

Psychomotorische Entwicklung nach neonataler Phenobarbitaltherapie, Relevanz der Phenobarbital-induzierten neuronalen Apoptose

Autoren:

Gerstner T, Demiraka S, Demiraka T, Schaible T, Göppel C, Sungaten I, Braus D, König S Monatschrift für Kinderheilkunde 2005;153:1174-1181

Referent: Prof. Dr. G. Kurlmann, Münster



gute experimentelle oder klinische Arbeit

Zusammenfassung: Der Nachweis einer Antiepileptika vermittelten massiven Apoptose im neonatalen Rattenhirn wirft die Frage auf, ob eine Behandlung der Neugeborenenanfälle mit Phenobarbital noch vertretbar ist. Nicht nur Phenobarbital, das bislang gebräuchlichste Antiepileptikum zur Behandlung von Neugeborenenanfällen, sondern auch Valproat, Phenytoin, Diazepam, Clonazepam und Vigabatrin lösen nach Einmalgabe eine gesteigerte Apoptose im neonatalen Hirn der Ratte aus. Das Hemisphärenvolumen der Tiere war zwischen 8 % (Phenobarbital) und 15 % (VAL) reduziert. Es konnten für diese retrospektive Studie 28 Kinder im Alter von 8 bis 14 Jahren identifiziert werden, die als Neugeborenes eines der Antiepileptika – Phenobarbital, Carbamazepin, Diazepam, Midazolam, Chloralhydrat oder Phenytoin erhalten hatten. Die Dauer der Phenobarbitalbehandlung schwankte zwischen Einmaldosis und 18 Monaten mit unterschiedlichen Serumspiegeln (16-93 mg/l) und Phenobarbitaldosen zwischen 7.5 mg und 30 mg/l. 23 von 28 Kindern besuchten zum Untersuchungszeitpunkt eine Regelschule, 5 von 28 benötigten bei anderen zugrunde liegenden Erkrankungen eine spezielle Fördertherapie. Die Kinder wurden einbestellt und einer umfangreichen Nachuntersuchung mit folgender Testung unterzogen: Kaufman-ABC, Fertigkeitsskala-Münster-Heidelberg dem d2-Aufmerksamkeitstest und einer fMRT-Untersuchung. Als Vergleichsgruppe wurde eine Gruppe aus den besten Freundinnen der Probanden gebildet. In allen neuropsychologischen Tests ließ sich kein Unterschied zur Kontrollgruppe nachweisen. In fMRT kam es bei den Kontrollkindern zusätzlich zu einer Aktivierung des rechten mediofrontalen Gyri, die bei den mit Phenobarbital behandelten Kindern fehlte. Ansonsten ließen sich keine signifikanten Unterschiede zeigen.

Kommentar: Das Fehlen pathologischer Ergebnisse in der Phenobarbitalgruppe ehemals in der Neugeborenenperiode behandelter Kinder relativiert die Ergebnisse Phenobarbital induzierter Apoptose im Rattenhirn, zumindest übertragen auf das menschliche Hirn unter Phenobarbital. Eine mögliche Abnahme des Hemisphärenvolumens um 10 % wäre wohl nicht ohne klinische Folgen geblieben. Als Erklärung spekulieren die Autoren über eine unterschiedliche Apoptoserate Tier vs Mensch, effektivere Kompensationsmechanismen im menschlichen Hirn oder über eine Beschleunigung der üblicherweise nachweisbaren Apoptoserate durch Phenobarbital im Tiermodell. Die in der fMRT nachweisbaren Unterschiede lassen folgende Erklärungsmodelle zu: es kann sich durch die kleine Probandenzahl um ein statistisches Problem handeln; noch fehlende Ausreifung der betroffenen Hirnareale; es liegt wirklich eine Phenobarbitaleffekt vor, der aber klinisch keine Auswirkungen hat. Es handelt sich um eine sehr wichtige Studie gegen die Verunsicherung durch die tierexperimentellen Daten zur Antiepileptika vermittelten Apoptoseanregung im neonatalen Hirn der Ratte. Soweit mir bekannt ist, fehlt eine klinische Testung der Ratten unter Phenobarbital Behandlung; dies sollte nachgeholt werden. Diese Studie verleiht Sicherheit für die Fortführung der Behandlung neonataler epileptischer Anfälle mit Phenobarbital. Gute klinische Daten zu dieser Frage in Form guter Nachuntersuchungen lassen Zweifel an der Bedeutung der tierexperimentellen Daten zu dieser Fragestellung aufkommen. Weitere klinische Studien an größeren Kollektiven sind zwingend erforderlich.

