

Zur Behandlung von Spastik und Myoklonien bei einer neurodegenerativen Erkrankung des Kindesalters (NCL vom Typ Jansky-Bielschowsky)

– ein kasuistischer Beitrag

Dr. Rüdiger Lorenz, Bad Wildungen, Germany

Keywords: NCL, Jansky-Bielschowsky, Spastik, Myoklonus, THC, Dronabinol, Piracetam, Zonisamid

Ziel

Die Kasuistik eines Kindes, das an einer spätinfantilen neuronalen Ceroidlipofuscinose (NCL) (Jansky-Bielschowsky) leidet, soll die Möglichkeiten der Behandlung der schweren Spastik und der beeinträchtigenden Myoklonien im Rahmen dieser Erkrankung darstellen und darüber hinaus eine Diskussion über mögliche Indikationen zur Anwendung von (-)-Trans-delta 9-Tetrahydrocannabinol (THC) im Kindesalter in Gang setzen.

NCL

Die vier verschiedenen Hauptvarianten der NCL (Santavuori, Jansky-Bielschowsky, Spielmeier-Vogt, Kufs) sind charakterisiert durch Speicherung von Ceroid und Lipofuszin in Lysosomen sowohl von Neuronen und Astroglia als auch von Zellen der Muskulatur, der Schilddrüse, des Pankreas, der Haut, der Bindehaut und von Lymphozyten. Gemeinsam ist ihnen der autosomal-rezessive Erbgang, sie unterscheiden sich durch Gendefekt, gespeichertes Material, mikroskopischen Befund, Klinik und Erkrankungsbeginn.

Bei der spätinfantilen NCL liegt ein Defekt der Bildung der lysosomalen pepstatin-insensitiven Carboxypeptidase vor, gespeichert wird die mitochondriale ATP-Synthase subunit C, eine Komponente der inneren Mitochondrienmembran (1). Die Speicherung erfolgt lamellenförmig, gelegentlich in einer Fingerprintkonfiguration. Die Kernspintomographie des Gehirns zeigt eine generalisierte im Cerebellum betonte Atrophie. Im PET zeigt sich eine schnell fortschreitende Degeneration mit kortikalem und subkortikalem (Thalamus) Hypometabolismus (2). Klinisch kommt es zu epileptischen Anfällen, Myoklonien auch nicht epileptischer Genese überwiegend kortikalen Ursprungs (3), die in klonisch-tonischen

Anfällen kulminieren können (4), Visusverlust, Sprachverlust, Ataxie und Spastik. Der Tod tritt in der späteren Kindheit ein.

Kasuistik

Die erste Vorstellung des Jungen erfolgte nach einem ersten im Alter von 3 4/12 Jahren erlittenen Krampfanfall.

Die Eltern sind Cousin und Cousine. Der Vater erlitt einen Apoplex mit der Folge epileptischer Anfälle. Fünf ältere Geschwister, von denen drei einen anderen Vater haben, sind gesund, ebenso eine jetzt 2 9/12 Jahre alte Schwester. Bis auf eine Sprachentwicklungsverzögerung (es wurden im Alter von 2 6/12 Jahren nur einige Worte gesprochen) werden, allerdings nicht genau eruierbar, unauffällige Entwicklungsmeilensteine angegeben, ein Stillstand oder gar Rückschritte sind im dritten Lebensjahr anzunehmen. In der Zeit nach der Erstvorstellung kam es zu einer Entwicklungsregression, epileptischen Anfällen (im EEG fanden sich, als der Junge gut 5 Jahre alt war, eine generalisierte kontinuierliche Verlangsamung auf 1 bis 4 pro Sekunde und multifokal und selten auch generalisierte spikes sowie eine auch mit dunkler Brille nicht zu unterdrückende photoparoxysmale Reaktion bei einer Stimulation mit 1 bis 8 Hertz – Epilepsiezentrum Bethel, Dr. Boenigk), der Entwicklung einer Opticusatrophie mit Visusverlust, kernspintomographisch zu einer kortikalen und subkortikalen Substanzminderung. Die Muskelbiopsie ergab Anhalt für eine lysosomale Speicherung, so dass die Diagnose einer NCL vom Typ Jansky-Bielschowsky gestellt wurde (Kinderkrankenhaus Park Schönfeld Kassel, Privatdozent Dr. Tegtmeyer und Neuropädiatrie der Universität Göttingen, Professor Hanefeld).

Der Verlauf soll nicht im Einzelnen dargestellt werden, nur dass der Junge eine schwere, die Pflege belastende Tetraspastik entwickelte und immer wieder heftigste, über Stunden anhaltende, im Schlaf zunehmende, nicht schreckinduzierte, gelegentlich proximal, gelegentlich distal betonte, sowohl einseitig als auch beidseitig auftretende, gelegentlich weitausfahrende Myoklonien zeigt (er „arbeitet“, wie die Mutter sagte), wohingegen epileptische Anfälle eher selten auftreten und keinesfalls das therapeutische Problem darstellen. Das bettlägerige, blinde, nicht mehr sprechende und über eine PEG ernährte Kind wird überwiegend häuslich durch die Mutter versorgt, liebevoll, herzlich und in ungekünstelter Weise ehrlich.

Spastik und Myoklonien sind also die Zielsymptome der Behandlung.

Da die Gabe von Baclofen, allerdings nicht intrathekal verabreicht, in Kombination mit Tetrazepam keine befriedigende Lösung der Spastik zur Folge hatte, versuchte ich, diese Substanzen durch über die PEG gegebenes (-)-Trans-delta 9-THC zu ersetzen, in der Hoffnung, neben der antispastischen eine analgetische Wirkung und eine Verbesserung der Vigilanz zu erreichen. Es wurde eine Behandlung mit 0,07 mg/kg KG/d bzw. 2 mg/pro m² KO/d der Substanz (Rezeptur: ölige Dronabinoltropfen 2,5 %) verteilt auf eine morgendliche und eine abendliche Gabe begonnen. Gleichzeitig wurde die vorher durchgeführte Pethidinmedikation beendet. Bemerkbare Entzugssymptome traten nicht auf, der Zustand des Kindes besserte sich in wenigen Tagen erheblich. War vor der Behandlung das Windeln wegen der Adduktorenspannung für Kind und Mutter quälend gewesen, stellte die Mutter nun eine erhebliche Erleichterung in dieser Hinsicht fest. Der Junge wurde insgesamt lockerer und wacher, lachte, wenn er angesprochen wurde, und wandte den Kopf gezielter in Richtung der Mutter. Er war fröhlicher, wenn auch Affektschwankungen auftraten: „Der hat das Lachen noch im Gesicht gehabt, und da hat er schon das Weinen im Gesicht gehabt“. Diese Veränderungen aber blieben nicht ohne Auswirkungen auf die Interaktion: Die Mutter war manchmal trauriger als früher, weil ihr das Wissen um den unvermeidbaren Verlust ihres nun noch einmal lebendiger werdenden Kindes schwerer wurde.

Die Behandlung der Myoklonien erfolgt mit 335 mg/kg KG/d Piracetam in 3 Gaben und mit 7 mg/kg KG/d Zonisamid in 2 Gaben über die PEG. Um sicher zu sein, dass die Piracetam-Gabe wirklich hilfreich ist, beendete ich die Medikation probatorisch, musste sie aber wegen prompter Zunahme der Myoklonien bereits nach zwei Tagen erneut beginnen mit dem Ergebnis, dass nach einem weiteren Tag eine deutliche Abnahme der Myoklonien zu beobachten war. Auch Zonisamid bewies seine Wirksamkeit: Als das Medikament wegen Importschwierigkeiten kurzfristig nicht zur Verfügung stand, kam es nach gut zwei Tagen Medikamentenkarenz zu heftigsten Myoklonien, die, als die Medikation fortgeführt werden konnte, in weniger als drei Tagen abnahmen.

Als weitere neurotrope Medikamente erhält der Junge 1 mg/kg KG/d Clobazam in 3 Gaben und 0,2 mg/kg KG Melatonin abends. Primidon wird zur Zeit abgesetzt, um das Ausmaß von Medikamenteninteraktionen geringer werden zu lassen. Nicht gegeben werden Valproinsäure, das sich zu einem früheren Zeitpunkt auch im oberen Dosierungsbereich, wenn auch nicht in

Komedikation mit Piracetam, überrascherweise nicht als wirksam in der Behandlung der Myoklonien erwiesen hatte, und Clonazepam, da der Patient sehr verschleimt ist. Wie Valproinsäure war DOPA nur vorübergehend gegeben worden und hatte einen widersprüchlichen Befund gezeigt: Die Einführung der Substanz schien zwar eine Verminderung der Myoklonien zu bewirken, ein späteres Absetzen aber keine Verschlimmerung.

Diskussion

Das bei dem Kind eingesetzte Cannabinoid (-)-Trans-delta 9-THC ist ein Stereoisomeres des wichtigsten psychotropen Inhaltsstoffes von Cannabis sativa L. ssp. indica. Bei oraler Einnahme erfolgt die Resorption langsam und unvorhersehbar im Gastrointestinaltrakt. Dass die Resorption nicht über die Mundschleimhaut erfolgt und dass im Magen eine Zersetzung möglich erscheint, soll bei der Besonderheit der Medikation über eine PEG hervorgehoben werden. Es besteht ein first pass-Effekt. Cannabinoide sind lipophil und reichern sich bevorzugt in fettreichen Geweben an (5).

Die Wirkungen werden durch Cannabinoid-Rezeptoren vermittelt. Im ZNS ist der CB1-Rezeptor von Bedeutung, der sich an Neuronen in dem Cortex, dem limbischen System, dem Hypothalamus, dem Kleinhirn und den Basalganglien findet. (-)-Trans-delta 9-THC moduliert aber auch My- und Delta-Opioidrezeptoren (6). Diese Tatsache könnte den unkomplizierten Pethidinentzug bei dem Kind erklären. Cannabinoide interagieren mit verschiedenen Transmittersystemen: Acetylcholin, Serotonin, GABA (7), Glutamat (7), Dopamin (7, 8).

Die Tatsache, dass endogene Cannabinoide in den Basalganglien die GABAerge Transmission vermehren und die Glutamatfreisetzung hemmen (7) könnte im Zusammenhang mit Auswirkungen von Cannabinoiden auf die Motorik stehen. Cannabinoide vermindern nicht nur die Spastik, sondern begünstigen auch Myoklonien (9), ein Effekt, der bei dem beschriebenen Kind nicht deutlich in Erscheinung trat.

Ein endogenes Cannabinoidsystem ist nicht nur in motorischen Regelkreisen, sondern auch in solchen, die Schmerz, Appetit und Erbrechen betreffen, von Bedeutung.

Die psychotropen Wirkungen der Cannabinoide stehen im Zusammenhang mit Einflüssen auf dopaminerge Projektionen des mittleren Vorderhirnbündels (Belohnungssystem!) (6). Der Einfluss von Cannabis auf Dopaminrezeptoren wird auch in einer SPECT-Studie an

schizophrenen Patienten deutlich (8). Bei einem Jungen mit einer unklaren neurodegenerativen Erkrankung, den ich ebenfalls mit (-)-Trans-delta 9-THC (ebenfalls in einer Dosierung von 0,07 mg/kg KG/d) behandle, ist ein Rückgang autistischen Verhaltens zu beobachten: „Er macht nicht wie früher mit dem Beißen weiter, wenn er angepackt wird“.

Neben dem Einfluss auf Transmittersysteme tragen zu den Cannabiswirkungen vermutlich auch Veränderung der cerebralen Durchblutung bei: So vermehrt THC die Durchblutung des limbischen Systems (psychotrope Effekte) und vermindert die des temporalen Neocortex (Beeinträchtigung der Kognition) (10).

Widersprüchlich sind die Befunde hinsichtlich der Wirkungen von Cannabis auf epileptische Anfälle bei bestehender Epilepsie (11, 12, 13). Eine eigene Beobachtung: Ein 12-jähriges Mädchen, das im Rahmen einer perinatalen fetomaternalen Transfusion eine schwere Anämie erlitt und residual eine schwere Spastik und versive Anfälle mit horizontalem Nystagmus aufweist, wird ebenfalls mit 0,07 mg/kg KG/d (-)-Trans-delta 9-THC behandelt. Die Mutter berichtet nicht nur davon, dass ihr Kind nach Einleitung dieser Behandlung „locker, weicher, total fröhlich und offen für alles“ geworden sei, sondern auch deutlich weniger Anfälle habe als unter der vorher durchgeführten Valproinsäure-Monotherapie. Mittelalterliche arabische Schriften erwähnen Cannabis als Medikament gegen Epilepsie (zitiert in 13). THC hat im Tierversuch einen antikonvulsiven Effekt bei manchen Partialepilepsien und generalisierten konvulsiven Epilepsien, einen prokonvulsiven bei anderen Partialepilepsien und bei Absencen (10). Im EEG bewirkt Cannabis, solange noch keine Intoxikation besteht, eine Desynchronisierung (14); bei einem Patienten mit einer „zentrenzephalen Epilepsie“ bewirkte Cannabidiol eine Zunahme der spike wave Aktivität (15).

(-)-Trans-delta 9-THC hat eine neuroprotektive Wirkung: Bei Ratten, denen Ouabain intracerebral injiziert wurde, reduzierte es das zytotoxische Ödem und die neuronale Schädigung (16). Sowohl (-)-Trans-delta 9-THC als auch Cannabidiol vermögen bei der Ratte die NMDA-, AMPA- und Kainat-Rezeptor vermittelte Neurotoxizität zu erniedrigen. Cannabinoide wirken als potente Antioxidanzien in Neuronenkulturen (17).

Über CB-2 Rezeptoren, die sich auf Immunzellen befinden, werden immunmodulatorische Effekte vermittelt. THC vermag die Produktion oder die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine zu vermehren aber auch die Antikörperbildung zu vermindern (18). Da epileptische Anfälle Einflüsse auf die Zytokinsekretion haben und die Zytokinsekretion Einflüsse auf

epileptische Anfälle hat (19, 20), ist die prokonvulsive und antikonvulsive Wirkung von THC möglicherweise auch unter diesen Gesichtspunkten zu betrachten.

Erfahrungen über angemessene Dosierungen von (-)-Trans-delta 9-THC im Kindesalter sind notwendig. Dosierungsempfehlungen bestehen lediglich für die Indikation des Erbrechens bei zytostatischer Therapie. Sie sind deutlich höher als die von mir gewählten. Aber auch im Erwachsenenalter sind die empfohlenen antispastischen Dosierungen wesentlich geringer als die antiemetischen.

Eine Vielzahl von Medikamenten ist bei der Behandlung der Myoklonien im Rahmen von progressiven Myoklonusepilepsien wirksam (4). Die Auswahl aber erfordert eine klare pathophysiologische und syndromale Klassifikation. So ist zum Beispiel Piracetam bei kortikalem, nicht aber bei subkortikalem Myoklonus wirksam (21), so ist zum Beispiel Lamotrigin bei Kindern mit NCL hilfreich, führt aber zu Verschlimmerung bei Kindern mit schwerer myoklonischer Epilepsie (4). Möglicherweise aber ist die (Un)wirksamkeit einzelner Substanzen nicht vorherzusagen, wie die Tatsache zeigt, dass bei dem in der Kasuistik vorgestellten Kind Valproinsäure nicht wirksam war.

Hoch dosiertes (mehr als 300 mg/kg KG/d) Piracetam erwies sich bei der Behandlung der Myoklonien des Kindes als wirksam. Der Wirkmechanismus ist unklar und nicht durch die strukturelle Ähnlichkeit der Substanz mit GABA zu erklären. Diskutiert werden Einflüsse auf die cholinerge Transmission und eine vermehrte Dopaminfreisetzung (22) und eine Reduktion extrazellulärer Glutamatkonzentrationen (23). Die Beobachtung der Wirksamkeit bei kortikalen und der Unwirksamkeit bei subkortikalen Myoklonien könnte damit zu erklären sein, dass die höchsten Konzentrationen von Piracetam im Kortex und die niedrigsten im Hirnstamm gefunden werden (21). Das Ergebnis des in der Kasuistik geschilderten Auslassversuches und der Reexposition steht im Einklang mit der Literatur (24). Es ist zu diskutieren, dass Valproinsäure eine bessere Wirkung hätte entfalten können, wenn es in Kombination mit Piracetam gegeben worden wäre (25).

Ebenfalls durch Entzug und durch Reexposition als wirksam erwies sich Zonisamid in einer Dosierung von 7 mg/kg Kg/d. In der Literatur werden Dosen von 4 mg bis 8 mg (bis 20 mg)/kg Kg/d (26) empfohlen. Der Wirkmechanismus ist nicht bis ins Letzte geklärt, es ist aber eine Blockade von Natrium- und T-Calcium-Kanälen beteiligt. Nachteile sind ein möglicher Wirkverlust nach Jahren (27) und die Möglichkeit der Auslösung einer malignen Hyperthermie (28).

Der Wirkmechanismus der gegen den Myoklonus wirksamen Medikamente ist nicht geklärt. Er ist zumindest nicht allein als GABAerg zu interpretieren, wie die in der Literatur belegten Beobachtungen nahelegen, dass Vigabatrin nicht hilfreich ist und dass eine Wirksamkeit von Clonazepam, nicht aber von anderen Benzodiazepinen gefunden wird (29). Möglicherweise verdienen Wirkungen auf spannungsabhängige Natriumkanäle besondere Beachtung (27).

Schlussbemerkung

Ich hoffe, dass deutlich wurde, dass bei schweren neurodegenerativen Erkrankungen des Kindesalters hinsichtlich der therapeutischen Möglichkeiten, quälende Symptome zu bessern, Nihilismus nicht angezeigt ist und dass (-)-Trans-delta 9-THC ein wertvolles Medikament auch in der Pädiatrie ist.

Literatur

1. Menkes JH.; Sarnat HB
Child Neurology
Lippincott Williams and Wilkins; 2000
2. Philippart M; da Silva E; Chugani HT
The value of positron emission tomography in the diagnosis and monitoring
of late infantile and juvenile lipopigment storage disorders
(so-called Batten or neuronal ceroid lipofuscinoses)
Neuropediatrics; 1997; 28: 74-76
3. Shibasaki; H Yamashita Y; Neshige R; Tobimatsu S; Fukui R
Pathogenesis of giant somatosensory evoked potentials in progressive myoclonic epilepsy
Brain; 1985; 108: 225-240
4. Uthman BM; Reichl A
Progressive myoclonic epilepsies
Curr. Treat Options Neurol.; 2002; 4: 3-17
5. Kleiber D; Kovar KA; Brandt C
Auswirkungen des Cannabiskonsums:
eine Expertise zur pharmakologischen und psychosozialen Komponente
Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft; 1988
6. Gardner EL; Lowinson JH
Marijuana`s interaction with brain reward systems
Pharmacology, Biochemistry and Behaviour; 1991; 40: 571-580
7. Müller-Vahl KR; Kolbe H; Schneider U; Emrich HM
Cannabis in movement disorders
Forschende Komplementärmedizin; 1999, 3: 23-27
8. Voruganti LN; Slomka P; Zabel P; Mattar A; Awad AG
Cannabis induced dopamin release: an in vivo SPECT study

- Psychiatry Research; 2001; 107: 173-177
9. Perez-Reyes M; Lipton MA; Timmons MC; Wall ME; Brine DR; Davis KH
Pharmacology of orally administered delta 9-THC
Clinical Pharmacology and Therapeutics; 1972; 14: 48-55
 10. Gordon E; Devinsky O
Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy
Epilepsia; 2001; 42: 1266-1272
 11. Robson R
Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids
British Journal of Psychiatry; 2001; 178: 107-115
 12. Therapeutic uses of cannabis
British Medical Association
Harwood Academic Publishers; 1997
 13. Cunha JM; Carlini EA; Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C; Gagliardi R; Sonvito WL;
Lander N; Mechoulam R
Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients
Pharmacology; 1980; 21: 175-185
 14. Zschocke S
Klinische Elektroenzephalographie
Springer; 2002; S. 513
 15. Perez-Reyes M; Wingfield M
Cannabidiol and electroencephalographic epileptic activity
JAMA; 1974; 230: 1635
 16. van der Stelt M; Veldhuis WB; Bar PR; Veldink GA; Vliegthart JF; Nicolay K
Neuroprotection by delta 9-THC, the main active compound in marijuana, against
ouabain-induced in vivo exitotoxicity
Journal of Neuroscience; 2001; 21 (17): 6475-6479

17. Hampson AJ; Grimaldi M; Lolic M; Wink D; Rosenthal R; Axelrod J
Neuroprotective antioxidants from marijuana
Annals of the New York Academy of Sciences; 2000; 899: 274-282
18. Friedmann H; Klein TW; Newton C; Daaka Y
Marijuana, receptors and immunomodulation
Advances in Experimental Medicine and Biology; 1995; 373: 103-113
19. Lorenz R
Letter to the editor
Neuroendocrinology Letters; 2001; 22: 330-331
20. Lorenz R
Cytokines and epilepsy. A clinical study
Neuroendocrinology Letters; 2002; 23: 10-12
21. Obeso JA; Artieda J; Quinn N et al.
Piracetam in the treatment of different types of myoclonus
Clin. Neuropharmacol.; 1998; 11: 529-536
22. Nicholson CD
Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia
Psychopharmacology; 1990; 101: 147-159
23. Donma MM
Clinical efficacy of piracetam in treatment of breath-holding spells
Pediatr. Neurol.; 1998; 18: 41-45
24. Obeso JA; Artieda J; Luquin MR et al.
Antimyoclonic action of piracetam
Clin. Neuropharmacol.; 1986; 9: 58-64

25. Bourrin JC; Chopard JL; Lassauge F; Boillot A; Dintroz M; Rousselot JP
Syndrome de Lance et Adams
Rapport d`une observation
Evolution favorable sans traitement
Fait Clinique, Lyon Médical; 1982; 247 (2): 39-43
26. Yanai S; Hanai T; Narazaki O
Treatment of infantile spasms with zonisamide
Brain Development; 1999; 21: 157-161
27. Wallace SJ
Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide,
lamotrigine and zonisamide
Epilepsy Res.; 1998; 29: 147-154
28. Shimizu T; Yamashita Y; Satoi M et al.
Heat stroke-like episode in a child caused by zonisamide
Brain Dev.; 1997; 366-368
29. Brown P
Myoclonus
CNS Drugs; 1995; 1: 22-29