

Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Mitteilungen

**Vorstand:**

Martha Feucht
(1. Vorsitzende)

Christoph Baumgartner
(2. Vorsitzender)

Bruno Mamoli
(3. Vorsitzender)

Eugen Trinka
(1. Sekretär)

Barbara Plecko
(2. Sekretärin)

Martin Graf
(Kassier)

Sekretariat der Gesellschaft:

p.A. Univ.-Klinik für Neurologie
Währinger Gürtel 18–20

A-1090 Wien

Sekretärin:

Frau Ch. Adler

Tel.: 01/40 400–37 28

Fax: 01/40 400–31 41

E-Mail:

oe.sektion-ILAE@meduniwien.ac.at

Redaktion:

M. Graf

Abteilung für Neurologie

SMZ-Ost – Donauspital

A-1220 Wien

Langobardenstraße 122

E-Mail: mcgraf@aon.at

E. Trinka

Univ.-Klinik f. Neurologie

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

Homepage:

www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE

Verlag:

Krause & Pachernegg GmbH,

A-3003 Gablitz,

Mozartgasse 10

Druck: Floramedia Austria,

Missindorfstraße 21,

A-1140 Wien

Haberlandt E, Feucht M

Behandlung des LGS im Kindesalter

Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga
gegen Epilepsie 2009; 9 (Sonderheft 1), 10-15

Homepage:

www.kup.at/ilae

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Behandlung des LGS im Kindesalter

E. Haberlandt¹, M. Feucht²

¹Univ.-Klinik für Pädiatrie IV, Innsbruck,

²Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien

„One who is confronted with the task of controlling seizures in a person with epilepsy grasps at any straw“

William G. Lennox, M.D., July 12, 1928

Einleitung

Aufgrund der Kombination unterschiedlicher, großteils schwer behandelbarer Anfallstypen und kontinuierlicher interiktaler EEG-Veränderungen bis hin zum bioelektrischen Status epilepticus im Schlaf (CSWS/ESES) gehört das Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) zu den am schwersten behandelbaren Epilepsiesyndromen überhaupt. Zudem entwickelt sich medikamentöse Therapieresistenz entweder früh im Laufe der Erkrankung oder liegt bereits von Beginn an vor.

Eine dem derzeit aktuellen Behandlungsstandard der Epilepsien entsprechende antikonvulsive Dauerprophylaxe mit einer Substanz (Monotherapie), die alle Anfallstypen gleich gut behandelt, ist in der Regel nicht möglich. Manche Antiepileptika (AE), die einen Anfallstyp kontrollieren, wirken bei anderen Anfallstypen nicht bzw. können diese sogar aggravieren (z. B. kontrollieren Phenytoin und Carbamazepin generalisierte tonische und tonisch-klonische Anfälle, aggravieren aber u. U. atypische Absenzen und myoklonische Anfälle).

Kombinationstherapien von zwei, oft mehr AE sind somit die Regel, jedoch mit dem Risiko unerwünschter – vor allem kognitiver – Wirkungen verbunden. Wünschenswert wären AE mit multiplen Wirkmechanismen und damit breitem Wirkspektrum bei geringem Interaktionspotenzial. Zusätzlich sollten kognitive und affektive Nebenwirkungen gering sein.

Angesichts fehlender Daten aus prospektiven kontrollierten Studien, international akzeptierter Behandlungsrichtlinien und fehlender Zulassung mancher Medikamente (z. B. Felbamat) in allen Ländern ist die klinische Praxis generell durch stark differierende therapeutische Empfehlungen gekennzeichnet.

In der Behandlung des LGS zum Einsatz kommende Substanzen

Daten aus randomisierten kontrollierten Studien

Diese existieren lediglich für Thyreotropin Releasing Hormone (TRH), Cinromid, Lamotrigin, Topiramamat, Felbamat und Rufinamid.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Edda Haberlandt, Universitätsklinik für Pädiatrie IV, Neonatologie, Neuropädiatrie und angeborene Stoffwechselstörungen, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: edda.haberlandt@uki.at

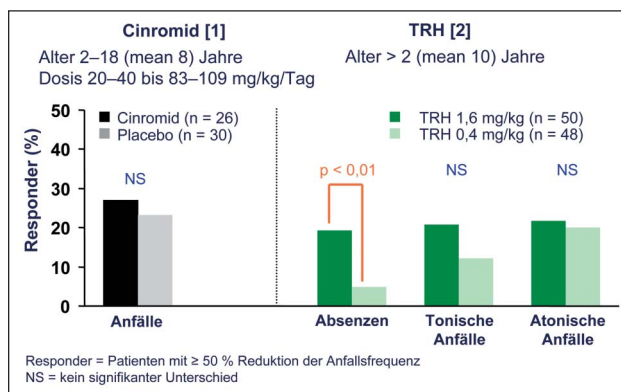


Abbildung 1: Cinromid und TRH: Ergebnisse kontrollierter Studien. Mod. nach [1, 2].

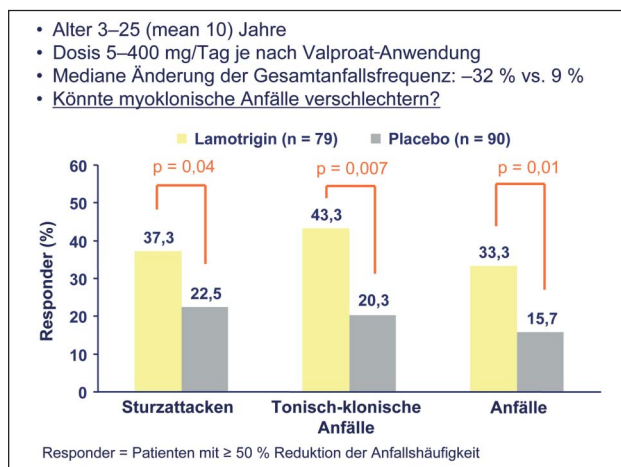


Abbildung 2: Lamotrigin: Ergebnisse kontrollierter Studien. Mod. nach [3].

Von den genannten Medikamenten sind Cinromid (The Group for the Evaluation of Cinromide in the Lennox-Gastaut syndrome, 1989 [1]: kein signifikanter Unterschied zwischen der Substanz und Placebo nachgewiesen) und TRH ([2]: signifikant bessere Wirksamkeit der hohen Dosierung von 1,6 mg gegenüber 0,4 mg bei atypischen Absenzen) nicht zugelassen (Abb. 1).

Lamotrigin (LTG) zeigte signifikante Wirkung bei Sturzattacken, jedoch nicht bei atypischen Absenzen [3] (Abb. 2). Limitierend ist auch die Notwendigkeit der langsamen Eindosierung [4].

Topiramamat (TPM) reduzierte in einer kontrollierten Studie signifikant die Frequenz von Sturzattacken, die Wirkung auf tonisch-klonische Grand-mal-Anfälle und atypische Absenzen wurde jedoch nicht gesondert untersucht [5, 6]. Zudem führt Topiramamat bei einer Reihe von

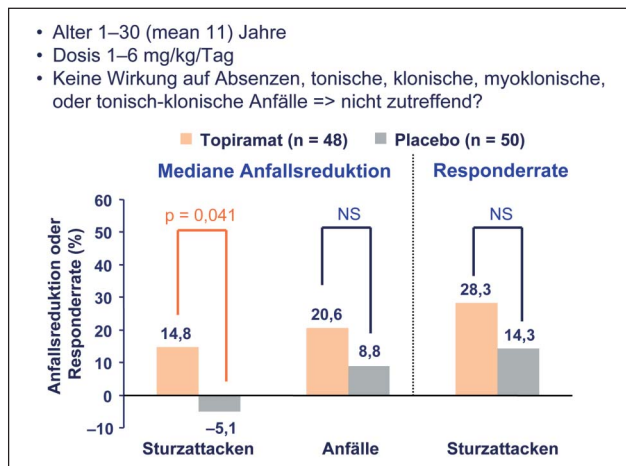


Abbildung 3: Topiramat: Ergebnisse kontrollierter Studien. Mod. nach [5].

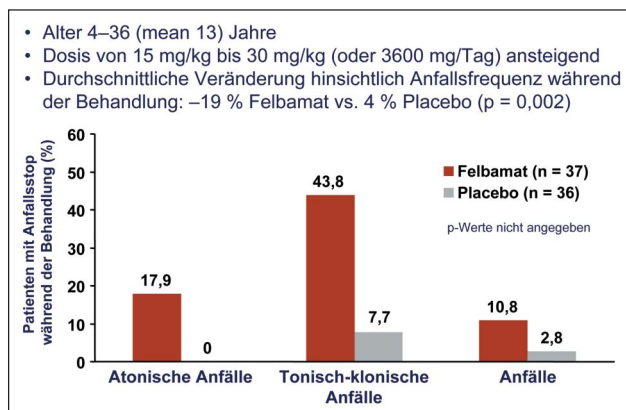


Abbildung 4: Felbamat: Ergebnisse kontrollierter Studien. Mod. nach [8].

Patienten zu nicht tolerierbaren kognitiven Nebenwirkungen [7] (Abb. 3).

Felbamate (FBM) reduzierte Häufigkeit und Schweregrad von Sturzattacken und Grand-mal-Anfällen [8, 9] und führt bei manchen Patienten zu einer Verbesserung des Verhaltens [10]. Die Wirkung bei atypischen Absenzen wurde allerdings nicht untersucht. Felbamate ist zudem mit schweren Nebenwirkungen (aplastische Anämie, Leberschaden) assoziiert und sollte daher nur bei Versagen anderer AE und unter strenger Beachtung entsprechender Auflagen (engmaschige Kontrollen der Transaminasen und Blutzellwerte; limitierte Therapiedauer ≤ 2 Monate bei unklarem Ansprechen) zum Einsatz kommen [11] (Abb. 4).

Evidenz aus unkontrollierten Daten

Valproat (VPA) reduzierte bei 25–30 % der Patienten mit LGS die Anfälle um ≥ 50 %. Die Anfallsreduktion betraf atypische Absenzen und myoklonische Anfälle, weniger bzw. nicht tonisch-klonische Anfälle, Sturzattacken und tonische Anfälle. Zudem scheint die Wirksamkeit bei Patienten mit kryptogenem LGS größer zu sein als bei jenen mit symptomatischem LGS [12–16].

Einschränkend sind außerdem das Interaktionspotenzial und die potenzielle Hepatotoxizität (Depacon US PI. Abbott, Jänner 2006).

Benzodiazepine (Clonazepam, Nitrazepam, Clobazam) werden vielfach, meist in Kombination mit VPA, verwendet, wobei Clobazam die beste Verträglichkeit aufzuweisen scheint. Eine ≥ 50%ige Anfallsreduktion wurde bei 46–70 % der Patienten beschrieben [14–20]. Limitierend sind auch hier das Nebenwirkungsspektrum und die mögliche Toleranzentwicklung [21–23].

Vigabatrin (VGB) wurde lediglich in einigen wenigen offenen Studien untersucht [16, 24–29]: eine ≥ 50%ige Anfallsreduktion wurde im Mittel bei 40 % (0–85 %) der Patienten gefunden, keine Verbesserung bzw. Aggravierung bei 0–100 %. Aggravierungen betrafen vor allem myoklonische Anfälle und atypische Absenzen. Limitierend ist das Risiko irreversibler Gesichtsfelddefekte.

An Kombinationstherapien sind die Gabe von hochdosierter Valproinsäure mit niedrig dosiertem Lamotrigin, Valproat plus Carbamazepin (besser: Oxcarbazepin) sowie die Gabe von Valproat plus Ethosuximid mit unterschiedlichem, meist bescheidenem Effekt beschrieben.

Die Gabe von Kortikosteroiden wird uneinheitlich bzw. kontrovers beurteilt: Während Inanaga et al. eine Anfallsreduktion durch Low-dose- und High-dose-ACTH nachweisen konnten [2], war in weiteren Studien der Erfolg einer ACTH-Behandlung nicht von lang andauerndem Effekt [13, 30]. Eine Untersuchung der Cochrane Database Syst Rev aus dem Jahre 2007 konnte keine Evidenz für die Effektivität und/oder Sicherheit von Kortikosteroiden in der Behandlung kindlicher Epilepsiesyndrome außer infantiler Spasmen (West-Syndrom) feststellen [31].

Unter den rezent zugelassenen AE bieten Levetiracetam und Zonisamid aufgrund des geringen Interaktionspotenzials eine gute Möglichkeit der Kombination.

Levetiracetam (LEV) erwies sich als Add-on-Therapie in offenen Studien mit geringen Fallzahlen (insgesamt 88 Patienten) vor allem bei generalisierten tonisch-klonischen und myoklonischen Anfällen als wirksam [32–38]. Tonische Anfälle waren hingegen resistent. Insgesamt zeigten 30–36 % der Patienten eine ≥ 50%ige Anfallsreduktion.

Die Möglichkeit des raschen Aufsättigens mit raschem Wirkungseintritt und die i.v.-Lösung von Levetiracetam ermöglichen auch die Behandlung von kritischen Situationen eines Lennox-Gastaut-Syndroms [39].

Limitierend ist in dieser Patientengruppe die mögliche (und vielfach auch auftretende) Aggravierung von Verhaltensstörungen, wie Unruhe und Aggressivität (Keppra US PI. UCB, März 2006).

Die LGS-Daten aus unkontrollierten japanischen Studien zeigten bei bis zu 50 % der Patienten eine ≥ 50%ige Anfallsreduktion für Zonisamid (ZNS), Aggravierungen wurden nicht beschrieben [40–43]. Limitierend sind die Zulassungsbestimmungen (ZNS ist derzeit – außer in Japan – im Kindesalter nicht zugelassen).

Tabelle 1: Medikamentöse Zulassung für Lennox-Gastaut-Syndrom

Zulassung für LGS		
Cinromid	Nein	RCT
TRH	Nein	RCT
Felbamat	Ja	RCT
Lamotrigin	Ja	RCT
Topiramamat	Ja	RCT
Rufinamid	Ja	RCT
Valproat	Ja	Open-label
Benzodiazepin	Ja	Open-label
Ethosuximid	Absenzen und myoklonische Anfälle	Open-label
Vigabatrin	Nein*	Open-label
Levetiracetam	Nein†	Open-label
Zonisamid	Ja (nur Japan/Korea)	Open-label

RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TRH: Thyreotropin Releasing Hormon (Analog).

* zugelassen für infantile Spasmen; † zugelassen für myoklonische Anfälle bei juveniler myoklonischer Epilepsie.

Tabelle 2: Behandlungsstrategien des Lennox-Gastaut-Syndroms durch führende epileptologische Zentren in den USA. Mod. nach [46].

Klinische Situation	Indiziert	Mit Vorbehalt indiziert
Initiale Monotherapie	Topiramamat Lamotrigin Valproat	Zonisamid
Zweite Monotherapie nach Versagen von Valproat	Topiramamat Lamotrigin	Zonisamid Levetiracetam Ketogene Diät Felbamat
Zweite Monotherapie nach Versagen von Topiramamat	Valproat Lamotrigin	Zonisamid Levetiracetam
Zweite Monotherapie nach Versagen von Lamotrigin	Topiramamat Valproat	Zonisamid Levetiracetam Ketogene Diät

Auf Basis einer placebokontrollierten Studie wurde Rufinamid 01/07 als Zusatztherapie bei LGS ab dem Alter von 4 Jahren in der Europäischen Union zugelassen, wobei eine signifikante Reduktion der Frequenz und des Schweregrades der mit LGS assoziierten Anfälle, insbesondere der Sturzanfälle zu verzeichnen war. Ebenfalls vorteilhaft war das Fehlen eines negativen Einflusses auf kognitive Fähigkeiten [44, 45] (Tab. 1).

Tabelle 3: Antiepileptika bei LGS – Methodik randomisierter kontrollierter Studien. Mod nach [49].

Studie	n	Alter (Jahre)	Vergleichssubstanz	Ausgangsphase	Länge der Therapie	n für Analyse
Anonymous 1989 [1]	73	3–18	Cinromid vs. Placebo	6 Wochen	18 Wochen	56
Anonymous 1993 [8]	73	4–36	Felbamat vs. Placebo	28 Tage	4 Tage Titration, 56 Tage stabile Dosis	71
Inanaga 1989 [2]	98/190 LGS	Ø 10	Niedrig- vs. Hochdosis TRH DN-1417	4 Wochen	8 Wochen	98
Motte 1997 [3]	179	3–25	Lamotrigin vs. Placebo	4 Wochen	16 Wochen	169
Sachdeo 1999 [5]	112	2–29	Topiramamat vs. Placebo	4 Wochen	11 Wochen	97
Glauser 2008 [44]	74	4–30	Rufinamid vs. Placebo	4 Wochen	2 Wochen Titration, 10 Wochen Behandlung	64

Behandlungsstrategien

In einer von Whelless durchgeführten Untersuchung aus dem Jahre 2005 wurden führende Leiter von epileptologischen Zentren in den USA nach ihren Behandlungsstrategien bei kindlichen Epilepsien befragt [46]. Es zeigte sich fast einheitlich, dass im Falle des LGS primär eine Behandlung mit VPA angestrebt wird. War VPA als First-Line-Therapie erfolglos angewendet worden, so wurde als 2. Behandlung TPM, knapp gefolgt von LTG, gewählt. Im Falle des erfolglosen First-Line-Behandlungsversuches mit TPM wurde auf VPA, knapp gefolgt von LTG, umgestellt. Im Falle einer First-Line-Behandlung mit LTG wurde auf TPM oder VPA umgestellt.

Prinzipiell wurde folgende Vorgehensweise angegeben: Nach 2 erfolgten Monotherapien entweder eine 3. Monotherapie oder Kombinationstherapie. Nach einer weiteren Kombinationstherapie erfolgt die epilepsiechirurgische Abklärung genauso häufig wie die Einführung einer ketogenen Diät. Interessanterweise wurde in keinem der befragten Zentren die Implantation eines Vagusnerv-Stimulators oder eine Kallosotomie in Betracht gezogen (Tab. 2).

Von den internationalen Fachgesellschaften werden verschiedene Behandlungsschemata empfohlen: Die AAN („American Academy of Neurology“) empfiehlt die Gabe von Topiramamat und Lamotrigin (Evidenzlevel A – [47]).

In England wird in den NICE-Guidelines („National Institute for Clinical Excellence“) die First-Line-Behandlung mit Lamotrigin, Valproat oder Topiramamat, die Second-Line-Behandlung bei Therapieversagen mit Clobazam, Clonazepam, Ethosuximid oder Levetiracetam empfohlen. Felbamat wird als mögliche Alternative bei Versagen der obgenannten Optionen in Betracht gezogen [48].

Allgemein gültige und akzeptierte Richtlinien konnten von den Gesellschaften bislang nicht gefunden werden (Tab. 3).

Eine Cochrane Database Review-Arbeit aus dem Jahr 2003 ergibt eine ernüchternden Conclusio: die optimale Behandlung für das LGS ist unklar, die Beweislage der Überlegenheit einer Strategie gegenüber einer anderen ist nicht gegeben. Lamotrigin, Topiramamat und Felbamat können hilfreich in der Zusatztherapie sein. Jeder Patient soll unter der Berücksichtigung eines möglichen Nutzens einer

Therapie gegenüber des NW-Risikos individuell behandelt werden [49].

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen

Diese sind die Vagusnerv-Stimulation (VNS), die ketogene Diät (KD) – auch in Kombination – [50] sowie die Kallosotomie [51].

Die VNS wird als palliative Maßnahme bei nachgewiesener Pharmakoresistenz und fehlender Möglichkeit eines kurativen epilepsiechirurgischen Eingriffs empfohlen [48]. Bis dato existieren keine kontrollierten Studien; Anfallsreduktion von $\geq 50\%$ wird [14, 52, 53] und kann nach 6–12 Monaten auf $\geq 75\text{--}90\%$ ansteigen [54].

Bei einem Kostenvergleich 6 Monate vor und nach OP konnte eine Kostenreduktion um € 2876,06 durch VNS-Implantation in 6 Monaten/Kind erzielt werden [55]. Ebenfalls wird von einem ausgesprochen positiven Einfluss auf die Kognition berichtet [52]. Insgesamt ist der Response bei jüngeren Kindern besser (< 12 a) [52, 56], die VNS-Anwendung empfiehlt sich damit so früh wie möglich.

Die KD erleben Eltern als Chance, nach erfolgloser Gabe wechselnder AE den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen [57], eine strikte Compliance ist allerdings Voraussetzung und – vor allem bei älteren Kindern – oft nicht langfristig zu erreichen. Eine Anfallsreduktion der atonischen und myoklonischen Anfälle um $\geq 50\%$ bei bis zu 100% der behandelten Kinder konnte nachgewiesen werden [50, 58].

In einer retrospektiven Studie zur Kombination von KD und VNS konnten Kossoff et al. eine Anfallsreduktion von über 50% bei mehr als 70% der untersuchten Kinder nachweisen. Der Effekt war bereits im ersten Behandlungsmonat ersichtlich [59].

Bei der Kallosotomie im Sinne einer palliativen Maßnahme wird bei schwer geistig behinderten Kindern das Corpus callosum vollständig, bei leicht geistig behinderten Kindern nur im vorderen Anteil durchtrennt [50]. Kontrollierte Studien existieren nicht, in retrospektiven Analysen konnte eine Anfallsreduktion der Sturzattacken um $> 80\%$ bei $50\text{--}100\%$ der behandelten Kinder nachgewiesen werden [14, 50, 60, 61].

Ein kleiner Prozentsatz mit zugrundeliegenden ZNS-Läsionen profitiert u. U. ausgezeichnet von epilepsiechirurgischen Eingriffen. Bei jeglichem Hinweis auf fokale Hinweise ist an eine frühzeitige Evaluation zu denken [62]. Eine Untersuchung von 9 LGS-Patienten aus dem Jahr 2007 konnte nachweisen, dass auch bei fortgeschrittenem Stadium postoperativ eine Engel Class I-Outcome erreicht werden kann [63]. Die Patienten mit LGS sollten frühzeitig diagnostisch auf epilepsiechirurgische Möglichkeiten evaluiert werden.

An begleitende Maßnahmen, wie das Tragen eines Sturzhelms, Frühförderung des Kindes und Psychotherapie der Familie, sollte frühzeitig gedacht werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend existieren keine „Breitband-AE“ mit Effizienz bei allen beim LGS auftretenden Anfallstypen. Keines der derzeit verfügbaren AE hat sich – auch mittel- und langfristig – als hoch effektiv erwiesen. Folglich werden vielfach Polytherapien eingesetzt, die das Nebenwirkungsrisiko massiv erhöhen. Zudem ist das Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen oftmals *per se* problematisch für diese Patientengruppe.

Die potenziell wirksamste Therapie des LGS ist somit derzeit unklar bzw. existieren keine allgemein/international akzeptierten Richtlinien. Empfohlen wird generell die medikamentöse Behandlung mit Valproat, Lamotrigin oder Topiramate, bei Versagen dieser Substanzen die Gabe von Felbamate. Für die Behandlung mit Kortison besteht keine Evidenz. Neue Optionen bestehen in der Behandlung mit Levetiracetam und Zonisamid.

Rufinamid ist seit 01/07 für die Zusatzbehandlung des LGS zugelassen und ist bei guter Verträglichkeit bei allen Anfallstypen effektiv, insbesondere bei Sturzattacken und fokalen Anfällen.

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen bestehen in der VNS, mittels welcher eine Anfallsreduktion von $\geq 50\%$ erzielt werden kann, nach 6–12 Monaten Stimulationsdauer kann diese sogar auf $\geq 75\text{--}90\%$ ansteigen. Zudem verbessert die VNS Kognition und Affektivität. Die frühzeitige Implantation eines VNS wird daher empfohlen.

Die ketogene Diät kann zu einer $\geq 50\%$ -Reduktion atonischer und myoklonischer Anfälle führen, es gibt Hinweise auf einen mit VNS synergistischen Effekt. Die Kallosotomie reduziert Sturzattacken um bis zu $\geq 80\%$.

Eine epilepsiechirurgische Evaluation ist frühzeitig durchzuführen, insbesondere bei Hinweisen auf eine fokale Ätiologie. Auch bei fortgeschrittenem Stadium eines LGS kann ein epilepsiechirurgischer Eingriff eine deutliche Verbesserung bewirken.

Literatur:

1. The Group for the Evaluation of cinromide in the Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1989; 30: 422–9.
2. Inanaga K, Kumashiro H, Fukuyama Y, Ohtahara S, Shirouzu M. Clinical study of oral administration of TRH analogs. *Epilepsia* 1989; 30: 438–45.
3. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with Lennox Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337: 1807–12.
4. Dulac O, Kaminska A. Use of lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes. *J Child Neurol* 1997; 12 (Suppl 1): S23–S28.
5. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1882–7.
6. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 1): S86–S90.

7. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate use in pediatric patients. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: S8–S12.
8. Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29–33.
9. Avanzini G, Canger R, Dalla Bernardina B, Vigevano F. Felbamate in therapy-resistant epilepsy: an Italian experience. Felbamate Italian study group. *Epilepsy Res* 1996; 25: 249–55.
10. Gay PE, Mecham GF, Coskey JS, et al. Behavioral effects of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *Psychol Rep* 1995; 77: 1208–10.
11. French J, Smith M, Faught E, Brown L. Practice advisory: The use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 1999; 52: 1540–5.
12. Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982; 23: 693–720.
13. Pisani F, Oteri G, Di Perri R. Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic aspects. *Riv Neurol* 1989; 59: 217–9.
14. Schmidt D, Bourgeois B. A risk-benefit assessment of therapies for Lennox-Gastaut syndrome. *Drug Saf* 2000; 22: 467–77.
15. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 426–41.
16. Glauser TA, Morita DA. e medicine 2006 (<http://www.emedicine.com/neuro/topic186.htm>)
17. Chamberlain MC. Nitrazepam for refractory infantile spasms and the Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 1996; 11: 31–4.
18. Munn R, Farrell K. Open study of clobazam in refractory epilepsy. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 465–9.
19. Jan MM, Shaabat AO. Clobazam for the treatment of intractable childhood epilepsy. *Saudi Med J* 2000; 21: 622–4.
20. Vassella F, Pavlincova E, Schneider HJ, et al. Treatment of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome with clonazepam (Rivotril). *Epilepsia* 1973; 14: 165–75.
21. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499–524.
22. Munn R, Farrell K. Open study of clobazam in refractory epilepsy. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 465–9.
23. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 5–17.
24. Feucht M, Brantner-Inthaler S. Gamma-vinyl-GABA (vigabatrin) in the therapy of Lennox-Gastaut syndrome: an open study. *Epilepsia* 1994; 35: 993–8.
25. Dulac O, Chiron C, Luna D, Cusmai R, Pajot N, Beaumont D, Mondragon S. Vigabatrin in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 1991; 6 (Suppl 2): S30–S37.
26. Livingston JH, Beaumont D, Arzimanoglou A, Aicardi J. Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27 (Suppl 1): 109S–112S.
27. Luna D, Dulac O, Pajot N, Beaumont D. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsies: a single-blind placebo-controlled study. *Epilepsia* 1989; 30: 430–7.
28. Appleton RE. The role of vigabatrin in the management of infantile epileptic syndromes. *Neurology* 1993; 43 (Suppl 5): S21–S23.
29. Shields WD, Sankar R. Vigabatrin. *Semin Pediatr Neurol* 1997; 4: 43–50.
30. Yamatogi Y, Ohtsuka Y, Ishida T, Ichiba N, Ishida S, Miyake S, Oka E, Ohtahara S. Treatment of the Lennox Syndrome with ACTH: A Clinical and Electroencephalographic Study. *Brain Dev* 1979; 1: 267–76.
31. Gayatri NA, Ferrie CD, Cross H. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007; (1): CD005222.
32. de los Reyes EC, Sharp GB, Williams JP, Hale SE. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 254–6.
33. Koszer S, Silverman D. Adjunctive therapy with levetiracetam in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 7): 123.
34. Lagae L, Buyse G, Deconinck A, Ceulemans B. Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7: 123–8.
35. Barron TF, Faircloth VC, Yuncker LA, et al. Levetiracetam adjunct therapy for refractory pediatric generalized epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 7): 53 (Abs. 1.165).
36. Ryzhkov BN, et al. Levetiracetam treatment in rare epileptic syndromes of early childhood: a case series. Abstractband, 7th European Congress on Epileptology, 2–5th July 2006, Helsinki.
37. Garcia Penas JJ, et al. Efficacy of Levetiracetam as add-on therapy in 125 children with epilepsy. 6th European Paediatric Neurology Society Congress (EPNS), Göteborg, Sweden, 14.–17. September 2005.
38. Bojinova V, et al. Effectiveness and safety of Levetiracetam in treatment of therapeutically resistant epilepsies in childhood. *EFNS Eur J Neurol* 2006; 13 (Suppl 2): 42–168.
39. French J, Arrigo C. Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. *Epilepsia* 2005; 46: 324–6.
40. Ohtahara S. Zonisamide in the management of epilepsy – Japanese experience. *Epilepsy Res* 2006; 68 (Suppl 2): S25–S33.
41. Yagi K, Seino M. Methodological requirements for clinical trials in refractory epilepsies – our experience with zonisamide. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16: 79–85.
42. Santos CC, Brotherton T. Use of zonisamide in pediatric patients. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 12–4.
43. Paneva G, Jovic N. Presentation at 5th ECE (http://www.epilepsycongress.org/abs_text.asp?Cod_rel=2336).
44. Glauser TA, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Neurology. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 71: 1950–8.
45. Arroyo S. Rufinamide. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 155–62.
46. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 2005; 20 (Suppl 1): S1–S56.
47. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ Jr, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE Jr, Sachdeo RC, Beydoun A, Glauser TA; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261–73.
48. Mayor S. NICE guidance on epilepsy recommends specialist diagnosis. *BMJ* 2004; 329: 995.
49. Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut-Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003277.
50. Wheless JW. Nonpharmacologic Treatment of the catastrophic epilepsies in childhood. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 5): 17–22.
51. Palmieri A, Andermann F, Aicardi J, Dulac O, Chaves F, Ponsot G, Pinard JM, Goutieres F, Livingston J, Tampieri D, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991; 41: 1656–62.
52. Frost M, Gates J, Helmers SL, Wheless JW, Levisohn P, Tardo C, Conry JA. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizure associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 1148–52.
53. You SJ, Kang HC, Kim HD, Ko TS, Kim DS, Hwang YS, Kim DS, Lee JK, Park SK. Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy: a Korean multicenter experience. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 442–5

54. Hosain S, Nikalov B, Harden C, Li M, Fraser R, Labar D. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 509–12
55. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Evers SM, Kessels AG, Renier WO. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 419–28.
56. Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizures* 2006; 15: 491–503.
57. Marsh EB, Freeman JM, Kossoff EH, Vining EP, Rubenstein JE, Pyzik PL, Hemingway C. The outcome of children with intractable seizures: a 3- to 6-year follow-up of 67 children who remained on the ketogenic diet less than one year. *Epilepsia* 2006; 47: 425–30.
58. Freeman JM, Vining EP. Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies of the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 946–9.
59. Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, Bergqvist AG, Buchhalter JR, Donner EJ, Nordli DR Jr, Wheless JW. Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? *Epilepsia* 2007; 48: 77–81.
60. Wong TT, Kwan SY, Chang KP, Hsiu-Mei W, Yang TF, Chen YS, Yi-Yen L. Corpus callosotomy in children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 999–1011.
61. Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Câmara RB, Seda L, Baldauf CM, Argenti M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA. Extended, one-staged callosal section for treatment of refractory LGS. *Epilepsia* 2006; 47: 371–4.
62. You SJ, Lee JK, Ko TS. Epilepsy surgery in a patient with LGS and cortical dysplasia. *Brain Dev* 2007; 29: 167–70.
63. Liu S, An N, Yang H, Yang M, Hou Z, Liu L, Liu Y. Pediatric intractable epilepsy syndromes. *Brain Dev* 2007; 29: 69–78.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)