniert, behandelt. Die beiden übrigen Epileptiker wurden mit Valproat monotherapiert. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt: Zunächst sind die 6 Metaboliten aufgeführt, die bei Mangel an Propionyl-CoA-Carboxylase vermehrt auftreten können (Abb. 7). Es ist zu erkennen, daß bei 3 der 4 mit Phenytoin, Primidon, Carbamazepin oder Phenobarbital behandelten Epileptiker mindestens 3 der betreffenden Metaboliten erhöht sind, während bei den mit Valproat monotherapierten wie bei den Kontrollpersonen der Befund unauffällig war. Fast noch eindrucksvoller ist das Bild bei den Metaboliten, die bei Mangel an 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase vermehrt ausgeschieden werden (Abb. 8). Alle 4 Epileptiker der ersten Gruppe zeigten hier bei mindestens 2 der 3 Abbauprodukte eine Erhöhung. Dagegen lagen die Konzentrationen der beiden Säuren, die im Abbaueweg von Leucin nach der Carboxylierung von 3-Methylcrotonyl-CoA auftreten, bei den nicht mit Valproat behandelten Epileptikern niedriger als bei den übrigen untersuchten Personen. Eine Erhöhung der Lactatkonzentration im 24-h-Urin ist bei Pyruvatcarboxylasemangel zu erwarten. Wie aus Abbildung 9 ersichtlich ist, lagen bei den 4 nicht mit Valproat behandelten Epileptikern die Lactatwerte im Urin deutlich höher als bei den übrigen Probanden. Zusätzlich ist der Abbildung zu entnehmen, daß die gleichzeitig mit den Urinmetaboliten bestimmten Biotinspiegel im Plasma bei den 4 Epileptikern der ersten Gruppe erwartungsgemäß deutlich niedriger waren als die der zwei mit Valproat therapierten sowie der 3 Kontrollpersonen (Abb. 9). Diese Befunde belegen, daß die Biotin-Erniedrigung biochemisch wirksam ist. Aufgrund der biochemischen Funktionen des Biotins als Kofaktor von vier Carboxylasen im menschlichen Organismus erscheint es denkbar, daß die Erniedrigung dieses Vitamins einen Faktor im Wirkmechanismus von Antiepileptika darstellt (Abb. 10): Bei Verminderung der Carboxylasen könnte ein höherer CO₂-Spiegel im Hirngewebe resultieren, was als antiepileptisches Wirkprinzip anzusehen wäre (3). Bei zu starker Erhöhung der CO₂-Konzentration wird die Krampfschwelle wieder erniedrigt und schließlich sogar gesenkt (15); durch diesen Mechanismus könnten die bei Phenytoinintoxikation beobachteten Anfälle (14) ebenso erklärt werden wie Anfälle bei genetischem Carboxylasemangel (2). In Übereinstimmung hiermit wurden bei diesen Anfällen mangelhaftes Ansprechen oder sogar Verschlechterungen bei Gabe von Antiepileptika mit Ausnahme des Valproats beschrieben (6). Bei einer Abnahme der Pyruvatcarboxylase resultiert eine Verminderung des für die Denovo-Synthese von Aspartat notwendigen Oxalacetats (1); da Aspartat ein exzitatorischer Neurotransmitter ist, für den im Tierversuch unter Phenytoin eine Abnahme in bestimmten Hirn-Arealen gefunden wurde (11), wäre hier ein weiteres antiepileptisches Wirkprinzip möglich. Oxalacetat gilt darüber hinaus als Schlüsselsubstanz für den Krebszyklus; dieser Säure wird eine ganz wesentliche anaplerotische Rolle im Stoffwechsel des Gehirns beigemessen (13); es erscheint somit möglich, daß ein Pyruvatcarboxylasemangel über eine Bremsung der Energieproduktion im Zitratzyklus generell die Anfallsbereitschaft vermindern könnte. Weiterhin kann eine Erhöhung des inhibitorisch wirkenden Neurotransmitters Glycin als mögliche Folge einer Biotinabnahme postuliert werden. Neben einer Verminderung der für den Abbau von Se-

rin, über das Glycin im wesentlichen katabolisiert wird, wichtigen Pyruvatcarboxylase sind als hypothetische Mechanismen sekundäre Folgen eines Propionyl-CoA-Carboxylase-Mangels im Metabolismus der Aminosäuren Methionin und Threonin zu diskutieren (6).

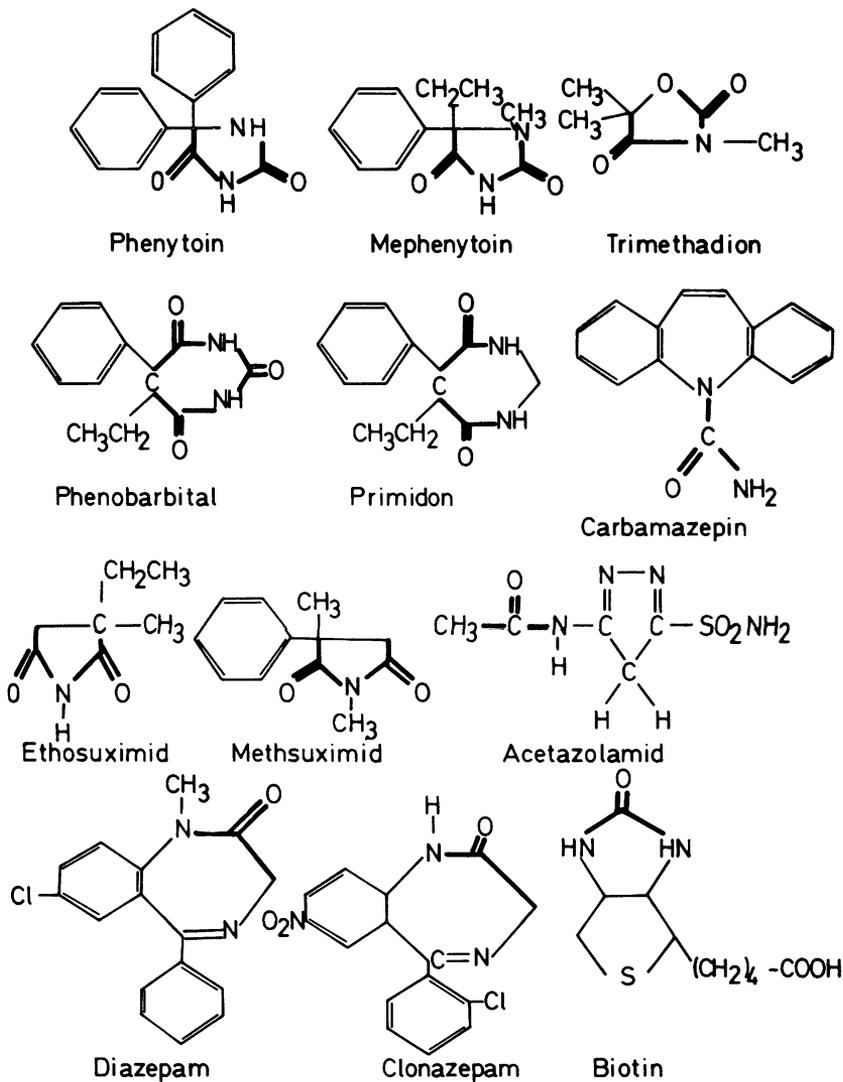


Abb. 1: Strukturformeln des Biotins und einiger gebräuchlicher Antiepileptika; die Carbamid-Gruppen sind jeweils durch dickere Linien hervorgehoben.

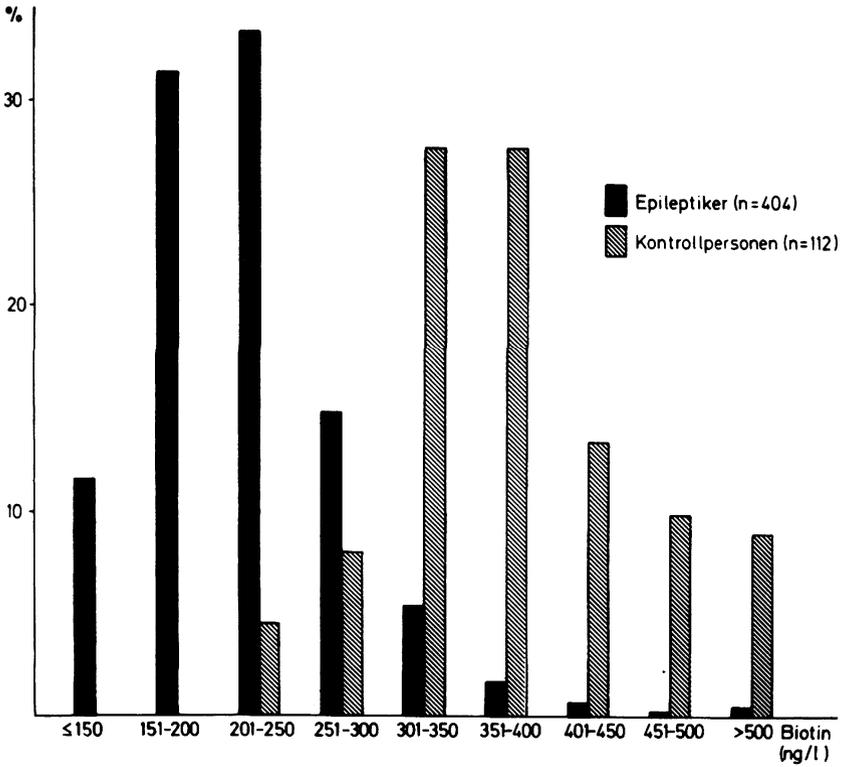


Abb. 2: Verteilung der Biotin-Plasmakonzentrationen bei Epileptikern und Kontrollpersonen.

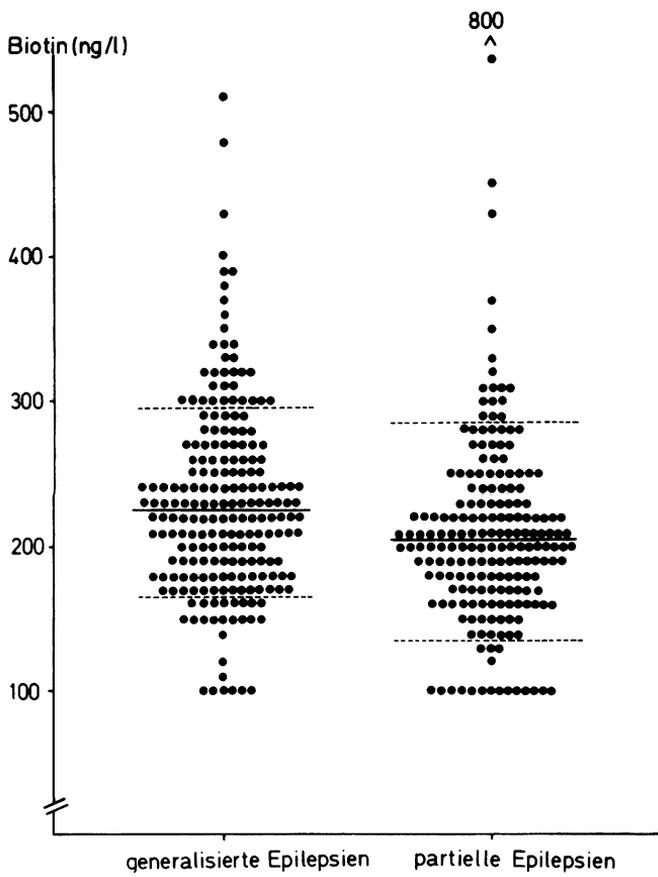


Abb. 3: Biotin-Konzentrationen im Plasma von Patienten mit generalisierten und partiellen Epilepsien (durchgezogene Linien = Mittelwert, gestrichelte Linien = Standardabweichung).

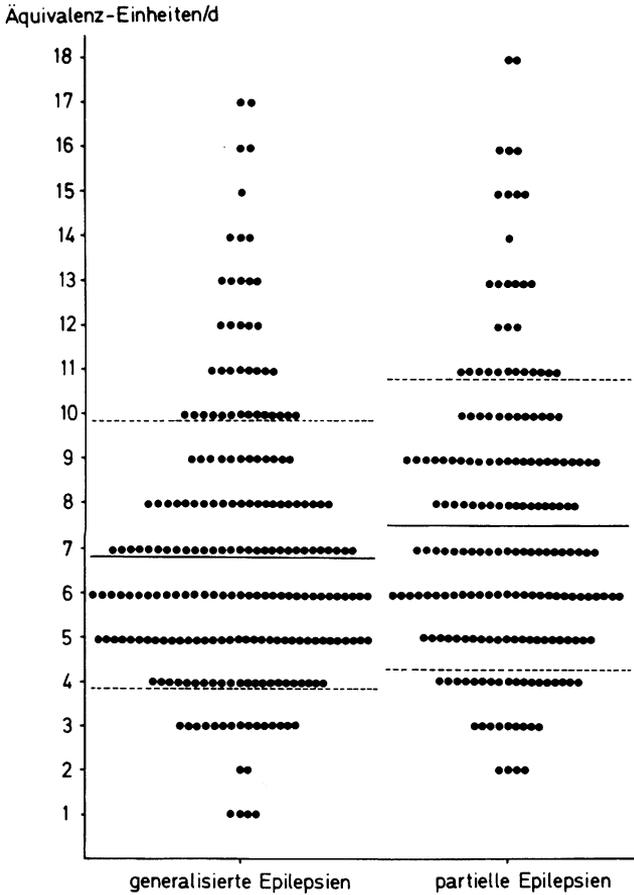


Abb. 4: Durchschnittliche tägliche Medikamenteneinnahme bei Patienten mit generalisier- ten und partiellen Epilepsien (durchgezogene Linien = Mittelwert, gestrichelte Linien = Standardabweichung).

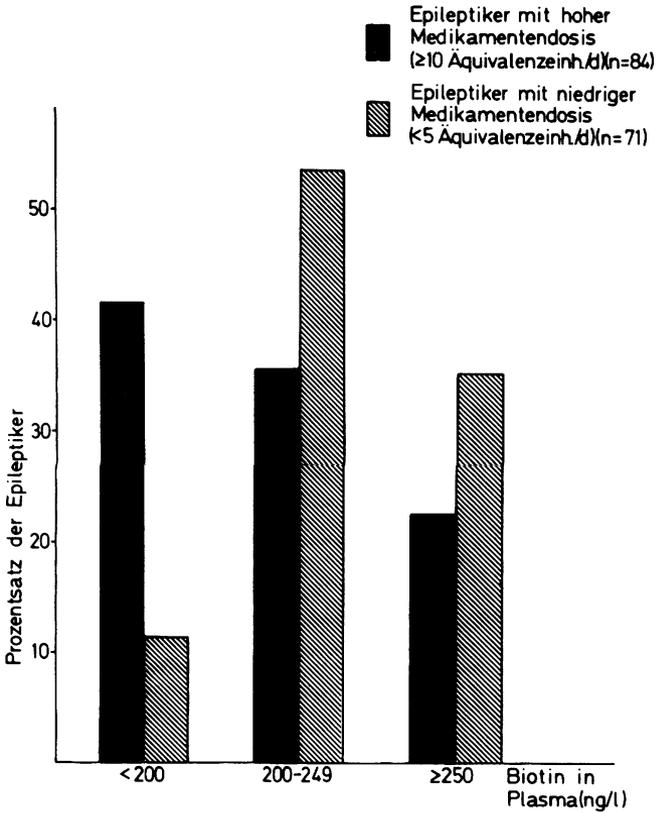


Abb. 5: Verteilung der Biotin-Konzentration im Plasma bei Epileptikern mit hoher und niedriger durchschnittlicher Medikamenten-Tagesdosis.

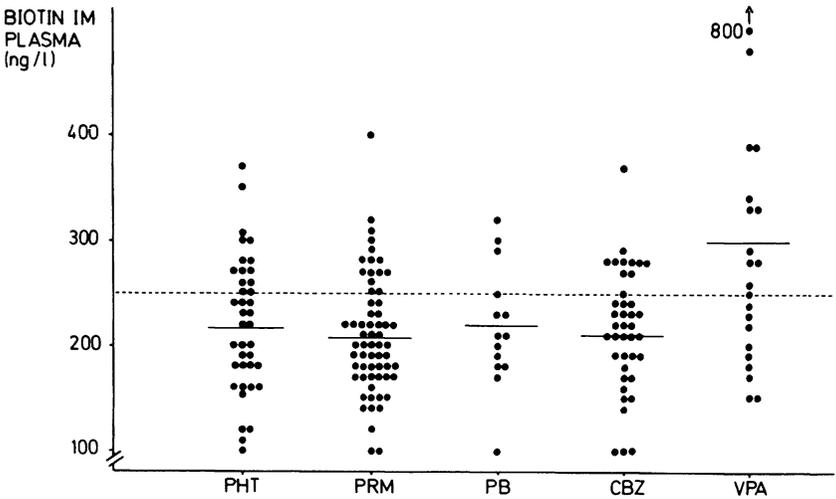


Abb. 6: Biotin-Konzentrationen im Plasma von monotherapierten Epileptikern (PHT = Phenytoin, PRM = Primidon, PB = Phenobarbital, CBZ = Carbamazepin, VPA = Valproat; durchgezogene Linien = Mittelwert, gestrichelte Linie = 250 ng Biotin/1 Plasma).

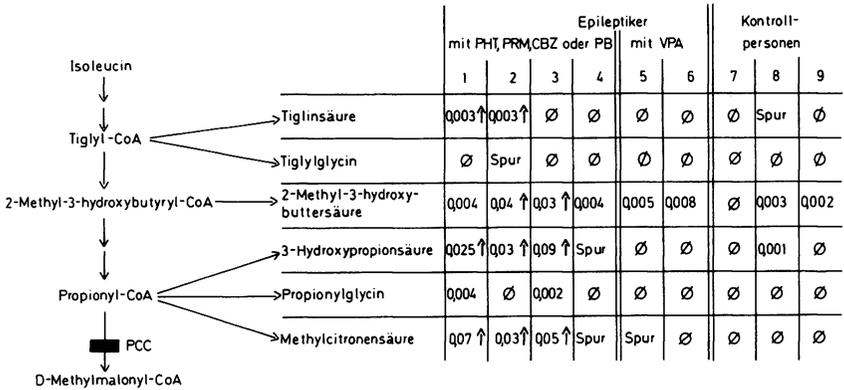


Abb. 7: Beim Abbau von Isoleucin auftretende Säuren im Urin ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ Kreatinin), PCC = Propionyl-CoA-Carboxylase, ↑ = erhöht.

	Epileptiker						Kontroll-		
	mit PHT, PRM, CBZ oder PB				mit VPA		personen		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Leucin									
↓									
3-Methylcrotonyl-CoA									
→									
3-Methylcrotonsäure	0,01 ↑	0,05 ↑	0,02 ↑	0,04 ↑	0,004	∅	∅	Spur	∅
→									
3-Methylcrotonylglycin	∅	0,09 ↑	Spur	0,03 ↑	∅	∅	∅	∅	∅
↓									
3-MCC									
→									
3-Hydroxyisovaleriansäure	0,37 ↑	0,42 ↑	0,22 ↑	0,15 ↑	0,06	0,06	0,03	0,01	0,1
→									
3-Methylglutaconyl-CoA									
→									
3-Methylglutaconsäure	Spur	∅	∅	∅	0,01	0,006	Spur	Spur	Spur
↓									
3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA									
→									
3-Hydroxy-3-methylglutarsäure	0,01	Spur	∅	0,002	0,03	0,02	0,01	0,003	0,02

Abb. 8: Beim Abbau von Leucin auftretende Säuren im Urin ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ Kreatinin), 3-MCC = Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase, \uparrow = erhöht.

Laktat im Urin ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ Kreatinin)

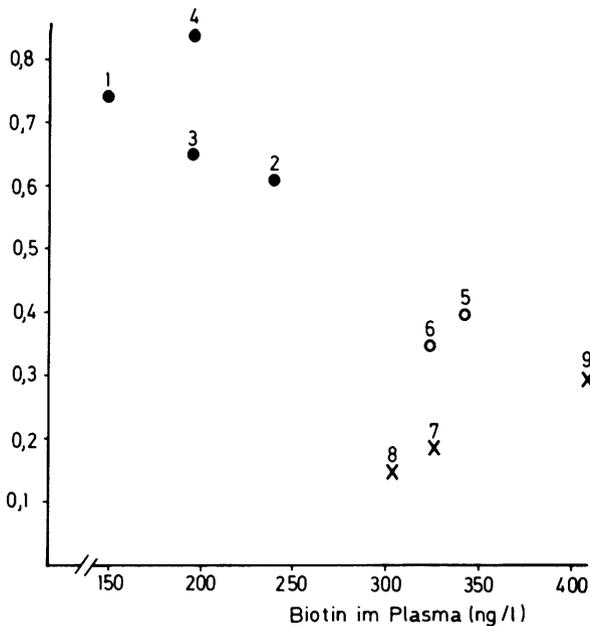


Abb. 9: Laktatausscheidung im Urin und Biotinspiegel im Plasma bei 6 Epileptikern (1-4 mit Phenytoin, Primidon, Carbamazepin oder Phenobarbital behandelt, 5 und 6 Valproat monotherapie) und 3 Kontrollpersonen.

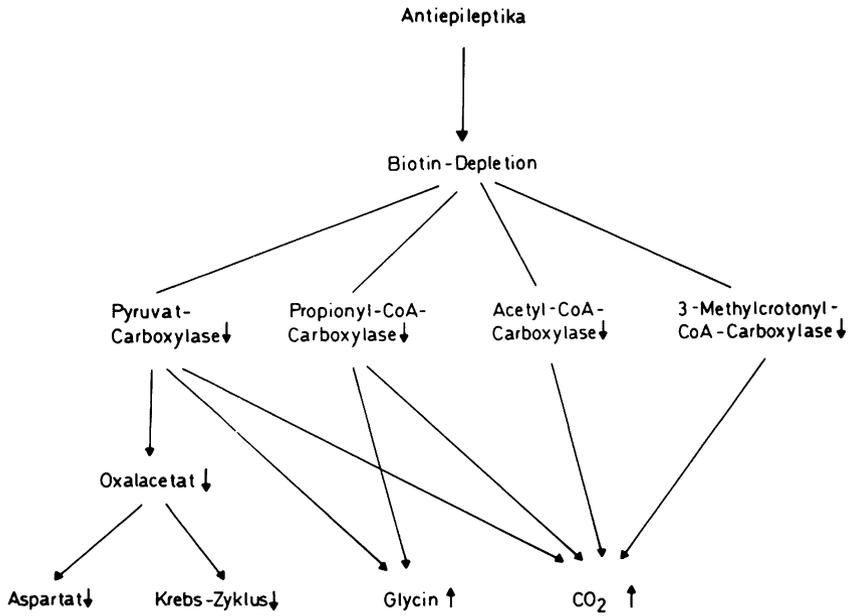


Abb. 10: Hypothetische Mechanismen einer antiepileptischen Wirksamkeit der Biotin-Erniedrigung.

Literatur

1. ACHUTA MURTHY, P. N., S. P. MISTRY (1977): Biotin. *Prog. Food Nutr. Sci.* 2, 405-455
2. BONJOUR, J.-P. (1981): Biotin-dependent enzymes in inborn errors of metabolism in humans. *Wld. Rev. Nutr. Diet.* 38, 1-88
3. CASPERS, H., E. J. SPECKMANN (1969): DC potential shifts in paroxysmal states. In: Jasper, H. H., A. A. Ward, A. Pope (eds). *Basic mechanisms of the epilepsies.* Little, Brown and Co., Boston, pp. 375-388
4. FRIGG, M., G. BRUBACHER (1976): Biotin deficiency in chicks fed a wheat based diet. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 46, 314-321
5. JOHNSTON, D., E. SLATER (1982): Valproate. Mechanisms of action. In: Woodbury, D. M., J. K. Penry, C. E. Pippenger (eds.) *Antiepileptic drugs.* Raven Press, New York, pp. 611-616
6. KRAUSE, K.-H. (1983): Biotin-Erniedrigung unter antiepileptischer Behandlung. Ein Beitrag zur möglichen Wirkungsweise von Antikonvulsiva. *Hochschul-Verlag, Freiburg*
7. KRAUSE, K.-H., P. BERLIT, J.-P. BONJOUR (1982): Erniedrigung des Biotins als möglicher Faktor im Wirkmechanismus von Antiepileptika. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 231, 141-148
8. KRAUSE, K.-H., P. BERLIT, J.-P. BONJOUR (1982): Impaired biotin status in anti-convulsant therapy. *Ann. Neurol.* 12, 485-486
9. KRAUSE, K.-H., P. BERLIT, J.-P. BONJOUR, H. SCHMIDT-GAYK, B. SCHELLENBERG, J. GILLEN (1982): Vitamin status in patients on chronic anticonvulsant therapy. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 52, 375-385
10. KRAUSE, K.-H., W. KOCHEN, P. BERLIT, J.-P. BONJOUR (1984): Excretion of organic acids associated with biotin deficiency in chronic anticonvulsant therapy. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 54, 217-222
11. PATSALOS, P. N., P. T. LASCELLES (1981): Changes in regional brain levels of amino acid putative neurotransmitters after prolonged treatment with the anticonvulsant drugs diphenylhydantoin, phenobarbitone, sodium valproate, ethosuximide, and sulthiame in the rat. *J. Neurochem.* 36, 688-695
12. REYNOLDS, E. H. (1976): Folate and epilepsy. In: Bradford, H. F., C.-D. Marsden (eds.) *Biochemistry and neurology.* Academic Press, London, New York, San Francisco, pp 247-252
13. SANDER, J. E., S. PACKMANN, J. J. TOWNSEND (1982): Brain pyruvate carboxylase and the pathophysiology of biotin-dependent diseases. *Neurology (Ny)* 32, 878-880.
14. WOODBURY, D. M. (1980): Phenytoin: Proposed mechanisms of anticonvulsant action. In: Glaser, G. H., J. K. Penry, D. M. Woodbury (eds.). *Antiepileptic drugs: Mechanisms of action.* Raven Press, New York, pp. 447-471
15. WOODBURY, D. M., L. T. ROLLINS, M. D. GARDNER, W. L. HIRSCHI, J. R. HOGAN, M. L. RALLISON, G. S. TANNER, D. A. BRODIE (1958): Effects of carbon dioxide on brain excitability and electrolytes. *Am. J. Physiol.* 192, 79-90

Verzeichnis der Herausgeber und Autoren

Stand 1985

BAHRS, O., Diplom-Sozialwirt
Georg-August-Universität Göttingen,
Abteilung für Medizinische Soziologie
Nikolausberger Weg 5a, 3400 Göttingen S. 237

BAIER, W., Dr. med.
Universitäts-Kinderklinik, Abteilung Neuropädiatrie
Schwanenweg 20, 2300 Kiel 1 S. 40

BECK-MANNAGETTA, G., Dr. med.
Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Charlottenburg
Spandauer Damm 130, 100 Berlin 19 S. 32

BEIER, R., Dr. sc. med.
Nervenklinik am Friedenshof, Wismar/DDR S. 254

BENNINGER, C., Dr. med.
Neuropädiatrische Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 153, 6900 Heidelberg S. 263

BERGMANN, E.
Oisseler Straße 16, 3000 Hannover 73 S. 251

BERLIT, P., Dr. med.
Neurologische Klinik der Universität Heidelberg
Voßstraße 2, 6900 Heidelberg S. 223

BESSER, R., Dr. med.
Neurologische Klinik und Poliklinik
der Universität Mainz
Langenbeckstr. 1, 6500 Mainz S. 137

BIERSACK, H. J., Prof. Dr. med.
Institut für klinische und experimentelle Nuclearmedizin
Sigmund-Freud-Straße 25, 5300 Bonn-Venusberg S. 144

BONJOUR, J. P.
Hoffmann-La Roche AG, Basel/Schweiz S. 223

BRAUN, J., Dr. med.

P 7, 1

6800 Mannheim 1

BÜLAU, P., Dr. med.

Universitäts-Nervenlinik/Epileptologie,

Sigmund-Freud-Straße 25, 5300 Bonn-Venusberg S. 144

CANEVINI, M. P.

Neurologische Klinik der Universität,

Ospedale San Paolo alla Barona

via Rudini 8, 20149 Mailand/Italien S. 217

CANGER, R., Prof.

Neurologische Klinik der Universität,

Ospedale San Paolo alla Barona

via Rudini 8, 20149 Mailand/Italien S. 217

CORNAGGIA, C., Dr. med.

Neurologische Klinik der Universität

Ospedale San Paolo alla Barona

via Rudini 8, 20149 Mailand/Italien S. 128/217

CORRADINI, C., Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Mainz

Langenbeckstraße 1, 6500 Mainz S. 118

DEGEN, H.-E., Dr. med.

Epilepsie-Zentrum Bethel, Hirnelektrische Abteilung, Mara I

Maraweg 21, 4800 Bielefeld 13 S. 61

DEGEN, R., Prof. Dr. med.

Epilepsie-Zentrum Bethel, Hirnelektrische-Abteilung, Mara I

Maraweg 21, 4800 Bielefeld 13 S. 61

DEHNERDT, M., Dr. med.

Epilepsie-Zentrum Bethel, Klinik Mara I

Maraweg 21, 4800 Bielefeld 13 S. 48

DIETERICH, E., Priv.-Doz., Dr. med.

Kinderklinik, Kreiskrankenhaus Heide

Esmarchstraße 50, 2240 Heide S. 113

DRUSCHKY, K.-F., Prof. Dr. med.

Neurologische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen

Schwabachanlage 6, 8520 Erlangen S. 67/90

DWORZACK, E.

Pharmakologisches Institut der Universität zu Köln
Gleueler Str. 24, 5000 Köln 41 S. 195

ELGER, C. E., Priv.-Doz., Dr. med.

Psychiatrische und Nervenklinik der Westfälischen
Wilhelms-Universität,
Abteilung für Neurologie
Albert-Schweitzer-Straße 11, 4400 Münster S. 75

FLEISCHER-PETERS, A., Prof. Dr. med.

Poliklinik für Kieferorthopädie der Universität Erlangen
Glückstraße 11, 8520 Erlangen S. 67

FRÖSCHER, W., Prof. Dr. med.

Psychiatrisches Landeskrankenhaus Weissenau
Neurologische Abteilung, 7980 Ravensburg S. 144

GEHLEN, W., Prof. Dr. med.

Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer, Neurologische Abteilung
4630 Bochum-Langendreer S. 76

GIUCCIOLI, D.

Neurologische Klinik der Universität,
Ospedale San Paolo alla Barona
via Rudini 8, 20149 Mailand/Italien S. 217

GREULICH, W., Dr. med.

Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer, Neurologische Abteilung
4630 Bochum-Langendreer S. 76/188

HAENEL, S., Dr. med.

Neurologische Abteilung, Universitätsklinikum Charlottenburg
Spandauer Damm 130, 1000 Berlin 19 S. 214

HALLEN, O., Prof. Dr. med.

Theodor-Kutzer-Ufer, 6800 Mannheim 1

HEUSER, G.

Pharmakologisches Institut der Universität zu Köln
Gleueler Str. 24, 5000 Köln 41 S. 195

HOJA, L., Diplom-Biologe

Abt. für exp. Neuropsychiatrie in der
Neurologischen Universitätsklinik Erlangen
Schwabachanlage 6, 8520 Erlangen S. 162

HUK, W., Prof. Dr. med.
Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik Erlangen
Schwabachanlage 6, 8520 Erlangen S. 67

INOUE, Y., Dr. med.
Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Charlottenburg
Spandauer Damm 130, 1000 Berlin 19 S. 128

JANZ, D., Prof. Dr. med.
Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Charlottenburg,
Spandauer Damm 130, 1000 Berlin 19 S. 32/128/269

JOCHEM, H., Dr. med.
Städtische Krankenanstalten Nürnberg
8500 Nürnberg S. 90

KOCHEN, W., Prof. Dr. med.
Universitäts-Kinderklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 150, 6900 Heidelberg S. 169/223

KOTLAREK, F.
Abteilung Kinderheilkunde an der RWTH Aachen
Goethestraße 27-29, 5100 Aachen S. 40

KOUNTOURIS, D., Dr. med.
Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer, Neurologische Abteilung,
4630 Bochum-Langendreer S. 76

KRÄMER, G., Dr. med.
Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität,
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Langenbeckstraße 1, 6500 Mainz S. 118/137/154/254

KRAUSE, K.-H., Dr. med.
Neurologische Klinik der Universität
Voßstraße 2, 6900 Heidelberg S. 223

KREITEN, K., Dr. med.
Abteilung Neurologie der Medizinischen Fakultät RWTH Aachen
Pauwelstraße, 5100 Aachen S. 144

LEUSCHNER, F., Prof. Dr. med.
Laboratorium für Pharmakologie und Toxikologie
Postfach, 2104 Hamburg 92 S. 205

LIPINSKI, C. G., Dr. med.
Leiter der Pädiatrischen Abteilung
Südwestdeutsches Rehabilitationszentrum für Kinder und Jugendliche
Im Spitzerfeld 25, 6903 Neckargemünd S. 263

LUDWIG, B., Dr. med.
Abteilung für Neuroradiologie, Institut für klinische Strahlenkunde
Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität
Langenbeckstraße 1, 6500 Mainz S. 118

LÜHRS, R.
Desitin-Werk Carl Klinke GmbH
Weg beim Jäger 214, 2000 Hamburg 63 S. 205

MACHUS, B.
Abteilung Neurologie, Universitätsklinikum Charlotenburg
Spandauer Damm 130, 1000 Berlin 19 S. 135

MEENCKE, H.-J., Dr. med.
Abteilung Neurologie, Universitätsklinikum Charlotenburg
Spandauer Damm 130, 1000 Berlin 19 S. 80

MEYER, H., Dr. med.
Universitäts-Nervenlinik, Epileptologie
Sigmund-Freud-Straße 25, 5300 Bonn-Venusberg S. 144

MEYER-WAHL, J. G., Priv.-Doz. Dr. med.
Diakonie-Krankenhaus
7170 Schwäbisch-Hall

MÜLLER, E., Dr. med.
Neurologische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Schwabachanlage 6, 8520 Erlangen S. 67

NIEDERER, B., Priv.-Doz. Dr. med.
Medizinische Poliklinik Erlangen
Krankenhausstraße 12, 8520 Erlangen S. 90

PENIN, H., Prof. Dr. med.
Universitäts-Nervenlinik, Epileptologie
Sigmund-Freud-Straße 25, 5300 Bonn 1 S. 126/144

PINELLI, P.
Neurologische Klinik der Universität
Ospedale San Paolo alla Barona via Rudini 8
20149 Mailand/Italien S. 217

ROTT, H.-D., Prof. Dr. med.
Institut für Humangenetik und Anthropologie Erlangen
Schwabachanlage 10, 8520 Erlangen S. 67

SCHÄFER, H., Dr.
Desitin Arzneimittel GmbH., Weg beim Jäger 214,
2000 Hamburg 63 S. 205

SCHEFFNER, D., Prof. Dr. med.
Neuropädiatrische Abteilung der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 150, 6900 Heidelberg S. 263

SCHEUNEMANN, W., Dr. med.
Sozialpädiatrisches Zentrum, Holwedestr. 16, 3300 Braunschweig S. 106

SCHMIDT, D., Prof. Dr. med.
Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15, 8000 München 70 S. 55/135/214

SCHRANZ, W., Priv.-Doz. Dr. med.
Medizinische Klinik mit Poliklinik Erlangen
Krankenhausstraße 12, 8520 Erlangen S. 90

SINGER, H., Prof. Dr. med.
Kinderklinik mit Poliklinik Erlangen, Loschkestraße 15, 8520 Erlangen S. 90

SPECKMANN, E.-J., Prof. Dr. med.
Physiologisches Institut I der Universität
Robert-Koch-Straße, 4400 Münster S. 75

SPRUNCK, H. P., Dr. med.
Universitäts-Kinderklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 150, 6900 Heidelberg S. 169

STENZEL, E., Dr. med.
Epilepsiezentrum Bethel, Klinik für Anfalls Kranke, Mara I
Maraweg 21, 4800 Bielefeld 13 S. 98

STERN, H.
Neurologische Universitätsklinik Mainz, Langenbeckstraße 1,
6500 Mainz S. 154

SUDHOLT, U., Dr. med.
Epilepsiezentrum Bethel, Klinik für Anfalls Kranke, Mara I
Maraweg 21, 4800 Bielefeld 13 S. 48/98

THEISOHN, M., Dr. med.
Pharmakologisches Institut der Universität zu Köln
Gleueler Straße 24, 5000 Köln 41 S. 195

THORBECKE, R., Medizin-Soziologe
Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Charlottenburg
Spandauer Damm 130, 1000 Berlin 19 S. 269

THÜMLER, R., Prof. Dr. med.
Neurologische Abteilung der Landesnervenklinik
Alzey, Dantenheimer Landstraße
6508 Alzey S. 137

TSAI, J. J., Dr. med.
Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Charlottenburg
Spandauer Damm 130, 1000 Berlin 19 S. 55

TSUBOI, T., Prof. Dr.
Tokyo Metropolitan Institute for Neurosciences
2-6 Musashidai, Fuchu City, Tokio 183, Japan S. 11

TYNOVA, L., Dr. med.
Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Charlottenburg
Spandauer Damm 130, 1000 Berlin 19 S. 269

UHLIG, C.
Neuropädiatrische Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 153, 6900 Heidelberg S. 263

VIETH, J., Prof. Dr. med.
Abteilung für exp. Neuropsychiatrie in der Neurologischen Klinik
der Universität, Schwabachanlage 6, 8520 Erlangen S. 162

WAGNER-THIESEN, E., Dr. med.
Pathologisches Institut der Universität Erlangen
Schwabachanlage 6, 8520 Erlangen S. 205

WESSLING, W.
Physiologisches Institut der Universität, Robert-Koch-Straße,
4400 Münster S. 75

WITTMANN, G.
Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Klinik und Poliklinik
für Neurologie, Langenbeckstraße 1, 6500 Mainz S. 254