Antiepileptische Therapie im Kindesalter

Alexandre N. Datta, Spezialarzt, stellvertretender Abteilungsleiter Neuro- und Entwicklungspädiatrie, neurol. Leiter Schlaflabor, Spezialsprechstunde für Epilepsie

Die Epilepsie gehört mit einer Prävalenz von ca. 0.5–1% zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Ein epileptischer Anfall wird definiert als transientes Auftreten von Zeichen und/oder Symptomen, welche auf eine abnorme exzessive oder synchrone neuronale Aktivität des Gehirns zurückzuführen sind. Unter Epilepsie jedoch wird eine Störung des Gehirnes verstanden, die durch eine dauerhafte Prädisposition, epileptische Anfälle zu generieren, und die dazugehörigen neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen gekennzeichnet ist. Somit reicht unter gegebenen Umständen im Gegensatz zu früheren Definitionen ein Anfall, um die Diagnose Epilepsie zu stellen[4,6].

Eine antiepileptische Therapie kommt eigentlich erst bei wiederholten Anfällen zum Einsatz. Dabei handelt es sich im Kindes- wie auch im Erwachsenalter meist um eine medikamentöse Therapie; zur antiepileptischen Therapie zählen aber auch Diäten (speziell die ketogene Diät), Neurostimulationsverfahren (z. B. Nervus vagus Stimulator) und die Epilepsiechirurgie.

Pharmakodynamik – Pharmakokinetik (modifiziert nach[1])

Um eine antiepileptische Therapie verstehen zu können und sie auch von einer Therapie beim Erwachsenen zu unterscheiden, bedarf es ein paar pharmakologischer Grundlagen.

Als Pharmakodynamik bezeichnet man die Lehre der Wirksamkeit eines Medikamentes am Erfolgsorgan; die Pharmakokinetik beinhaltet die Absorption, Distribution und Elimination eines Medikaments; die Elimination wiederum fasst die Begriffe der Metabolisierung und der Exkretion zusammen.

Die Absorption ist charakteristischerweise bei oraler Anwendung abhängig von der Lipidlöslichkeit der Substanz und der Kontaktzeit zur Darmwand; letztere ist abhängig vom Alter des Kindes. Die Absorption verändert sich aber auch bei gleichzeitiger Einnahme eines Medikaments mit der Nahrung (sie wird beschleunigt). Zur rascheren Absorption (vor allem bei anfallskoupierenden Medikamenten) wird zum schnelleren Wirkungseintritt auch die rektale, buccale oder nasale Verabreichung eingesetzt.

Die Distribution zeigt eine Abhängigkeit von der Lipid-, resp. der Wasserlöslichkeit eines Medikaments, vom Fettgehalt des Köpers, aber auch von der Bindung an Plasmaproteine (vor allem Albumin).

Die Metabolisierung (Biotransformation) eines Medikamentes findet in der Leber statt; anschliessend wird das Medikament über die Niere ausgeschieden. Zur Biotransformation gehören die bioaktivierende Phase-I-Reaktion durch das Cytochrom C Oxydase P 450 Enzymsystem und die detoxifizierende Phase-II Reaktion. Die meisten Medikamente erfahren in der Leber durch das Cytochrom P 450 Enzymsystem eine Oxidation zu aktiven Metaboliten. Dabei gibt es eine grosse Variabilität dieser Enzymsysteme, was dazu führt, dass Medikamente unterschiedlich intensiv und lange wirken können, wenn auch die gleiche Dosierung angewandt wird. Es gibt zudem Medikamente, die kaum in der Leber metabolisiert werden und fast unverändert in der Niere ausgeschieden werden (z. B. Vigabatrin) und solche, die wiederum vollständig in der Leber abgebaut werden (z. B. Benzodiazepine, Carbamazepin und Valproat).

Von einem Steady State ist dann die Rede, wenn sich Absorption und Elimination das Gleichgewicht halten: Dann ist die Konzentration zwischen den Dosisintervallen konstant. Zu beachten ist, dass dieser Zustand aber erst nach Ablauf von fünf Halbwertszeiten erreicht wird. Auch wenn ein Medikament gestoppt wird, braucht es 5 Halbwertszeiten, bis es vom Körper komplett eliminiert worden ist.

Die Eiweissbindung spielt in der Pharmakologie eine grosse Rolle: In Prozent zeigt sie den Anteil des Medikamentes, der an Bluteiweisse (vor allem Albumin) gebunden ist. Valproat, Benzodiazepine und Carbamazepin sind Antiepileptika mit grosser Eiweissbindung. Der freie (nicht eiweissgebundene) Teil ist aber der wirksame Teil und wird bei kompetitiver Eiweissbindung verändert. Nimmt der eiweissgebundene Teil prozentual jedoch ab, besteht das Risiko einer erhöhten Toxizität durch vermehrte Diffusion ins Gewebe.

Die Clearance quantifiziert das Plasmavolumen, welches über eine gewisse Zeit eliminiert wird.

Die Plasmakonzentration eines Medikamentes widerspiegelt das Zusammenspiel all dieser pharmakokinetischen Variabeln. Der freie, nicht eiweissgebundene Anteil befindet sich dann im Gleichgewicht mit der Konzentration in der Extrazellulärflüssigkeit.

Besonderheiten der Pharmakodynamik und -kinetik im Kindesalter (modifiziert nach[1])

Die Pharmakotherapie bei Kindern mit Epilepsie unterscheidet sich jedoch in vielen Teilaspekten von der Behandlung erwachsener Epileptiker.

Die Pharmakodynamik zum Beispiel zeigt charakteristische altersabhängige Besonderheiten. In Abhängigkeit vom Alter gibt es qualitative und quantitative Unterschiede der Wirksamkeit gleicher Dosierungen eines Medikaments. Im Neugeborenenalter ist beispielsweise die Magenentleerung verlängert und die Peristaltik irregulär sowie die Clearance verlängert. Zudem ist der an Eiweiss gebundene Anteil kleiner und damit der ins Gewebe diffundierende freie Anteil höher. Bei älteren Kindern und Jugendlichen jedoch braucht es eher höhere Dosen: Die Metabolisierung ist beschleunigt und die Clearance erhöht. Die Absorption ist zudem erhöht, die intestinale Transportzeit ist verkürzt und die absorbierende Oberfläche kleiner. Dadurch kommt es jedoch auch zu stärkeren Konzentrationsschwankungen. Retardformen werden öfters nicht vollständig aufgenommen und die Absorption kann z. B. in Verbindung mit Milchprodukten beeinträchtigt sein.

Mechanismen der antiepileptischen Therapie (modifiziert nach[1])

Die Wirkmechanismen der antiepileptischen Medikamente basieren grob unterteilt auf folgenden Ebenen *(Abbildung 1 und Tabelle 1)*:

a. Sie greifen die Ionenkanäle an und beeinflussen so spannungsabhängige Natrium-Kanäle, Kalium-Kanäle oder inhibieren spannungssensible Kalzium-Kanäle vom T- und vom L-Typ.
b. Sie beeinflussen die Neurotransmitterrezeptoren, indem sie die GABA-vermittelte Inhibition verstärken oder die Glutamat vermittelte Exzitation über die NMDA-Rezeptoren reduzieren. Es gibt diesbezüglich aber auch AMPA- oder KA-Rezeptoren, die beeinflusst werden können.

c. Sie verändern den Neurotransmitterstoffwechsel, indem sie beispielsweise die Carboanhydraseaktivität hemmen.

Allerdings wirkt ein Antiepileptikum oft auf mehreren der 3 genannten Ebenen oder beeinflusst mehrere Kanäle gleichzeitig *(Abbildung 1)*. Ein Neurotransmittersystem wiederum kann über verschiedene Wege beeinflusst werden: Das inhibitorische GABA-System kann als Beispiel durch Erhöhung der Chloridkanalöffnung verstärkt werden (z. B. im Falle von Phenobarbital). Andererseits kann diese inhibitorische Wirkung auch über Erhöhung der Öffnungsfrequenz der Chloridkanäle (z. B. bei Benzodiazepinen), über eine Erhöhung der Konzentration von GABA durch Blockierung dessen Abbaus (z. B. bei Vigabatrin) oder durch Hemmung der Wiederaufnahme von GABA im präsynaptischen Spalt (z. B. bei Tagabin) erzielt werden.

Ziel der antiepileptischen Therapie

Primär ist das Ziel einer antiepileptischen Therapie natürlich immer der antikonvulsive Effekt. Ein weiteres Ziel der medikamentösen Therapie beim epileptischen Kind ist aber natürlich auch die Hemmung der Epileptogenese; durch längerfristige Veränderungen der Nervenzellen können sich epileptische Herde bilden, Anfälle generiert werden und durch neuronale synaptische Plastizität eine sich ausbreitenden «Epileptisierung» des Gehirns entstehen («kindling»)[47]. Durch die antiepileptische Therapie wird beabsichtigt, dass die Epilepsie möglichst nicht chronifiziert. Im Tiermodell haben sich Substanzen wie Valproat, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat mit hemmender Wirkung auf die Epileptogenese erwiesen[2], was aber bei Kindern nicht relevant nachgewiesen werden konnte. Das dritte Ziel einer antiepileptischen Behandlung ist die Vermeidung von iktogenen neurologischen Folgeschäden und damit das Erreichen einer Neuroprotektion. Dabei wird vor allem beabsichtigt, die Entstehung von Entwicklungsdefiziten und kognitiven Einbussen zu verhindern, welche durch häufige oder prolongierte Anfälle oder rege Entladungsaktivität vor allem im Schlaf mit eingeschränkter nächtlicher Regeneration entstehen können. Im Tiermodell konnte diese neuroprotektive Wirkung bei Lamotrigin, Levetiracetam, Topiramat und Zonisamid bestätigt werden[3]. Dieser Nachweis beim Kind ist aber schwer zu erbringen.

Wie sollte eine rationale Pharmakotherapie beim Kind denn aussehen? Idealerweise sollte ein grosses Verständnis für pathophysiologische Prozesse vorliegen, das Epilepsiesyndrom möglichst genau zugeordnet werden können und eine fundierte Kenntnis antiepileptischer Eigenschaften vorhanden sein. Dies würde es erlauben, bei einem Kind mit einem genau definierten Syndrom und/oder nachgewiesener genetischer Mutation das geeignete Medikament mit der gewünschten Wirkung auf den daran beteiligten physiopathologischen Mechanismus einzusetzen. Dies stellt sich jedoch im Alltag nicht ganz so ideal dar, so dass beim Einsatz von Antiepileptika viel mehr auf persönliche Erfahrungswerte und Studien zurückgegriffen werden muss. Aber auch dann ist es noch möglich, dass ein Kind auf ein spezifisches Medikament nicht anspricht oder ungewöhnlich hohe oder tiefe Dosen braucht.

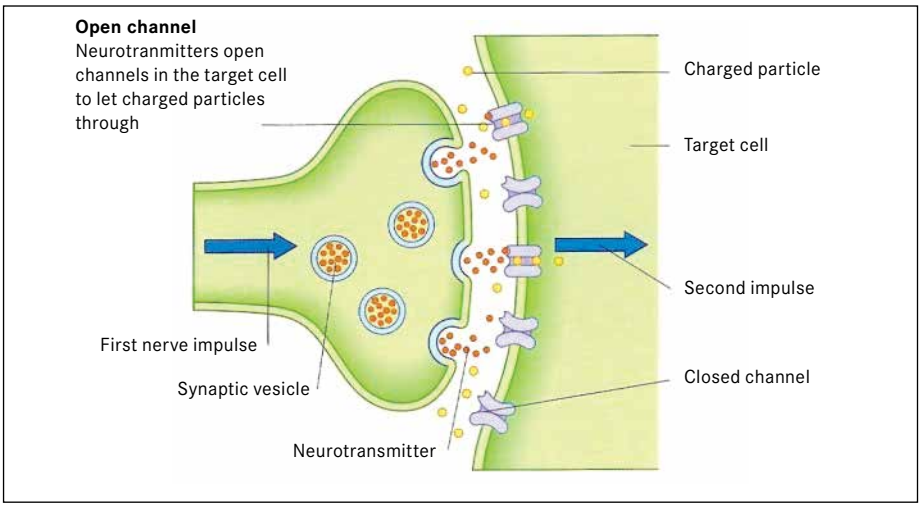


Abbildung 1: Wirkmechanismen der Antiepileptika (Bild aus Encyclopedia of Science, The world of David Darling, 2013)

Therapieresistenz

Knapp ein Drittel (63 %) aller Epilepsiepatienten sind mit Antiepileptika erfolgreich behandelbar. Aktuell sind etwas mehr als 40 antiepileptische Medikamente auf dem Markt. Der Anteil an therapierefraktären Epilepsien hat sich auch durch die neue Generation von Antiepileptika nicht wesentlich verändert. Allerdings haben die neueren Antiepileptika die Verträglichkeit verbessert und teils auch das Potenzial an Interaktion verringern können.

47 % aller Patienten werden unter dem ersten Antiepileptikum anfallsfrei. 14 % wird unter dem 2. oder 3. antiepileptischen Medikament keine Anfälle mehr haben. 3 % werden schlussendlich unter einer Kombination an Medikamenten anfallsfrei[4]. Unbestritten bleibt, dass das erste Antiepileptikum schlussendlich immer das erfolgreichste ist in der Voraussetzung, dass es korrekt gewählt wird. Als therapierefraktär gilt heutzutage, wer unter 2 verträglichen, gut gewählten Antiepileptika nicht anfallsfrei wird[5, 6]. Im Kindesalter wird angenommen, dass ca. 15 %–20 % aller Epilepsiepatienten wirklich pharmakoresistent sind[7].

Prinzipien der antiepileptischen Therapie

Wenn angesichts einer Epilepsie der Entscheid gefällt worden ist, ein Kind mit einem antiepileptischen Medikament zu behandeln, bleibt wie beim Erwachsenen auch die Monotherapie das primäre Ziel.

Nebst den antiepileptischen Medikamenten der ersten Generation wie Phenobarbital, Phenytoin, Valproat und Carbamazepin existiert heutzutage eine grosse Menge an neueren Antiepileptika, die möglicherweise eine bessere Verträglichkeit zeigen und weniger Interaktionen aufweisen, aber in ihrer Wirksamkeit den älteren Präparaten nicht signifikant überlegen sind. Es würde den Umfang und das Ziel dieses Artikels weit übersteigen, hier alle Antiepileptika in ihren Vor- und Nachteilen abzuhandeln.

Prinzipiell lässt sich aber vereinfacht aufgrund kontrollierter Studien folgende Aussagen machen: Bei fokalen Epilepsien, bei denen eine strukturelle Ätiologie bekannt ist oder zumindest vermutet wird, war Carbamazepin lange das Mittel der ersten Wahl. In der SANAD-Studie, in der die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Auswirkungen auf die Lebensqualität von Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiramat bei fokalen Epilepsien mit gesicherter oder vermuteter struktureller Ätiologie untersucht worden sind,

zeigte sich Lamotrigin den anderen überlegen. Carbamazepin und Oxcarbazepin wurden als nur geringgradig schlechter eingestuft als Lamotrigin; Topiramat und Gabapentin fielen aber im Vergleich dazu ab[9]. In der KOSMET-Studie, in der die Effektivität von Levetiracetam, Carbamazepin und Valproat verglichen wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied dieser drei Medikamente; allerdings war die Zeit bis zum ersten Anfall unter Medikation mit Carbamazepin und Valproat signifikant länger als unter Levetiracetam[10]. Als Standard Medikamente nebst Carbamazepin, Oxcarbazepin und Lamotrigin gelten aber auch Levetiracetam, Zonisamide, Topiramat und Gabapentin als Mittel der ersten Wahl. Daten zu den neueren Medikamenten fehlen noch. Als Add-on-Therapie hat sich

Ältere Antiepileptika	Wahrscheinliche Hauptmechanismen
Barbiturate	Verstärkung der GABA-ergen Inhibition am Benzodiazepin-GABAa-Rezeptor-Komplex Hemmung des Glutamat Rezeptors (AMPA/Kainat)
Benzodiazepine	Verstärkung der GABA-ergen Transmission
Carbamazepin	Hemmung der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle
Ethosuximid	Hemmung der spannungsabhängigen Kalzium-Kanäle vom T-Typ
Methsuximid	Hemmung der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle Hemmung der spannungsabhängigen Kalzium-Kanäle vom T-Typ
Phenytoin	Hemmung der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle
Sultiam	Inhibition der Carboanhydrase Verstärkung des inhibitorischen GABA-Systems Verminderung des Kalzium Einstroms in die Zelle
Valproat	Hemmung der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle Verstärkung der GABAergen Transmission Hemmung der spannungsabhängigen Kalzium-Kanäle vom T-Typ
Neuere Antiepileptika	
Felbamat	Hemmung der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle Hemmung der Glutamat-abhängigen Exzitation Hemmung der spannungsabhängigen Kalzium-Kanäle vom L-Typ
Gabapentin	Verstärkung der GABAergen Transmission Hemmung der Glutamat-Synthese Hemmung der spannungsabhängigen Kalzium-Kanäle vom L-Typ
Lacosamid	Hemmung spannungsabhänger Natrium-Kanäle Einfluss auf das Collapsin response mediator Protein-2
Lamotrigin	Hemmung der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle Hemmung der spannungsabhängigen Kalzium-Kanäle vom L-Typ
Levetiracetam	Bindung an das synaptische Vesikelprotein SV2A Blockade der N-Typ-Kalzium-Kanäle
Oxcarbazepin	Hemmung der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle
Perampanel	Selektiver, nicht kompetitiver AMPA-Rezeptor-Antagonist
Rufinamid	Modulation der Natrium-Kanäle, Verlängerung des inaktiven Zustands
Stiripentol	verstärkt als GABA-Rezeptoragonist die GABA-Transmission
Tiagabin	Blockade des GABA-Reuptakes in den Neuronen und Glia
Topiramat	Hemmung der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle Hemmung der Kalzium-Kanäle vom L-Typ Hemmung der Glutamat-abhängigen Exzitation Verstärkung der GABAergen Transmission Inhibition der Carboanhydrase
Vigabatrin	irreversible Hemmung der GABA-Transaminase
Zonisamid	Hemmung der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle Hemmung der Kalzium-Kanäle vom T-Typ Verstärkung der GABAergen Inhibition Hemmung der Glutamat-abhängigen Exzitation schwache Inhibition der Carboanhydrase

Tabelle 1: Hauptwirkmechanismen der Antiepileptika (modifiziert nach Siemes, 2009)

bei Kindern mit fokaler Epilepsie Levetiracetam als wirksam und gut verträglich erwiesen[8].

In 3–10 % kommt es beim Einsatz von Carbamazepin (CBZ) zu Hypersensitivitätsreaktionen. Diese können sich klinisch innerhalb eines Spektrums von milden Hautausschlägen bis zu lebensbedrohlichen Hypersensitivitätsreaktionen wie dem Steven Johnson Syndrom (SJS), dem Toxischen Epidermalen Nekrolysesyndrom (TEN) und dem Medikamenten-induzierten Hypersensitivitätssyndrom (HSS) präsentieren. HLA-A* 31:01 ist dabei signifikant mit einem CBZ induzierten Hypersensitivitätssyndrom und makulo-papulösen Exanthem und HLA-B* 15:02 mit einem CBZ assoziierten Steven Johnson Syndrom (SJS) assoziiert[50].

Bei den primär generalisierten Epilepsien ist Valproat weiterhin das Mittel der ersten Wahl[11]. Lamotrigin und Levetiracetam sind dabei sicher gute Alternativen. Lamotrigin nimmt bei Frauen im gebärfähigen Alter eine spezielle Stellung ein, kann allerdings zu einer Exacerbation von Myoklonien führen. In der SANAD-Studie hat bei generalisierten Epilepsien im Vergleich zwischen Valproat, Lamotrigin und Topiramat Valproat in seiner Wirksamkeit die Nase vorne[9].

Natürlich sind auch die Medikamente mit eher engem Spektrum wie Vigabatrin für infantile Spasmen und Ethosuximid für die Absenzepilepsie nicht wegzudenken[48]. Medikamente, die als Orphan drugs bei nur sehr eingeschränkter Indikation zugelassen sind, werden teils in den folgenden Abschnitten in der Auswahl von Epilepsiesyndromen erwähnt.

Antiepileptika im Neugeborenenalter

Anfälle zeigen im Laufe des Lebens einen maximalen Häufigkeitsgipfel im Neugeborenenalter. Die Ätiologie der Anfälle in diesem Alter ist grösstenteils strukturell/metabolisch (in der alten Nomenklatur symptomatisch): So ist in 42 % aller Neugeborenenanfälle eine hypoxisch-ischaemische Enzephalopathie deren Ursache; aber auch Malformationen, Hirninfarkte, Blutungen, Elektrolytstörungen, Hypoglykämien, Infektionen, Stoffwechseldefekte und maternaler Drogenabusus können Anfälle auslösen. Die Epilepsiesyndrome des Neugeborenen sind im Vergleich dazu selten: Zu den meist benigneren Formen gehören die benignen neonatalen Anfälle (fith day fits) und die benignen neonatalen familiären Anfälle.

Schwere neonatale Enzephalopathien kommen in Form der neonatalen myoklonischen Enzephalopathie oder als frühinfantile epileptische Enzephalopathie mit Suppression-Burst Muster (Ohtahara Syndrom) vor *(Abbildung 2)*. EEG-Veränderungen und klinische Auffälligkeiten sind allerdings in diesem Alter nicht immer miteinander assoziiert (uncoupling, elektroklinische Dissoziation), was deren Erkennung erschwert.

Studien sind im Früh- und Neugeborenenalter natürlich sehr limitiert. Im Neugeborenenalter gilt ganz besonders, negative Auswirkungen von Anfällen auf die Entwicklung und potentiell schädliche Antiepileptika gegeneinander abzuwägen. Traditionelle Antiepileptika nutzen primär den inhibitorischen Effekt von GABA, die Blockierung von Glutamat oder Veränderungen der Ionen-Kanäle; bei neugeborenen Ratten jedoch konnte nachweislich eine Blockade der Glutamatrezeptoren oder Aktivation der GABA-Rezeptoren eine neurodegenerative Zellapoptose auslösen[12]. GABA-Rezeptoren können zudem bei Ratten in diesem Alter exzitatorisch und nicht inhibitorisch wirken[13], was den Einsatz dieser Medikamente im Neugeborenenalter natürlich stark in Frage stellt.

Zum möglichen Vorgehen bei Anfällen im Neugeborenenalter und zum Ausschluss behandelbarer Stoffwechseldefekte kann folgendes Vorgehen empfohlen werden (adaptiert nach[14]):

Mögliches Vorgehen

Ausschluss einer **Elektrolytstörung** (Hypo-/Hypernatriämie, Hypokaliämie, Hypozalzämie, Hypomagnesiämie) oder **Hypoglykämie.**

Medikamente

(alle off-label im Neugeborenenalter)

1. Phenobarbital 20 mg/kg i. v., dann 5 mg/kg/T p. o.
2. Levetiracetam: 20–40 mg/kg i. v., dann p. o.
3. Phenytoin 20 mg/kg i. v., dann 5 mg/kg/T p. o.
4. Midazolam i. v. Bolus und Dauerinfusion
5. Andere Medikamente im Einsatz: Lidocain i. v./p. o. und Topiramat p. o.

Ausschluss **Vitamin-abhängiger Epilepsien** im NG-Alter (modifiziet nach[14]):

1. Pyridoxin 100 mg i. v. (3 Tage), dann ev. p. o.
2. Pyridoxalphosphat 15–30 mg/kg p. o.
3. Folinsäure 2–5 mg/kg p. o.
4. L-Serin 400–500 mg/kg p. o. in 4–6 Einzeldosen
5. Biotin 10–50 mg/Tag p. o.

Ausschluss Kreatin Stoffwechselstörung und GLUT-1- Defekt (da behandelbar, aber Manifestation in der Regel später).

Mögliche Medikamente im FG- und NG-Alter

- Phenobarbital (Painter, 1999)
- Midazolam (Castro et al, 2005)
- Levetiracetam (Ramantami et al, 2011)
- Lidocain (Lunquist et al, 2013)
- Phenytoin (Painter et al, 1999)
- Topiramat (Filippi et al, 2009
- Bumetanide (Clark et al, 2006)



Abbildung 2: EEG eines Neugeborenen mit Burst-Suppression bei früher myoklonischer Enzephalopathie

Medikamentöse Behandlung im Rahmen spezifischer Epilepsiesyndrome im Säuglings- bis Jugendalter – eine Auswahl

Im folgenden Kapitel wird eine kleine Auswahl an eher schwer verlaufenden Epilepsiesyndromen auf eine mögliche antiepileptische Therapie besprochen. Bei den besprochenen Epilepsiesyndromen haben sich erfahrungsgemäss, und zu einem Teil auch in Studien bestätigt, Kombinationen von Medikamenten als am meisten erfolgsversprechend erwiesen.

a. Die BNS-Epilepsie, West-Syndrom

Die BNS-Epilepsie, deren Namen nach den anfallssemiologischen Aspekten aus Blitz-, Nick- und Salaam-Anfällen stammt, auch West-Syndrom genannt, wenn sie mit einer Entwicklungsverzögerung einhergeht, ist die häufigste epileptische Enzephalopathie des Kindesalters. Sie tritt zwischen dem 3. und 8. Lebensmonat auf und zeigt 3 charakteristische Elemente: Die BNS-Anfälle, die sich mit einer abrupt beginnenden phasischen Kontraktion von weniger als 2 Sekunden äussern, gefolgt von einer tonischen Kontraktion von 2–10 Sekunden, und klinisch als symmetrische Beugung des Kopfes und Streckung und Anhebung der Arme und Beine imponieren. Das EEG zeigt eine Hypsarrhythmie *(Abb. 3 und 4)*, die im Schlaf am ausgeprägtesten nachweisbar ist. Oft kommt es mit Einsetzen der BNS-Anfälle zu einer Stagnation der Entwicklung. Ätiologisch ist die BNS-Epilepsie zum grössten Teil strukturell oder metabolisch bedingt und nur zu ca. 25 % unbekannter Ursache. Selten finden sich auch familiäre Formen.

Strukturelle und metabolisch bedingte BNS-Epilepsien zeigen ein schlechteres Outcome als diejenigen unbekannter Ätiologie.

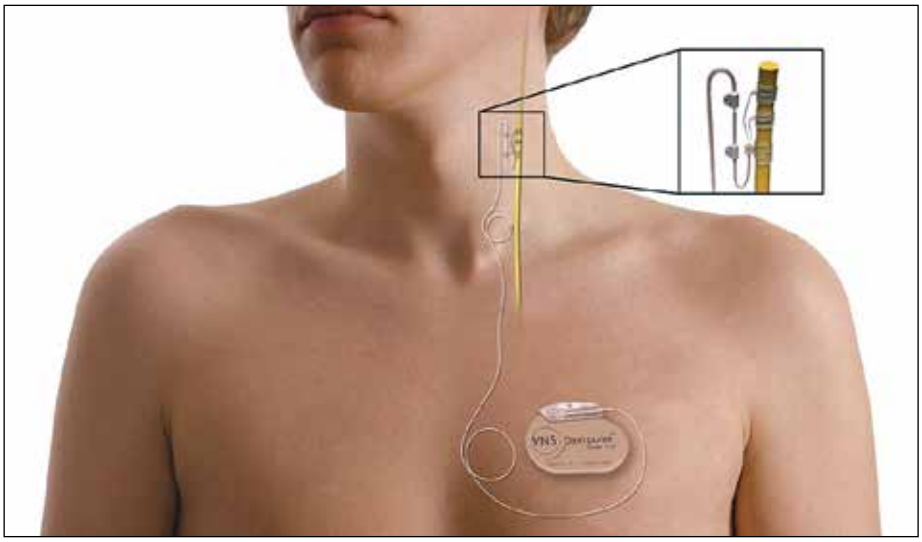


Abbildung 5: Darstellung eines Nervus vagus Stimulators (Bild von Cyberonics)

Ab 1958 wurde die BNS-Epilepsie mit ACTH behandelt[15]. Alternativen dazu stellen Vigabatrin, Prednisolon und Hydrocortison dar, des Weiteren können auch «klassischere» Medikamente wie Valproat, Sultiam, Pyridoxin, Levetiracetam, Topiramat, Lamotrigin und Zonisamid, aber auch die ketogene Diät wirksam sein.

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass unter hormoneller Therapie die Hypsarrhythmie schneller verschwindet als unter Vigabatrin, das Behandlungsoutcome aber das gleiche ist[16), 17), 18)]. Möglicherweise ist aber durch das schnellere Ansprechen und damit raschere Sanierung der Hypsarrhythmie das kognitive Outcome besser, da eine raschere Diagnose und Therapie auch zu einem besseren kognitiven Outcome führt[19)].

Zur Dauer der Therapie gibt es verschiedene Optionen, so dass diesbezüglich noch kein einheitliches Vorgehen vorliegt. Beginnen die einen Zentren klassisch mit Vigabatrin, wechseln dann auf orale Steroide und dann auf ACTH bei ungenügendem Ansprechen, beginnen andere direkt mit Steroiden.

Aus diesem Grunde wird an dieser Stelle auch darauf verzichtet, Empfehlungen abzugeben.

b. Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom wurde von Charlotte Dravet initial als frühe myoklonische Enzephalopathie 1978 und detaillierter 1982 als eigenes Syndrom beschrieben[20)]. Kinder mit einem Dravet-Syndrom zeigen bereits im 1. Lebensjahr meist fiebergetriggerte Anfälle, die öfters auch als halbseitig klonisch und prolongiert in Erscheinung treten. Später folgen dann Anfälle ohne Fieber, fokal oder generalisiert, sowie atypische Absenzen und massive Myoklonien. Die Patienten zeigen eine Therapieresistenz und entwickeln ein ataktisches Gangbild, stagnieren in ihrer Sprachentwicklung und werden teils auch verhaltensauffällig. Bei den meisten findet sich eine Mutation im Bereiche des Natriumkanal-Gens SCN1A. Bei Mädchen, die oft

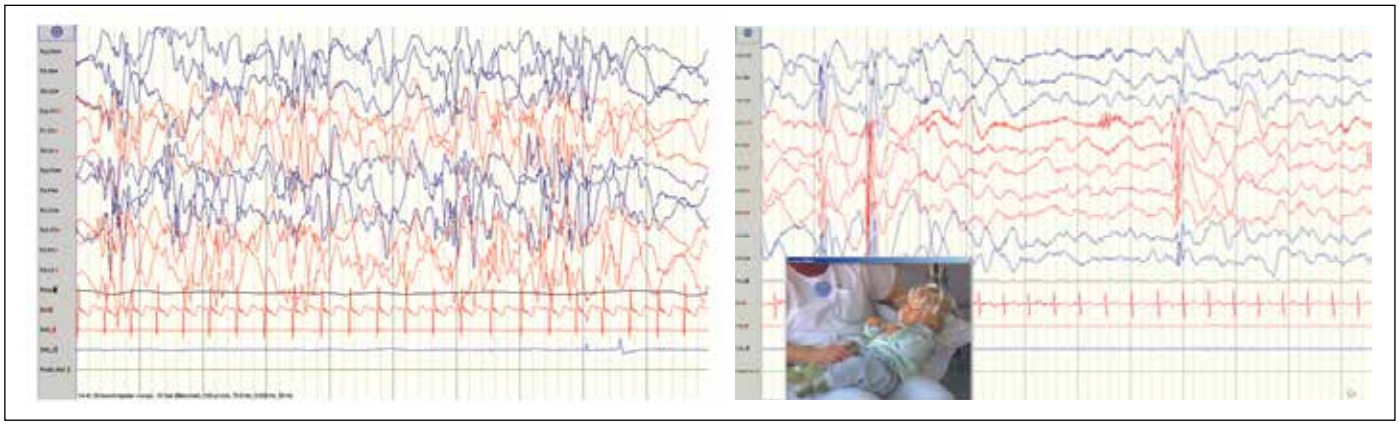


Abbildung 3 und 4: Hypsarrhythmie und iktales Bild bei BNS-Epilepsie

weniger stark betroffen sind, kann bei fehlender SCN1A-Mutation eine Mutation im PCDH19 ursächlich sein. Zudem sind seltene Fälle mit GABRG2- und SCN1B-Mutationen beschrieben[21].

Die Therapie gestaltet sich in der Regel als schwierig, stellt sich klassischerweise aber aus einer Kombination von Valproat, Stiripentol und Clobazam zusammen und hat sich bei einer Anzahl Patienten als wirksam erwiesen[22]. Stiripentol ist als Orphan drug für das Dravet-Syndrom zugelassen und agiert als GABA-Rezeptor-Modulator und zudem Cytochrom P450-Enzyminduktor[22]. Levetiracetam und Topiramat kommen auch oft zum Einsatz. Zudem wurde über viele Jahre Brom als Standardtherapie für Kinder mit Dravet-Syndrom verabreicht. Die ketogene Diät wird oft in Kombination mit den oben genannten Medikamenten mit recht gutem Erfolg eingesetzt. So zeigt auch der Einsatz eines Nervus-vagus-Stimulators *(Abb. 5)* eine mögliche Verbesserung der Anfallssituation und Wachheit. Kontraindiziert bei diesem Epilepsiesyndrom sind Lamotrigin, Carbamazepin, Vigabatrin und Phenytoin[23].

c. Lennox-Gastaut-Syndrom

Das Lennox-Gastaut-Syndrom wurde 1959 von Lennox und 1966 von Gastaut erstmals beschrieben. Es handelt sich dabei um eines der am schwersten verlaufenden Epilepsiesyndrome im Kindesalter. Es beginnt im Alter von 1 bis 8 Jahren und ist nicht selten auch Folge eines therapierefraktären, strukturellen West-Syndroms. In $^2/_3$ bis $^3/_4$ ist es ätiologisch als strukturell nach peri- oder postnataler Schädigung, bei cerebralen Malformationen, progressiven Enzephalopathien oder auch chromosomalen Störungen zuzuordnen. Die Anfallsarten sind charakteristischerweise eine Kombination aus tonischen Anfällen (speziell nachts), atypischen Absenzen, atonischen Anfällen und Myoklonien. Die Therapie stellt sich als äusserst schwierig dar, wobei Valproat in Kombination mit Benzodiazepinen, Ethosuximid, Felbamat, Topiramat, Levetiracetam Erfolge bringen können. Als Orphan drug wird auch Rufinamid teils erfolgsversprechend eingesetzt[24]. Die ketogene Diät und der VNS sind ebenfalls wichtige Therapiealternativen. Prognostisch bleibt das Lennox-Gastaut-Syndrom jedoch ungünstig: Nur 7–15 % aller Patienten mit LGS entwickeln sich normal oder sind mental leicht behindert, die anderen sind in der Regel schwer betroffen.

Die ketogene Diät

(modifiziert nach[25])

Das Prinzip der ketogenen Diät wird in der Epilepsie schon in der Bibel erwähnt, wo bei Markus (Kapitel 9, Vers 14–29) von einem Jungen die Rede ist, der von einem stummen Geist besessen gewesen sein soll, der ihn packt, niederwirft. Es wird beschrieben, wie der Knabe schäumt, mit den Zähnen knirscht und starr da liegt. Jesus empfahl den Eltern, zu beten und den Knaben fasten zu lassen. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde dann diese Fastentherapie wieder aufgenommen in der Behandlung von epileptischen Kindern [26].

Es existiert nebst der klassischen ketogenen Diät (KD), die im Verhältnis Fett: Kohlenhydrate meist 3 : 1 und 4 : 1 angewendet wird, auch die Modified-Atkins-Diät. Letztere ist in ihrer Umsetzung weniger restriktiv und limitiert primär nur den Kohlenhydratanteil und ist somit auch einfacher umsetzbar.

Es gibt zusätzlich auch noch eine Low glycemic index diet und eine Diät, die vor allem auf dem Einsatz von MCT-Ölen basiert, auf die in diesem Abschnitt nicht gesondert eingegangen wird. MCT-Öle werden aber oft auch in der klassischen KD eingesetzt.

Das Prinzip der ketogenen Diät ist es, den Anteil an zugeführten Kohlenhydraten stark einzuschränken, um den Körper dazu zu bringen, Ketonkörper als Energieträger zu bilden. Um unter dieser Diät nicht durch Abbau an körpereigenen Fetten an Gewicht zu verlieren, werden die Fettsäuren der Nahrung beigefügt: Dadurch entsteht eine fettreiche, aber kohlenhydratarme Diät bei normalem Proteinanteil. Wird zu Beginn des Fastens nur 2–3 % des Energiebedarf über Ketonkörper gedeckt, sind dies nach 3 Tagen bereits 30–40 %. Nach mehreren Tagen gewinnt das Gehirn $^2/_3$ seines Stoffwechsels über die Oxydation von Ketonkörpern.

Bei der ketogenen Diät findet eine Veränderung des Stoffwechsels durch Erreichen eines kompensiert azidotischen Zustandes statt. Ketonkörper haben eine neuroprotektive Wirkung und erhöhen die Krampfschwelle. Die Lipidzusammensetzung neuronaler Membranen verändert sich und die Neurotransmitter GABA und Glutamat werden moduliert. Das Insulin als potentiell exzitatorisch wirksames Hormon wird dadurch konstant tief gehalten. Es wird hypothetisiert, dass sich durch die ketogene Diät auch eine hemmende Wirkung auf die Epileptogenese erzielen lässt[27), 49].

Therapie der Wahl ist die KD beim Glukose Transporter Defekt (GLUT1-Defekt), da der Glucosetransport durch die Blut-Hirnschranke und in die Zelle umgangen wird, bei gestörter Glykolyse (Phosphofruktokinase-Mangel) und beim Pyruvatdehydrogenase-Mangel und beim Komplex-I-Defekt. Ansonsten ist die KD bei einer Anzahl therapierefraktärer Epilepsien[29] indiziert: So gibt es Studien zum Thema KD bei BNS-Epilepsie[28], bei Lennox-Gastaut-Syndrom[30], Dravet-Syndrom[31], Doose-Syndrom[32], hypoxisch-ischaemischer Enzephalopathie[33], bei corticalen Dysgenesien[34], tuberöser Hirnsklerose[35], Status epilepticus[36], FIRES[37] und Autismus[38].

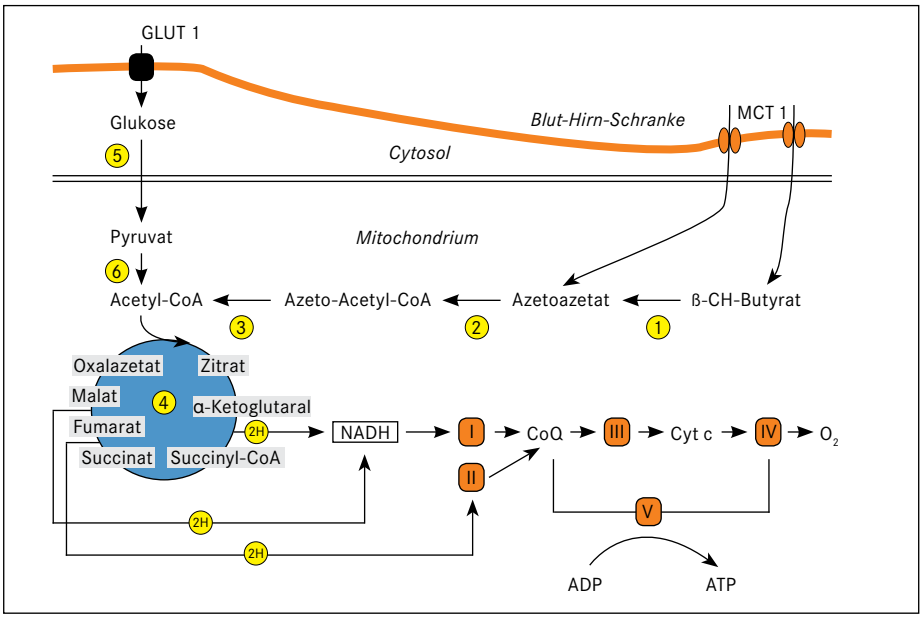


Abbildung 6: Ketogene Diät: Therapie der Wahl bei GLUT-1-Defekt (GLUT 1), Glykolysedefekten (5), Pyruvatdehydrogenasemangel (6) und bei Komplex-I-Defekt (I) (aus Baumeister, 2004)

Der Nervus-vagus-Stimulator *(Abb. 5)*

Erstmals wurde der Nervus-vagus-Stimulator (VNS) 1988 von Perny eingesetzt. Heutzutage gehört der VNS zu den gut untersuchten Behandlungen nicht-medikamentöser Art beim epileptischen Erwachsenen und in etwas geringerem Ausmasse auch beim epileptischen Kind. Indikation ist primär die therapierefraktäre Epilepsie.

Der antikonvulsive Effekt des VNS basiert auf der Initialidee der Desynchronisation von elektrozerebraler Aktivität. Spezifische Effekte des VNS ist der akut abortive Effekt auf einen ablaufenden Anfall, die akut prophylaktische Wirkung auf die Anfallsinduktion und eine chronische Prophylaxe auf die Anzahl Anfälle; im Mausmodell konnte diesbezüglich eine Verminderung der Epileptogenese nachgewiesen werden[39].

Wenn der VNS wirksam ist, kann er zu einer Lebensqualitätsverbesserung, zu einer Verbesserung der Aufmerksamkeit, weder zu einer kognitiven Verbesserung, noch zu einer Verschlechterung[40], aber zu einer Verbesserung der Wachheit bei Kindern bis zu 70% führen[41].

Eine Anfallsreduktion von über 50% konnte bei 44.7% aller Kinder beobachtet werden, bei denen ein VNS implantiert worden ist[42], wobei diese Zahlen in der Literatur stark variieren (37–75%).

Eine spezielle Indikation stellt das Lennox-Gastaut-Syndrom dar[43, 44]. Am wenigsten Wirksamkeit zeigt der VNS bei Epilepsien mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, am besten eignet er sich für tonische oder atonische Anfälle[44].

Die Epilepsiechirurgie

Ungefähr 15–20% aller kindlichen Epilepsien sind pharmakoresistent, wovon die Hälfte valable Kandidaten zur Epilepsiechirurgie darstellen.

Die epilepsiechirurgische Behandlung (Resektion oder Diskonnektion des epileptogenen Areals) kommt dann zum Tragen, wenn entweder eine pharmakoresistente Situation vorliegt, nicht akzeptable Auswirkungen der Anfälle auf die Kognition, das Verhalten oder die Lebensqualität nachweisbar sind, eine örtlich umschriebene epileptogene Zone und ein niedriges Risiko der postoperativen Morbidität bestehen.

Die genaue Lokalisation des epileptogenen Fokus bedarf einer genauen prächirurgischen Evaluation. Da die Epilepsiechirurgie potentiell eine kurative Intervention darstellt, sollte möglichst früh eine solche Evaluation diskutiert werden, wenn es sich um ein umschriebenes epileptogenes Areal handelt. Zudem sind auch palliative epilepsiechirurgische Massnahmen in speziellen Situationen zu diskutieren wie eine Hemisphärektomie oder eine Hemisphärotomie (z. B. bei Rasmussen Encephalitis, bei Hemimegalencephalie), eine Korpuskallosotomie (z. B. bei therapierefraktären Sturzanfällen) und eine multiple subpiale Transsektion (wenn die Exzision eines epileptogenen Herdes zu risikoreich ist)[45].

Neue, potentiell interessante Medikamente in der Kinderepileptologie

Neuere Medikamente nebst den oben besprochenen (Rufinamid, Stiripentol und Felbamat) sind Brivaracetam und Lacosamid, bei Kindern noch nicht zugelassen. Zudem stellt Perampanel als AMPA-Rezeptorblocker ein interessantes Produkt dar, welches nur einmal täglich verabreicht werden muss. Retigabine kann eventuell bei Kaliumkanalerkrankungen von Interesse sein (autoimmune Enzephalitiden) und Bumetamide, ein Schleifendiuretikum mit antiepileptischer Wirkung auf exzitatorische GABA-Rezeptoren, eine Erweiterung der antiepileptischen Therapie im Neugeborenenalter.

Zusammenfassung

In der antiepileptischen Therapie im Kindesalter müssen pharmakodynamische und -kinetische Eigenheiten beachtet werden, die sich von der Behandlung Erwachsener unterscheiden. Negative Auswirkungen von Anfällen oder einer starken Entladungsaktivität auf die Entwicklung und die Kognition des Kindes müssen immer mit potentiell schädlichen Nebenwirkungen von Antiepileptika abgewogen werden. Prinzipiell sollte natürlich wie beim Erwachsenen auch beim Kind eine Monotherapie angestrebt werden; bei Epilepsiesyndromen haben sich aber oft Kombinationen an Medikamenten als erfolgreich erwiesen. Die ketogene Diät und der VNS stellen vielschichtig wirksame Alternativen zur medikamentösen Therapie dar. Es ist von grosser Bedeutung, epilepsiechirurgische Optionen bei therapierefraktärer Situation früh in Betracht zu ziehen.

Danksagung

Ich möchte mich für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Änderungsvorschläge bei Dr. Christian Korff, Leiter der Abteilung Neuropädiatrie im Kinderspital Genf, bedanken.

Referenzen

1) Siemes H, Überblick über Wirksamkeit, Interaktionen und Nebenwirkungen der Antiepileptika, aus Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen, Huber Verlag, 2009.
2) Temkin NR., Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta- analysis of controlled trials. Epilepsia. 2001; 42 (4): 515–24.
3) Willmore LJ, Antiepileptic drugs and neuroprotection: current status and future roles. Epilepsy Behav. 2005; 7 Suppl 3: S25–8.
4) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy, N Engl J Med. 2000; 342 (5): 314–9.
5) Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, et al. A first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? J Pediatr. 1997; 131 (6): 821–4.
6) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al, Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia. 2010; 51 (4): 676–85.
7) Wirrell E. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. Epilepsia. 2013; 54 Suppl 2: 19–22.
8) Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et al ; N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology. 2006; 66 (11): 1654–60.
9) Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al., A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. Health Technol Assess. 2007; 11 (37): 1–134.
10) Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, et al., KOMET Study Group. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84 (10): 1138–47.
11) Nicolson A, Lewis SA, Smith DF. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. Neurology. 2004; 63 (3): 568–70.
12) Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et al., Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99 (23): 15089–94.
13) Ben-Ari Y. Seizures beget seizures: the quest for GABA as a key player. Crit Rev Neurobiol. 2006; 18 (1–2): 135–44.
14) Zschocke J und Hoffmann GF, Vademecum Metabolicum, Schattauer Verlag, 2012.
15) Genton P, Dravet C, Delgado E, Bureau M, Epileptic Syndromes in Infancy, childhood and adolescence. John Libbey, 2012.
16) Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al., The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2004; 364 (9447): 1773–8.
17) Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al., United Kingdom Infantile Spasms Study. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. Lancet Neurol. 2005; (11): 712–7.
18) Lux AL. Latest American and European updates on infantile spasms. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013; 13 (3): 334.

19) Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al., Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. Epilepsia. 2011; 52 (3): 619–26.
20) Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al., Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. Adv Neurol. 2005; 95: 71–102.
21) Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, et al. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? Brain Dev. 2009; 31 (5): 394–400.
22) Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. Lancet. 2000; 356 (9242): 1638–42.
23) Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. Epilepsia. 2011; 52 Suppl 2: 72–5.
24) Glauser TA, Sankar R; Co-chairs of the Leadership in Epilepsy, Advocacy, and Development Faculty. Core elements of epilepsy diagnosis and management: expert consensus from the Leadership in Epilepsy, Advocacy, and Development (LEAD) faculty. Curr Med Res Opin. 2008; 24 (12): 3463–77.
25) Baumeister FAM, Ketogene Diät, Schattauer Verlag, 2012.
26) Guelpa G, Marie A, La lutte contre l'épilepsie par désintoxication et par la rééductaion alimentaire. Revue de Thérapie Médico Chirurgicale 1011: 78–13.
27) Minlebaev M, Khazipov R., Antiepileptic effects of endogenous beta-hydroxybutyrate in suckling infant rats, Epilepsy Res. 2011; 95 (1–2): 100–9.
28) Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, et al., When do seizures usually improve with the ketogenic diet? Epilepsia. 2008; 49 (2): 329–33.
29) Cross JH, New research with diets and epilepsy. J Child Neurol. 2013; 28 (8): 970–4.
30) Vining EP, tonic and atonic seizures: medical therapy and ketogenic diet, Epilepsia. 2009; 50 Suppl 8: 21–4.
31) Nabbout R, Copioli C, Chipaux M, et al., Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. Epilepsia. 2011; 52 (7): e54–7.
32) Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al., reatment and Long-Term Prognosis of Myoclonic-Astatic Epilepsy of Early Childhood Neuropediatrics 2002; 33 (3): 122–132.
33) Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, et al., Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? Epilepsia. 2012; 53 (3): e55–9.
34) Jung da E, Kang HC, Kim HD. Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. Pediatrics. 2008; 122 (2): e330–3.
35) Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, et al., Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. Epilepsia. 2005; 46 (10): 1684–6., 2005.
36) Nam SH, Lee BL, Lee CG, et al., The role of ketogenic diet in the treatment of refractory status epilepticus. Epilepsia. 2011 Nov; 52 (11): e181–4.
37) Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al., Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). Epilepsia. 2010; 51 (10): 2033–7.
38) Villeneuve N, Pinton F, Bahi-Buisson N, et al., The ketogenic diet improves recently worsened focal epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2009; 51 (4): 276–81.
39) Aalbers M, Vles J, Klinkenberg S, et al., Animal models for vagus nerve stimulation in epilepsy Exp Neurol. 2011; 230 (2): 167–75.
40. Dodrill CB, Morris GL. Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. Epilepsy Behav. 2001; 2 (1): 46–53.
41) Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al., Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? Epilepsia. 2007; 48 (1): 77–81.
42) Helmers SL, Wheless JW, Frost M, et al., Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. J Child Neurol. 2001; 16 (11): 843–8.
43) Parker AP, Polkey CE, Binnie CDet al., Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. Pediatrics. 1999; 103 (4 Pt 1): 778–82.
44) Rossignol E, Lortie A, Thomas T, et al., Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. Seizure. 2009; 18 (1): 34–7.
45) Jadhav T, Cross JH. Surgical approaches to treating epilepsy in children. Curr Treat Options Neurol. 2012; 14 (6): 620–9.
46) Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005; 46 (4): 470–2.
47) Giblin KA, Blumenfeld H. Is epilepsy a preventable disorder? New evidence from animal models. Neuroscientist. 2010; 16 (3): 253–75.
48) Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Childhood Absence Epilepsy Study Team Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. Epilepsia. 2013; 54 (1): 141–55.
49) Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE, Thio LL. How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms J Child Neurol. 2013; 28 (8): 1027–33.
50) Amstutz U, Ross CJD, Castro-Pastrana LI et al, HLA-A*31:01 and HLA-B* 15:02 as Genetic Markers for Carbamazepine Hypersenitivity in Children, Clinical Pharmacology & Therapeutics 2013; 94 (1): 142–148.

Korrespondenzadresse
Dr. Alexandre N. Datta
Spezialarzt, stellvertretender Abteilungsleiter Neuro- und Entwicklungspädiatrie, neurol. Leiter Schlaflabor
Spezialsprechstunde für Epilepsie
Universitätskinderspital beider Basel (UKBB)
Spitalstrasse 33
CH-4031 Basel
alexandre.datta@ukbb.ch

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.