

EPILEPSIE 88

Rehabilitation Epilepsie bei Mehrfach- behinderten Kernspintomographie Neuropathologie Freie Themen

Gemeinsame Jahrestagung der
deutschen und schweizerischen
Sektionen der Internationalen Liga
gegen Epilepsie
13.-15. Oktober 1988

Gemeinsame Sitzung mit der
Deutschen Gesellschaft
für Neuropathologie und
Neuroanatomie
am 14. Oktober 1988

in Bielefeld



**Einhorn-Pressen
Verlag**

**Herausgegeben von
P. Wolf**

1990
B
673

(1989)

Inhaltsverzeichnis

Vorwort 5

Rehabilitation

HEBERER, O. A.:
Rehabilitation Behinderter in Zeiten hoher Arbeitslosigkeit 18

THORBECKE, R.:
Die Bedeutung von Anfallart und Anfallhäufigkeit für die Rehabilitation 24

SCHWAGER, H.-J.:
Rehabilitation in der Geschichte und in der Gegenwart eines Epilepsiezentrum 32

BAUM, O.; DELOFFRE, R.:
Die berufliche Rehabilitation von jungen anfallskranken Menschen in Frankreich 41

ZIEGLER, G.; SCHNEBLE, H.:
Rehabilitation epilepsiekranker Kinder und Jugendlicher am Epilepsiezentrum Kork unter medizinischen und psychosozialen Gesichtspunkten. Ein kritischer Rückblick auf die vergangenen 20 Jahre 46

WORMS, L.:
Bedeutung körperlicher Belastung beim Anfallsleiden 51

MÜLLER-BRECKWOLDT, H.; GASSNER, B.; LIPINSKI, C. G.:
Begleitende Gruppentherapie in der Rehabilitation von anfallskranken Jugendlichen 59

BAHRS, O.:
Empirische Daten zu Verbreitung, Verlauf und Erfolg der beruflichen Eingliederung bei Anfallskranken 64

BAHRS, O.:
Rehabilitation oder Rehabilitierung? Konzeptuelle Überlegungen zur beruflichen Eingliederung von Anfallskranken 70

HOLZNER, C.; THORBECKE, R.; CHRISTE, W.:
Diagnose, Behandlungs- und Lebenssituation von Menschen, die nach dem 55. Lebensjahr an Epilepsie erkrankt sind 77

FINGER, M. : Psychosoziale Untersuchungen bei operierten Patienten mit Temporallappen-Epilepsie	82
FÜCHTENSCHNIEDER, O.; BAUM, O. : Die Bedeutung des Alkohols in der pädagogischen Arbeit mit jungen anfallskranken Menschen	86
CONRAD, H. ; CONRAD, U. : Rücksichten eines Rehabilitanden	90

Epilepsie bei Mehrfachbehinderten

Rundtischgespräch zum Thema „Epilepsie bei Mehrfachbehinderten“ Moderation: KRUSE, R. Teilnehmer: BOENIGK, H. E. ; GROSS-SELBECK, G. ; WOHLHÜTER, H. ; WOLF, P.	94
HAMMERS, R. ; STUBENVOLL, G. ; HALBACH, S. : Medizinische und psychosoziale Langzeitergebnisse bei stationär behandelten Anfallkranken – Überprüfung eines neuartigen Konzepts	105
AKSU, F. : Krankheitsverlauf bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsien und motorischer Entwicklungsverzögerung	110
REKER, M; ROBERTSON, E. : Die Spätepilepsie beim Morbus Down	115
KLEPEL, H. : Untersuchungen zur sozialen Prognose kindlicher Epilepsien	118
WOHLHÜTER, M. ; MAY, TH. : Entwicklung der Antiepileptika-Behandlung im Langzeitbereich der Anstalt Bethel	121
WOLF, P. ; CZUCZWARA, H. : Antiepileptikabehandlung bei schwer- und mehrfachbehinderten Patienten einer Epilepsieklinik	127
SCHLARPP, J. ; POHLMANN-EDEN, B. : Nichtkonvulsiver epileptischer Status bei progressiver Myoklonusepilepsie vom Typ Lafora	132

HÖLL, R.; STEFAN, H.; POTHMANN, R.; MORTIER, W.; WITKOWSKI, R. J.; NEUNDÖRFER, B.: Falldarstellung zum Melas-Syndrom	138
BRÜNGER, M.; SCHNEBLE, H.; BACK, E.: Therapieresistente Epilepsie im Rahmen des Ringchromosom-20- Syndroms – Erstbeschreibung eines familiären Ringchromosom-20-Mosaiks	147
Kernspin-Tomographie und andere bildgebende Verfahren	
SANDER, B.; SCHÖRNER, W.: Magnetresonanz-Untersuchungstechnik bei Epilepsiepatienten	154
ARNOLD, D. L.: Magnetresonanz-Spektroskopie der Epilepsie	161
FEUCHT, M.; PINTER, M.; SPIEL, G.; WIMBERGER, D.: Die Bedeutung der Kernspin-Tomographie in der Diagnostik von ZNS-Läsionen bei Epilepsien im Kindes- und Jugendalter	163
UHLENBROCK, D.; SEHLEN, S.; WEIDENMAIER, W.; KAUTHER, K.-D.; ZEUKE, W.: Korreliert der Nachweis kernspintomographischer Veränderungen des Temporallappens mit der Klinik und Elektrophysiologie?	169
MASUR, H.; FAHRENDORF, G.; OLF, C. F.; ELGER, C. E.; LUDOLPH, A. C.: Funktionsdiagnostik und morphologische Befunde bei Epilepsien – ein Vergleich radiologischer (CCT, MRT) und neurophysiologischer Befunde (EEG)	175
NOACHTAR, S.; WERHAHN, K.; RIMPAU, W.; FISCHER, H.-J.; WOLF, P.: Die Stellung der Magnet-Resonanz-Tomographie in der Epilepsie-Diagnostik. Spielt die Schwere der Erkrankung eine Rolle?	179
SCHULER, B.; SCHMITZ-MOORMANN, W.: Wertigkeit von MRT und CCT bei der Diagnostik fokaler Epilepsien	184
HIELSCHER, H.; WEUSTENFELD, A.: Computertomographisch-planimetrische Hirnbefunde bei posttraumatischer Epilepsie	189
CHRISTE, W.; CORDES, M.; DELAVIER, U.; LEFÈBRE, C.; RIEKEN, T.: SPECT mit ^{99m} Tc-HM-PAO in der Diagnostik temporaler Epilepsien	193

DURWEN, H. F.; ELGER, C. E.; GRÜNWARD, F.; BÜLAU, P.;
BIERSACK, H. J.; PENIN, H.:
HM-PAO SPECT bei der differentialdiagnostischen Abklärung psychogener
und epileptischer Anfälle 198

DURWEN, H. F.; ELGER, C. E.; HELMSTAEDTER, C.; GRÜNWARD, F.;
BIERSACK, H. J.; PENIN, H.:
Psychometrische, elektrophysiologische (EEG) und nuklear-
medizinische (SPECT) interiktuale Evaluation therapieresistenter Patienten mit
Schläfenlappen-Epilepsie unter differentem Medikationsniveau
– Fallbeispiele – 203

Diagnose und Differentialdiagnose

ROCHEL, M.; PENIN, H.:
Pseudohypoparathyroidismus – Differentialdiagnose zur Epilepsie 212

TETTENBORN, B.; KRÄMER, G.; BESSER, R.; KAHALY, G.:
Nichtkonvulsiver Status Epilepticus bei Thyreotoxikose 217

FRICKER, B. R.:
Neue Werkzeuge für die Epilepsiediagnostik 221

ISSAKAINEN, J.; ERCAL, S.; EGLI, M.:
Intensive EEG/Video-Diagnostik im Kindesalter 229

FISCHER, R.; NOACHTAR, S.; WOLF, P.:
Lidschlußempfindlichkeit. Konstanz dieses Phänomens und seine
Abhängigkeit von Reizvariationen 233

SCHÜLER, P.; VIETH, J.; BECKER, K.; MITTERER, A.; GANSLANDT, O.:
DC-Shifts in der Magnetoenzephalographie (MEG) 236

HELMSTAEDTER, C.; DURWEN, H. F.; ELGER, C. E.; PENIN, H.:
VLMT (verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) bei 24 Patienten
mit psychomotorischer Epilepsie und rechts- bzw. linkstemporalem Fokus 240

BÜRRJ, H.; SCHÄFFLER, L.; KARBOWSKI, K.:
Zur Frage epileptischer Anfälle bei Patienten mit zerebrovaskulären Insulten 246

Neuropathologie

WOLF, P.:
Was erwartet der klinische Epileptologe von der Neuromorphologie? 252

PEIFFER, J.:	
Probleme der Krampfschädigung beim Menschen	257
VEITH, G.:	
Status epilepticus und Krampfschädigung des Gehirns	269
JELLINGER, K.:	
Zur Neuropathologie des West-Syndroms (BNS-Krämpfe)	277
IGLESIAS-ROZAS, J. R.; HEYE, N.:	
Korrelation von klinischen und histologischen Merkmalen bei Patienten mit epileptischen Anfällen und hirneigenen Tumoren	288
DAHME, E.; SCHWARTZ-PORSCHKE, D.:	
Zur Neuropathologie der Anfallsleiden bei Hund und Katze	293
VASS, K.; BERGER, M. L.; LASSMANN, H.:	
Expression von Streßprotein HSP70 in Nervenzellen des limbischen Systems nach Kainsäure-induzierter Epilepsie	300
BONNEKOH, P.; BARBIER, A.; OSCHLIES, U.; HOSSMANN, K.-A.:	
Selektive Vulnerabilität im Hippokampus der mongolischen Wüstenrennmaus: Morphologische Veränderungen nach fünfminütiger Ischämie und langer Überlebenszeit	304
SCHMIDT-KASTNER, R.:	
Intensive GFAP-Immunreaktion der Astroglia in der Pars reticulata der Substantia nigra der Ratte. Bedeutung für pathologische Prozesse der Glia nach Status epilepticus	310
BISE, K.; FEIDEN, W.; STEUDE, U.:	
Erfahrungen mit Hippokampektomien	315
RAMBECK, B.; SCHNABEL, R.; JÜRGENS, U.; MAY, TH.;	
VILLAGRÁN, R.:	
Konzentrationen von Antiepileptika in verschiedenen Gehirnregionen, im peripheren Nerven, in der Leber und Niere sowie im Blutserum bei verstorbenen Epilepsie-Patienten	319
Neurophysiologie	
HEINEMANN, U.; MODY, I.:	
Zelluläre und synaptische Grundlagen der Kindlingepilepsie der Ratte	328

WALDEN, J.; WITTE, O. W.:	
Antiepileptische Wirkung von Calciumantagonisten bei fokalen und generalisierten Modellepilepsien	337
BINGMANN, D.; SPECKMANN, E.-J.; WALDEN, J.; BAKER, R. E.; RUIJTER, J.:	
Entladungen neocorticaler Neurone in der Zellkultur: Selektive antiepileptische Wirkungen organischer Calciumantagonisten	348
WALDEN, J.; SPECKMANN, E.-J.; LEHMENKÜHLER, CHR.:	
Verstärkung von Glutamat-Wirkungen durch Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) in der motorischen Hirnrinde der Ratte	352
WITTE, O. W.; UHLIG, ST.; VALLE, E.; DOMANN, R.; DORN, T.:	
Neuronale Hemmungen nach Penicillin-induzierten epileptischen Entladungen im motorischen Cortex	356
SCHERKL, R.; HASHEM, A.; DREIMANN, E.; NEUMAYER, H.-H.; FREY, H. H.:	
Veränderungen im zentralen Transmitterstoffwechsel während der Entwicklung von Toleranz gegen die antikonvulsive Wirkung von Clonazepam und von physischer Abhängigkeit bei Hunden	361
LEHMENKÜHLER, A.; PÖPPELMANN, TH.:	
Nachweis der corticalen „Spreading depression“-Reaktion mit Hilfe von DC-Registrierungen an der Schädeloberfläche	364
MADEJA, M.; ALTRUP, U.; SPECKMANN, E.-J.:	
Synchronisierung neuronaler Entladungen in einem Modellnervensystem (Buccalganglien der Weinbergschnecke) bei epileptischer Aktivität	368

Antiepileptika

STEINHOFF, B.; KRUSE, R.:	
Zur antiepileptischen Therapie mit Bromiden – eine klinische Studie	374
GIUCCIOLI, D.; DEHLING, E.; LEITENBERGER, J.; STICH, K.; WOLF, P.:	
Brom-Behandlung bei erwachsenen Epilepsiepatienten	379
CORNAGGIA, C.; GIUCCIOLI, D.; MAY, TH.; TOMKA, M.; WOLF, P.:	
Der Einfluß einer einmaligen oralen Gabe von Primidon auf die elektroenzephalographische epileptische Aktivität bei Epilepsiepatienten	384

MAY, TH.; RAMBECK, B.: Zeitlicher Verlauf der Phenytoin-Serumkonzentration nach Aufbau der Phenytoin-Therapie	389
ASSION, H.-J.; WERNER, U.; THEISOHN, M.: Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Resorptionskinetik, die Bioverfügbarkeit und die unerwünschten Wirkungen von Carbamazepin bei einmaliger Einnahme von Standard- oder Retard-Tabletten	395
SCHÖNDIENST, M.: Hirnatrophie durch Valproat? – 4 Fallstudien	401
DEHLING, E.; WOLF, P.: Reversible Demenz unter Valproattherapie	406
LAUB, M. C.: Verlaufsuntersuchung des Serumcarnitins vor und nach einer Valproat-Therapie	411
KRAUSE, K.-H.; BERLIT, P.; RASCHER, W.; KOCHEN, W.: Höhere Werte für Plasma-Osmolalität und Urin-pH unter Valproat im Vergleich zu anderen Antiepileptika bei Anfallskranken unter Langzeit- medikation	415
TETTENBORN, B.; LÜTH, G.; KRÄMER, G.: Valproinsäure-induzierte Leukopenie	418
EL HAMID, S.: Valproat-Therapie bei Epilepsie, verzögerter Wirkungseintritt	420
FICHSEL, H.: Hormonale Effekte des Valproats	425
KURLEMANN, G.; ECKARD, R.; BULLA, M.; SCHMITT, G. M.; MENGES, E. M.; PALM, D. G.: Intoxikation mit Na-Valproat im Rahmen eines Suizidversuches	433
FINKLER, J.; MAY, TH.; RAMBECK, B.: Einfluß der freien Phenytoin-Serumkonzentration auf psychomotorische Funktionen	438
RIEDEL, R.-R.; BÜLAU, P.; HANISCH, E.; MEESEN, S.; HARTMANN, A.: Phenytoinspiegelsenkung durch Chemotherapeutika	444

KRUSE, B.; HANEFELD, F.; BOENIGK, H. E.: BNS-Anfälle und Nephrocalcinose: Untersuchungen 10 Jahre nach einer Hormontherapie	449
SÄLKE-TREUMANN, A.; MAY, TH.; RAMBECK, B.; WOLF, P.: Vergleich der Tagesprofile der Serumkonzentration von Ethosuximid unter Einmal- und Zweimaldosierung	452
SCHNEBLE, H.: Stellt Clobazam eine sinnvolle Erweiterung unserer Antiepileptica-Palette dar?	457
ALBERT v., H.-H.: Tagesprofile der Serumspiegel von Antiepileptika: Klinische Bedeutung	461
LIPINSKI, C. G.; WEISSER, J.: Non-Compliance in der Antiepileptika-Einnahme bei jugendlichen Anfallskranken	465
BLANK, R.: Antiepileptika und ihre psychischen Wirkungen – Zusammenfassung von über 200 Studien	469
 Verschiedenes	
HUBBERTZ, L.; HAUSER, M.-I.: Retrospektive Untersuchung zum Gebrauch und Umgang mit Neuroleptika in einem Langzeitbereich für chronisch anfallsranke Patienten	476
PÜST, B.; PETERSEN, C. E.: Ambulante Betreuung epilepsiekranker Kinder aus der Sicht der Eltern	480
MASUR, H.; WINTERBERG, B.; LUDOLPH, A. C.; ELGER, C. E.: Therapie mit Desferrioxamin bei Patienten mit Aluminiumencephalopathie – Effekte auf Plasmaspiegel, klinische Symptomatik und EEG-Befund	485
DEGEN, R.; DEGEN, H.-E.: Zur Genetik der Rolandischen Epilepsie: Wach- und Schlaf-EEG-Untersuchungen bei Geschwistern	489
AICHELE-WEHRSE, R.; HUCK-BREITER, M.; KRAUSE, K.-H.; BONJOUR, J.-P.; BERLIT, P.: Zur Anfallshäufigkeit bei Tottering-Mäusen unter Biotin-Entzug	494

Stichwortverzeichnis	499
Verzeichnis und Index der Autoren und Referenten	503

Zur Anfallshäufigkeit bei Tottering-Mäusen unter Biotin-Entzug

R. Aichele-Wehrse¹⁾, M. Huck-Breiter¹⁾, K.-H. Krause²⁾, J.-P. Bonjour³⁾, P. Berlit¹⁾

¹⁾ Neurologische Klinik Mannheim der Universität Heidelberg

²⁾ Neurologische Klinik der Universität Heidelberg

³⁾ Fa. Hoffmann-LaRoche, Basel

Einleitung

Erste Untersuchungen zum Biotin-Stoffwechsel bei Patienten mit Epilepsie hatten Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Wirkmechanismus von Antiepileptika und einer Biotin-Erniedrigung ergeben (3, 4). Es erschien daher sinnvoll, diesen vermuteten Beziehungen mit Hilfe tierexperimenteller Untersuchungen nachzugehen. Dabei entschieden wir uns für das Modell der Tottering-Maus (Mutation am Chromosom 8, autosomal rezessive Vererbung, 1); es handelt sich hierbei um Tiere mit spontan auftretenden fokalen Anfällen sowie Absencen, wobei die letzteren sich in Form von Spike-wave-Mustern kortikal ableiten lassen (5). Erfasst werden sollte in der vorliegenden Studie der Effekt einer Biotin-Verarmung auf die spontane Spike-wave-Aktivität im EEG dieser Mäuse.

Methodik

Acht epileptische Mäuse wurden über mehrere Wochen mit einer biotinarmlen Diät (Altromin-Haltungsdiaät) ernährt, bis sich die Zeichen einer Biotinverarmung durch Haarausfall manifestierten (nach 4-10 Wochen). Von den acht biotinmangelernährten Mäusen starben drei, von den restlichen fünf waren vier Tiere bei korrekter Lage der Elektroden elektroencephalographisch auszuwerten. Die Ergebnisse wurden mit dem Wilcoxon-Paardifferenz-Test mit denen bei acht normal ernährten gleichaltrigen Mäusen verglichen. Die Elektrokortikographie erfolgte mit bilateralen frontalen und parietalen Goldelektroden, die ohne Läsion der Dura mater bei den mit Evipan-Natrium (2 %) betäubten Mäusen angebracht worden waren. Abgeleitet wurde mit einem Acht-Kanal-EEG-Gerät (Firma Hellige) bei einer Papiergeschwindigkeit von 15 mm/s und einer Zeitkonstante von 0,3/s über jeweils sechs Stunden. Die Ableitungen wurden in 10-Minuten-Intervalle unterteilt, in denen jeweils die Häufigkeit der Anfälle gezählt sowie der Zeitanteil, bezogen auf 10 Minuten, errechnet wurde, in dem die Mäuse epileptische Entladungen im EEG hatten.

Ergebnisse

Einen Kurvenausschnitt aus der parallelen Ableitung einer normal und einer biotinarm ernährten Maus zeigt Abb. 1. Die normal ernährten Mäuse boten zu Beginn jeder Ableitung jeweils die höchste Anfallszahl (im Mittel 30 Anfälle pro 10 Minuten); die Häufigkeit nahm dann nach 20 Minuten auf etwa die Hälfte ab und schwankte bis zum Ende der 6. Stunde zwischen 10 und 15 Anfällen/10 Minuten. Die biotin-depletierten Mäuse zeig-

ten eine deutlich geringere Anfallsfrequenz mit durchschnittlich 5 Anfällen pro 10 Minuten und geringeren Schwankungen im Gesamtverlauf (zwischen 3 und maximal 10 Anfällen/ 10 Minuten). Auch bestand zu Ableitebeginn kein signifikanter Anstieg der Anfallsfrequenz (Abb. 2). Die Dauer der epileptischen Aktivität in den einzelnen 10-Minuten-Intervallen lag bei den biotinverarmten Mäusen deutlich unter der der normal ernährten (Abb. 3). Beim Vergleich der Anfallshäufigkeit lag die statistische Sicherheit im Wilcoxon-Paardifferenz-Test bei 0,9999999994, bei der Dauer der epileptischen Aktivität bei 1.

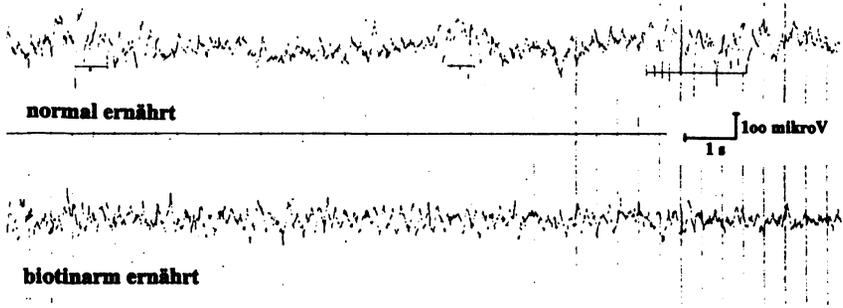


Abb. 1: Ausschnitt aus den EEG-Kurven einer normal und einer biotinarm ernährten Maus; die epileptische Aktivität ist unterstrichen.

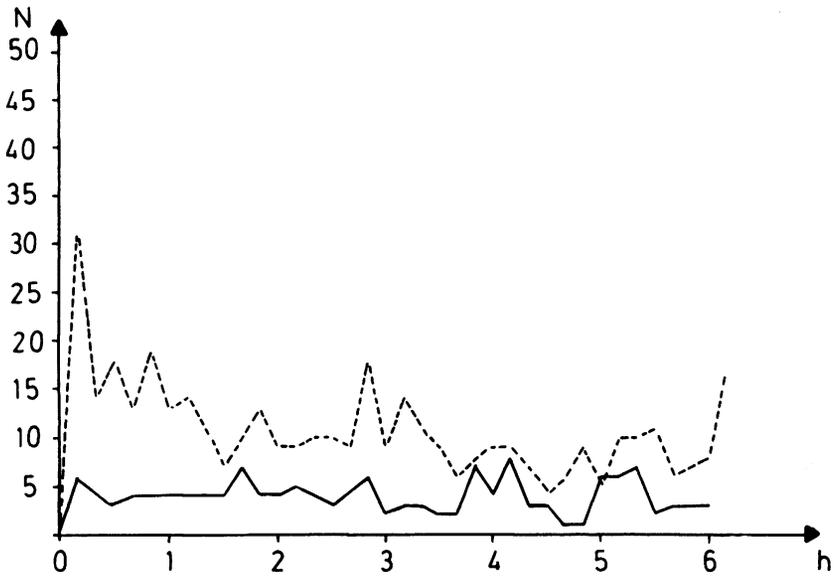


Abb. 2: Zahl der Anfälle (N) in 10-Minuten-Intervallen über sechs Stunden bei Tottering-Mäusen ohne (gestrichelte Linie) und mit (durchgezogene Linie) Biotin-Depletion.

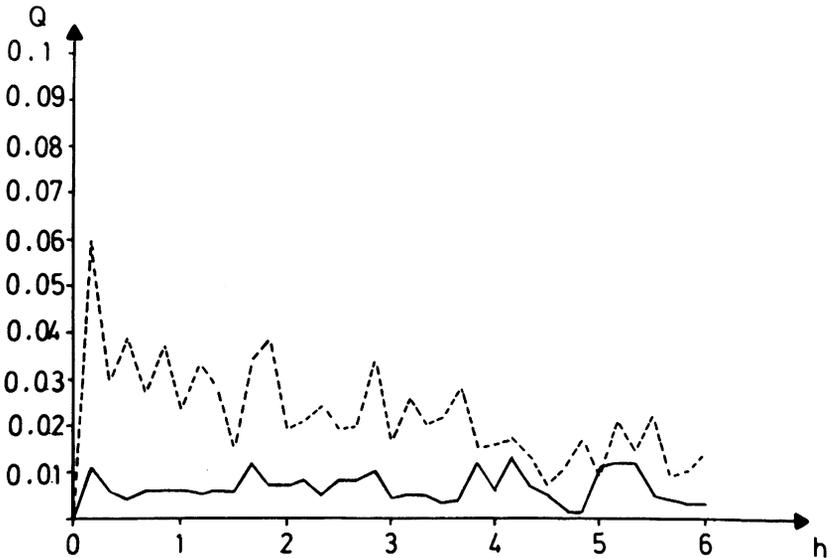


Abb. 3: Epileptische Aktivität in Minuten/10 Minuten Ableitezeit (Q) über sechs Stunden bei Tottering-Mäusen ohne (gestrichelte Linie) und mit (durchgezogene Linie) Biotin-Depletion.

Diskussion

Die gefundene Verminderung der spontanen epileptischen Entladungen im EEG von biotin-depletierten Mäusen belegt einen möglichen Zusammenhang zwischen der bei Patienten gefundenen Biotinerniedrigung unter Antiepileptika und dem Wirkmechanismus dieser Substanz. Dabei kommen folgende Mechanismen als antiepileptisches Wirkprinzip der Biotinerniedrigung in Betracht:

1. Reduktion der vier biotinabhängigen Carboxylasen mit resultierender höherer zerebraler Konzentration an freiem Kohlendioxid, ein Mechanismus, der die Krampfschwelle heraufsetzen würde.
2. Reduktion des exzitatorischen Neurotransmitters Aspartat über die Oxalacetat-Verminderung bei Pyruvatcarboxylase-Mangel.
3. Erhöhung des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin über einen Propionyl-CoA-Carboxylase-Mangel (Methionin- und Threoninmetabolismus) oder einen Pyruvatcarboxylase-Mangel (Serin-Katabolismus, 2).

Nach den bisher vorliegenden Befunden erscheinen weitere Untersuchungen zu dieser Problematik von großem Interesse. Neben der Anwendung weiterer tierexperimenteller Modelle mit der Frage der antiepileptischen Wirksamkeit eines Biotinzuges wäre etwa die Bestimmung der Carboxylasen im Gehirn von mit herkömmlichen Antiepileptika behandelten Tieren interessant.

Weiterhin sollte der Frage nachgegangen werden, ob Biotin-Antagonisten wie Biotinsulfon, Norbiotin, Homobiotin oder Alpha-Dehydro-Biotin im Tierversuch eine antikonvulsive Potenz haben. Auf der anderen Seite sollte eine mögliche konvulsive Wirksamkeit des Biotins in ähnlichen Untersuchungen wie beim Folat überprüft werden.

Literatur

- (1) GREEN, M. C., SIDMAN, R. L.: Tottering - A neuromuscular mutation in the mouse.
J. Hered. 53, 233-237, 1962
- (2) KRAUSE, K.-H.: Biotin-Erniedrigung unter antiepileptischer Behandlung: Ein Beitrag zur möglichen Wirkungsweise von Antiepileptika.
Hochschul-Verlag, Freiburg 1983
- (3) KRAUSE, K.-H., BERLIT, P., BONJOUR, J.-P.: Erniedrigung des Biotins als möglicher Faktor im Wirkmechanismus von Antiepileptika.
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 231, 141-148, 1982
- (4) KRAUSE, K.-H., BONJOUR, J.-P., BERLIT, P., KOCHEN, W.: Biotin status of epileptics.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 447, 297-313, 1985
- (5) NOEBELS, J. L., SIDMAN, R. L.: Inherited epilepsy: spike-wave and focal motor seizures in the mutant mouse tottering.
Science 204, 1334-1336, 1979