

# THERAPIE WOCHE

Heft 17 □ 23. April 1990

I N H A L T

## Editorial

Patient soll Sport treiben: Was raten Sie dem? 1167

## Leitartikel

M. Roggendorf

Frühsommer-Meningoenzephalitis: Wer soll geimpft werden? 1173

## Up to date-Service

Antiallergikum der neuen Generation:

Die Haut kennt keine Saison 1179

ACC-Meeting in New Orleans: Kombinierte Thrombolyse  
mit TPA und Streptokinase

1181

## Thema der Woche: Herzrhythmusstörungen

B. Lüderitz

Antiarrhythmikatherapie: Unerwünschte Wirkungen —  
Indikationsbeschränkungen

1199

D. Andresen

Arrhythmiebehandlung: Methoden zur Therapiekontrolle  
und ihre Aussagekraft

1210

F. W. Mohr

Bradykarde Herzrhythmusstörungen:  
Schrittmacher verlängern die Lebenserwartung  
und verbessern die Lebensqualität

1217

*Normaler Herzrhythmus und aktivitätsgesteuerte  
frequenzadaptierte Stimulation dank neuer Technik*

## Klinik und Praxis

H. Bethge

Moderne Aspekte der Hyperthyreosetherapie mit Thiamazol

1228

---

## Reviews

---

---

Gelatine in der Sportorthopädie: Mit einem Naturprodukt  
dem Knorpel auf die Sprünge helfen 1182

---

Hautveränderungen durch Hyperlipidämien:  
Wie typisch sind die? 1182

---

Famotidin-Symposium Nizza 1989: Ulkustherapie heute 1185

---

Obstruktive Atemwegserkrankungen und Hypertonie:  
Gleichzeitige Therapie muß aufeinander abgestimmt werden 1186

---

---

## Interview

---

---

J. Hotz

---

**Reizcolon — Diagnostik und Therapie** 1189

---

---

## Magazin

---

---

Pathophysiologische Reaktionen des peripheren Nerven:  
Latente Schäden rechtzeitig aufspüren! 1191

---

---

## Praxis: Tumormarker

---

---

Tumormarker — wo geht's lang? 1251

---

Mammakarzinom: Nicht nur den Rezeptorstatus bestimmen! 1253

---

Krebsimmuntherapie:

---

Mit bispezifischen Antikörpern auf der Jagd 1254

---

Pankreaskarzinom: CA 19-9 Antigen — immer noch aktuell 1256

---

---

**Nachrichten** 1257

---

---

**Impressum** 1258

---

---

## Titelbild

---

---

Das Titelbild der THERAPIEWOCHE zeigt eine Cineangiographie der Koronargefäße. Bei der Analyse der Cineangiogramme lassen sich nicht nur sklerotische Einengungen respektive Spasmen diagnostizieren, sondern auch detailliert die Randbewegungen der Herzsilhouette in den verschiedenen Projektionen durch Vergleich verschiedener Phasenbilder darstellen (systolisch = rot, diastolisch = blau).

---

---

© Mexitil®-Service von Boehringer Ingelheim

---

# B-Vitamine und Epilepsie (II)

## Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin

**Kurzfassung:** Die Plasmakonzentrationen von Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin von über 550 Anfallskranken wurden mit denen einer Normalpopulation verglichen.

Männliche und weibliche Epileptiker wiesen eine schlechtere Versorgung mit Biotin und Folat auf, die Männer außerdem mit Vitamin B<sub>12</sub>. Für Biotin und Folat fanden sich bei der Berechnung der Beziehungen zu durchschnittlicher Tagesdosis und Gesamtdosis der Antiepileptika sowie Therapiedauer Hinweise auf einen möglichen Einfluß der Medikation. Weiterhin lagen die Werte für Folat und Biotin bei den Patienten unter Monotherapie mit enzyminduzierenden Antiepileptika deutlich niedriger als bei denen unter Valproat-Monotherapie. Mögliche Beziehungen ließen sich aufdecken zwischen dem Immunstatus und Biotin. Cerebelläre Störungen sowie Gingivahyperplasie traten häufiger bei niedrigen Folat- und Biotin-Konzentrationen auf.

**Summary:** Plasma concentrations of vitamin B<sub>12</sub>, folate and biotin in over 550 epileptic outpatients were compared with those of a normal population. Male and female epileptics showed a poorer supply of biotin and folate, only the males of vitamin B<sub>12</sub>. Evaluation of relations between vitamin concentrations and mean daily and total dose of anticonvulsants and duration of therapy suggested a possible influence of anticonvulsant medication on biotin and folate. Concentrations of folate and biotin were distinctly lower in patients under monotherapy with enzyme-inducing drugs than in those under valproate sodium. There were indications of potential links between immunological and biotin status. Incidence of cerebellar disturbances and of gingival hyperplasia was associated with lower concentrations of folate and biotin.

Modifikationen: Die Freisetzung des gebundenen Vitamins und die Destruktion der Liganden wurde durch Erhitzung bei einem pH von 9,3 durchgeführt. Die nachfolgende Bindung mit einem Intrinsic-Faktor vom Schwein und milchbindendem Protein erfolgte ebenfalls bei einem pH von 9,3. Die Aufschlüsselung der gebundenen Radioaktivitäten — 57-Co-Cyanocobalamin und 125-J-Pteroylmonoglutaminsäurehistamid — wurde in einem Zwei-Kanal-Gamma-Zähler durchgeführt. Biotin im Plasma wurde mikrobiologisch unter Benutzung von *Lactobacillus plantarum* als Testorganismus bestimmt [23].

### Weitere Daten und Befunde

Die Angaben zu Patientenkollektiv, Anfalls- und Medikamentenanamnese, Bestimmung weiterer Laborparameter sowie zusätzlich erfaßten klinischen, neurophysiologischen und testpsychologischen Daten sind dem ersten Teil der Darstellung zu entnehmen.

### → Schlüsselworte

Vitamin B<sub>12</sub>, Folat, Biotin, Epilepsie

In Ergänzung zu den im ersten Teil der Arbeit (Therapiewoche 40, 977 (1990)) beschriebenen Befunden bei den Vitaminen B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> und B<sub>6</sub> unter Langzeiteinnahme von Antiepileptika sollen im folgenden Methodik und Ergebnisse bei weiteren Vitaminen der B-Gruppe, nämlich Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin, dargestellt und diskutiert werden.

### Methodik

#### Analytik von Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin

Vitamin B<sub>12</sub> und Folat im Plasma wurden simultan gemessen mit Hilfe eines Radioimmunoassays entsprechend den Angaben von Gutcho und Mansbach [25] mit kleineren

### Vergleichskollektiv und Statistik

Für Vitamin B<sub>12</sub> und Folat wurde wie bei den Vitaminen B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> und B<sub>6</sub> das Kollektiv der Heidelberg-Studie zum Vergleich herangezogen; für Biotin, das bei dieser Studie nicht untersucht worden war, dienten gesunde Blutspender, bei denen die Bestimmung mit der gleichen Methodik in demselben Labor erfolgt war, als Vergleichsgruppe. Im übrigen erfolgte die statistische Auswertung wie im ersten Teil der Arbeit beschrieben.

# DIREKT WIRKSAM GEGEN HYPERTHYREOSE

Neu von Merck

Ziel der Thyreostatika-Therapie ist die Euthyreose. Thyrozol 5 wirkt direkt in der Schilddrüse, indem es dort die Neusynthese von Schilddrüsenhormonen hemmt. Um die Nebenwirkungen bei der Thyreostatika-Therapie zu reduzieren, fordern Fachleute heutzutage eine niedriger dosierte Initial- und Dauertherapie als noch vor wenigen Jahren. Thyrozol 5 entspricht diesen Forderungen durch seinen niedrigen Wirkstoffgehalt, der eine präzise Dosierung erlaubt. Thyrozol 5 bietet damit gute Voraussetzungen für die erfolgreiche Therapie der Hyperthyreose.

## THYROZOL 5



HORMON  
FORSCHUNG  
MERCK



Thyrozol® 5. Zusammensetzung: 1 Filmtablette Thyrozol 5 enthält 5 mg Thiamazol. Anwendungsgebiete: Hyperthyreose, Operationsvorbereitung bei Hyperthyreose, vor sowie im Anschluß an eine Radiojodtherapie bei Hyperthyreose. Prophylaxe bei latenter Hyperthyreose vor Jodexposition (z. B. mit jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln). Gegenanzeigen: Bekannte Überempfindlichkeit gegen Thiamazol oder Carbimazol. Frühere Knochenmarksschädigung nach Carbimazol oder Thiamazol. Hinweis: Frühere allergische Hauterscheinungen nach Thiamazol oder Carbimazol. Größere Strumen sollen nur kurzfristig mit Thiamazol (in Kombination mit Levothyroxin) behandelt werden. Nebenwirkungen: Allergische Hauterscheinungen (Pruritus, Exantheme, Urtikaria) werden gelegentlich beobachtet. Selten sind Arzneimittelfieber, Geschmacksstörungen, Agranulozytose, die sich auch noch Wochen bis Monate nach Therapiebeginn manifestieren können und zum Absetzen des Medikaments zwingen. In Einzelfällen wurden beschrieben: Arthritiden, cholestatischer Ikterus oder toxische Hepatitis, generalisierte Lymphadenopathie, akute Speicheldrüsenanschwellung, Thrombopenien, Panzytopenien, Neuritiden und Polyneuropathien sowie ein medikamentös induzierter Lupus erythematodes. ■ Wechselwirkungen: Jodmangel erhöht, Jodüberschuß vermindert das Ansprechen auf Thyrozol. Besondere Hinweise: Vor Behandlungsbeginn sollte auf die Symptome einer Agranulozytose (Stomatitis, Pharyngitis, Fieber) hingewiesen werden. Bei ihrem Auftreten ist das Medikament sofort abzusetzen und eine Blutbildkontrolle zu veranlassen. Bei Leberinsuffizienz ist die Plasmaclearance von Thiamazol vermindert, deshalb sollte die Dosis möglichst niedrig gewählt werden. In der Schwangerschaft soll Thyrozol 5 in möglichst niedriger Dosierung ohne Zusatz von Levothyroxin gegeben werden. Auch während der Laktation ist Thyrozol 5 niedrig zu dosieren, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht. Handelsformen: Thyrozol 5: 20 Filmtabletten (N1) DM 5,65; 50 Filmtabletten (N2) DM 12,95; 100 Filmtabletten (N3) DM 22,95. Apoth.-Abg.-preise, Stand: 01.12.1989: ■ E. Merck, Postfach 4119, 6100 Darmstadt 1.

## Epilepsie

**Tabelle 1** Vitamin-Spiegel bei Anfallskrankheiten (M = Männer, F = Frauen) und Kontrollpersonen im statistischen Vergleich (p-Werte jeweils für den Wilcoxon-Test angegeben, \* signifikant nach der Bonferroni-Holm-Methode zum Niveau  $\alpha = 0,05$ )

B <sub>12</sub> (pmol/l)	M	344	368,7	163,3	727	571,7	332,4	0,0001*
	F	240	377,6	209,4	712	400,3	263,8	0,2994
Folat (nmol/l)	M	337	5,30	6,41	624	16,21	16,24	0,0001*
	F	233	5,53	6,47	714	6,99	8,53	0,0098*
Biotin (ng/l)	M	334	236,6	84,72	70	344,5	106,7	0,0001*
	F	243	223,0	76,12	73	335,6	74,5	0,0001*

sind in Tabelle 4 zusammen mit den statistischen Ergebnissen wiedergegeben; berücksichtigt wurden hier lediglich die 4 Antiepileptika Phenytoin, Primidon, Carbamazepin und Valproat, für die sich hinreichend große Gruppen fanden. Statistisch auch nach der Bonferroni-Holm-Methode [71] gesicherte Unterschiede bestanden für Biotin und Folat.

### Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin und weitere laborchemische Parameter bei Epileptikern

#### Andere Vitamine

Die Beziehungen aller von uns bestimmten Vitamine untereinander sind in Abbildung 7 veranschaulicht.

#### Blutbild

Die mittlere Hämoglobin-Konzentration in den Erythrozyten zeigte bei den Männern eine positive Beziehung zum Biotin ( $r=0,18299$ ,  $p=0,0020$ ). Das Frauenkollektiv ließ schwache positive Beziehungen zwischen MCHC und Folat ( $r=0,15092$ ,  $p=0,0308$ ) erkennen. Die Leukozytenzahl korrelierte bei beiden Geschlechtern mit keinem der Vitamine.

#### Immunglobuline

Für Biotin bestanden bei den Männern unseres Kollektivs jeweils positive Beziehungen zu IgA ( $r=0,16894$ ,  $p=0,0058$ ), IgG ( $r=0,21271$ ,  $p=0,0005$ ) und IgM ( $r=0,20696$ ,  $p=0,0008$ ).

## Ergebnisse

### Status von Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin bei Epileptikern und Kontrollpersonen

Mittelwerte und Standardabweichungen der untersuchten Vitamine bei Epileptikern und Kontrollkollektiv sind zusammen mit den Ergebnissen des statistischen Vergleichs in Tabelle 1 aufgeführt. Die Häufigkeitsverteilungskurven der einzelnen Vitamine bei beiden Geschlechtern sind den Abbildungen 1–6 zu entnehmen.

### Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin bei idiopathischer und symptomatischer Epilepsie

Die Vitamin-Werte der Patienten mit symptomatischer und idio-

pathischer Epilepsie im Vergleich sind Tabelle 2 zu entnehmen.

### Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin und antiepileptische Medikation

Die Korrelationskoeffizienten und entsprechenden P-Werte für Vitamin-Spiegel und Therapiedauer, insgesamt zugeführter Antiepileptika-Menge sowie durchschnittlicher Tagesdosis sind in Tabelle 3 wiedergegeben, zusätzlich sind die Werte für Gesamtmenge sowie Tagesdosis allein der Antiepileptika mit bekannter hepatischer Enzyminduktion (Phenytoin, Mesantoin, Phenobarbital, CHP-Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin) aufgeführt.

Die Resultate der Vitaminbestimmungen bei den Anfallskranken, die seit mindestens einem halben Jahr monotherapiert waren,

**Tabelle 2** Vitamin-Werte bei männlichen und weiblichen Anfallskranken mit idiopathischer und symptomatischer Epilepsie

Vitamine	Männer							Frauen						
	idiopathische Epilepsie			symptomatische Epilepsie			Wilcoxon-Test p	idiopathische Epilepsie			symptomatische Epilepsie			Wilcoxon-Test p
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
B <sub>12</sub> (pmol/l)	184	374,76	164,38	147	354,40	159,36	0,2697	136	356,84	162,12	97	398,67	258,08	0,2367
Folat (nmol/l)	181	5,33	5,18	143	4,47	3,06	0,0156	131	5,18	4,00	95	4,92	2,82	0,7900
Biotin (ng/l)	176	238,79	70,43	149	226,58	86,10	0,0324	144	219,73	63,60	95	226,23	88,09	0,9794

### Lipide

Schwächere positive Korrelationen ( $0,01 < p < 0,05$ ) fanden sich bei den Männern zwischen Vitamin B<sub>12</sub> und Triglyceriden sowie Gesamtcholesterol, zwischen Folat und Apolipoprotein A<sub>2</sub> und zwischen Biotin und Phospholipiden, bei den Frauen zwischen Folat und Apolipoprotein A<sub>2</sub> sowie HDL-Cholesterol. Eine deutliche positive Korrelation ( $p < 0,01$ ) bestand zwischen Biotin und Apolipoprotein A<sub>2</sub>.

### Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin und neurographische Parameter

Zwischen Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin und den motorischen Leitgeschwindigkeiten des N. medianus und N. peroneus sowie der sensiblen des N. medianus fand sich keine Beziehung mit einem  $p < 0,05$ .

### Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin und Aufmerksamkeitsbelastungstest

Es bestanden keine statistisch signifikanten Beziehungen zwischen den Parametern des Aufmerksamkeitsbelastungstestes und Vitamin B<sub>12</sub>, Folat oder Biotin.

### Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin und klinische Auffälligkeiten

#### Zerebelläre Störung

Beim Vergleich der Konzentrationen von Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin bei männlichen und weiblichen Anfallskranken mit und ohne zerebelläre Störungen war bei

**Tabelle 3 Korrelationen zwischen Medikamenteneinnahme** ( $AE_{Ges/d}$  = durchschnittliche Tagesdosis aller eingenommenen Antiepileptika in Äquivalenzeinheiten /d,  $AE_{Enz/d}$  = durchschnittliche Tagesdosis allein der enzyminduzierenden Antiepileptika in Äquivalenzeinheiten /d,  $AE_{Ges}$  = Gesamtmenge aller eingenommenen Antiepileptika in Äquivalenzeinheiten,  $AE_{Enz}$  = Gesamtmenge allein der enzyminduzierenden Antiepileptika in Äquivalenzeinheiten, Dauer = Dauer der medikamentösen Behandlung,  $\nabla$  negative Korrelation mit  $0,01 < p < 0,05$

Vitamin	AE <sub>Ges/d</sub>		AE <sub>Enz/d</sub>		AE <sub>Ges</sub>		AE <sub>Enz</sub>		Dauer	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
B <sub>12</sub>										
Folat	$\nabla$		$\nabla$	$\nabla$	$\nabla$		$\nabla$		$\nabla$	
Biotin	$\nabla$				$\nabla$				$\nabla$	

beiden Geschlechtern die Versorgungslage jeweils bei den betroffenen Patienten übereinstimmend schlechter für Folat und Biotin. Statistisch sichern ließ sich dieser Unterschied im Wilcoxon-Test für Folat ( $p = 0,035$ ) (Männer mit zerebellären Störungen:  $4,40 \pm 3,16$  nmol/l,  $n = 81$ ; ohne:  $5,14 \pm 4,72$ ,  $n = 243$ ; Frauen mit zerebellären Störungen:  $4,91 \pm 3,46$ ,  $n = 47$ , ohne:  $5,11 \pm 3,58$ ,  $n = 179$ ).

### Erkrankungen von Haut und Bindegewebe

Bei Patienten mit und ohne Dupuytren'sche Kontraktur sowie Dermatitis fanden sich keine übereinstimmenden Abweichungen im Status von Vitamin B<sub>12</sub>, Folat und Biotin bei beiden Geschlechtern. Bei Akne und Gingivahyperplasie lagen übereinstimmend Biotin und Folat niedriger. Diese Unterschiede konnten statistisch für Biotin bei der

Akne ( $p = 0,0266$ ) sowie bei der Gingivahyperplasie ( $p = 0,0029$ ) gesichert werden.

### Diskussion

#### Beziehungen der Vitamine untereinander

Betrachtet man bei den von uns untersuchten Anfallskranken die Beziehungen der Vitamine untereinander, so zeichnen sich bei beiden Geschlechtern Korrelationen zwischen wasserlöslichen Vitaminen einerseits und fettlöslichen andererseits ab. Beziehungen zwischen einem wasserlöslichen und einem fettlöslichen Vitamin bilden die Ausnahme.

Festzuhalten ist, daß Biotin und Vitamin B<sub>12</sub> insofern eine Sonderrolle einnehmen, als beide Vitamine kaum mit anderen korrelieren. Insgesamt ist aus unseren Daten

**Tabelle 4 Konzentrationen der B-Vitamine bei Patienten unter Monotherapie mit p-Wert des Kruskal-Wallis-Tests und den Unterschieden nach Duncan zum Niveau  $\alpha = 0,05$**

Vitamin	Phenytoin (1)			Primidon (2)			Carbamazepin (3)			Valproat (4)			Unterschiede	
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD		
B <sub>12</sub>	51	343	137	82	386	267	55	332	149	38	451	205	<0,05	1—4 3—4
Folat	50	4,78	2,48	80	5,13	6,76	53	5,08	2,90	36	8,11	6,55	<0,01	1—4 2—4 3—4
Biotin	54	229	70,1	84	220	69,3	54	215	58,3	36	318	154	<0,01	1—4 2—4 3—4

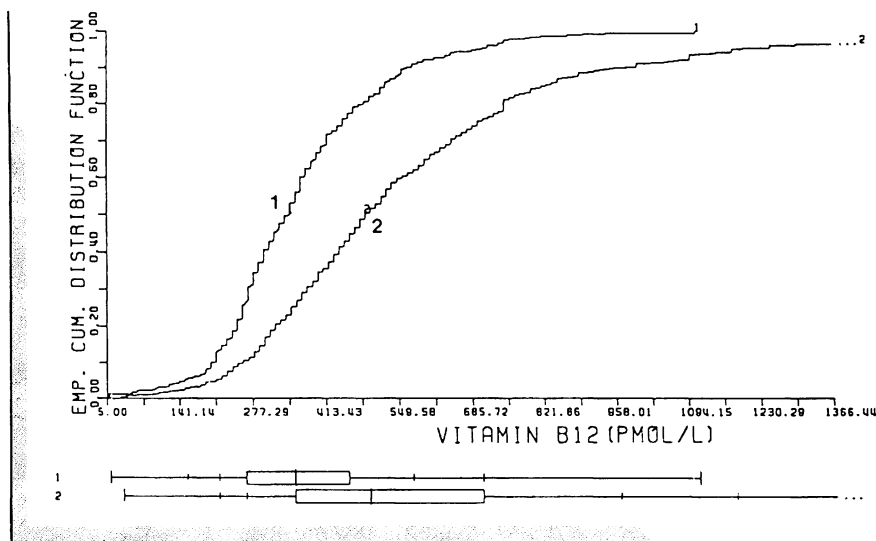


Abbildung 1 Empirische Verteilungsfunktion für Vitamin B<sub>12</sub> im Plasma bei männlichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

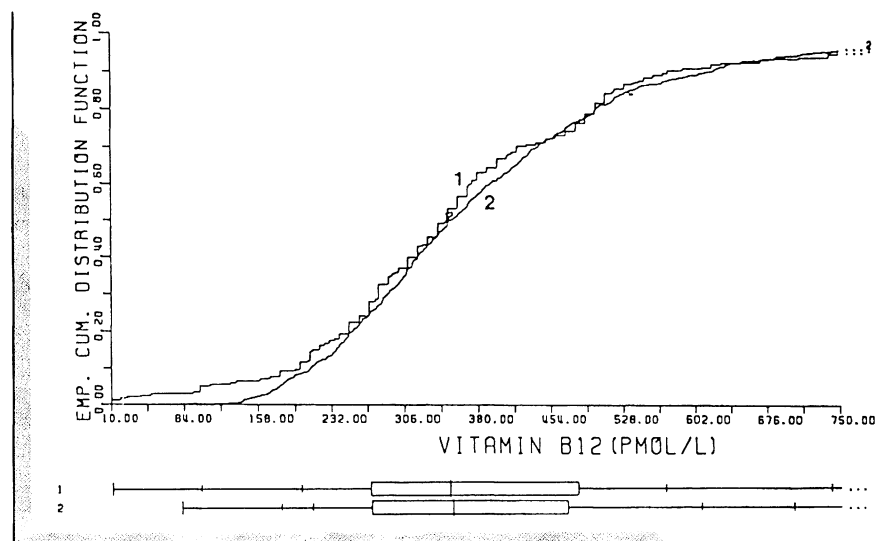


Abbildung 2 Empirische Verteilungsfunktion für Vitamin B<sub>12</sub> im Plasma bei weiblichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

zu folgern, daß offenbar nicht Patienten mit einem in allen Punkten optimalen Vitamin-Status anderen mit einer Verarmung an vielen Vitaminen gegenüberstanden; unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten bei Patienten mit guter Versorgung an B-Vitaminen und solchen mit hohen Spiegeln fettlöslicher Vitamine tragen möglicherweise zum Fehlen entsprechender Übereinstimmungen bei.

Der Vitaminstatus wurde bei den verschiedenen Epilepsieformen verglichen, da prinzipiell die Mög-

lichkeit besteht, daß eine Vitamin-Erniedrigung Ausdruck der Grunderkrankung selbst ist; allerdings wurde, sogar bei den pyridoxin-abhängigen Anfällen des Kindesalters keine Vitamin B<sub>6</sub>-Defizienz in den Erythrozyten gefunden [68]; bei Mangel an biotin-abhängigen Carboxylasen sind Anfälle beschrieben, so daß es denkbar wäre, daß die Biotin-Erniedrigung bei den Epileptikern primär vorliegt und damit nichts mit der Medikation zu tun hätte. In diesem Falle wären natürlich niedrige Spiegel vor allem bei

der idiopathischen Epilepsie zu erwarten, für die keine äußere Ursache faßbar ist. Wären die Unterschiede dagegen durch die Medikation verursacht, sollten die Werte beim Vergleich der Epilepsiearten gleich sein oder bei den Patienten mit symptomatischer Epilepsie eher niedriger liegen, da diese Gruppen von Epilepsien bzw. Anfällen in der Regel mit etwas höheren Medikamentendosen als die übrigen behandelt werden [38].

### Beziehungen zwischen Art der Epilepsie und Vitaminstatus

Bei unserem Kollektiv war das einzige Vitamin, dessen Wert für beide Geschlechter beim Vergleich zwischen idiopathischer und symptomatischer Epilepsie bei ersterer niedriger lagen, Pyridoxal-5-phosphat, wobei sich dieser Unterschied statistisch aber nicht sichern ließ (s. Therapiewoche 40, 977 (1990)). Immerhin sollte danach im Einzelfall vor allem bei schwer einstellbaren idiopathischen Epilepsien der Vitamin-B<sub>6</sub>-Status bestimmt und gegebenenfalls ein therapeutischer Versuch mit Vitamin B<sub>6</sub> unternommen werden.

Von besonderem Interesse erscheinen in diesem Zusammenhang die von Ohtsuka et al. [56] mitgeteilten Erfahrungen, wonach bei 12,7% von Patienten mit West-Syndrom hochdosierte Pyridoxal-Gaben eine deutliche Besserung des klinischen Bildes bewirkten; idiopathische Fälle zeigten hierbei ein erheblich besseres Ansprechen als symptomatische. Alle anderen Vitamine wiesen in unserer Untersuchung entweder bei beiden Geschlechtern bessere Werte in der Gruppe der idiopathischen Epilepsien auf oder zeigten kein einheitliches Bild. Statistisch sichern ließ sich lediglich der schlechtere Riboflavin-Status bei den männlichen Patienten mit symptomatischer Epilepsie.

Insgesamt können wir folgern, daß das epileptische Grundleiden bei den von uns untersuchten erwachsenen Anfallskranken keinen kausalen Zusammenhang mit dem Vitaminstatus erkennen ließ und daß bei den im ersten Teil der Arbeit bereits für Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> und B<sub>6</sub> besprochenen und den im folgenden bei den übrigen Vitaminen zu diskutierenden Auffälligkeiten im Vitamin-Stoffwechsel somit in erster Linie ein Einfluß der antiepileptischen Medikation zu vermuten ist.

### Vitamin B<sub>12</sub>

Die Angaben in der Literatur zum Vitamin B<sub>12</sub>-Status unter Antiepileptika-Einnahme sind widersprüchlich: Reynolds et al. [61] beschrieben eine leichte Erniedrigung; in anderen Studien, die nach der Beschreibung von Megaloblasten-Anämien unter Antikonvulsiva durchgeführt wurden, fand sich dies nicht bestätigt [14, 35].

Wir sahen bei den Männern unseres Kollektivs eine recht deutliche Erniedrigung des Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegels, die sich auch in einer höheren Risikorate einer Vitamin B<sub>12</sub>-Defizienz ( $\leq 220 \mu\text{mol/l}$ ) von 15% im Vergleich zu 6% bei der Kontrollgruppe ausdrückte (s. Abb. 1). Dagegen bestand bei den Frauen, die sich auch in den Risikoraten (16 resp. 12%, s. Abb. 2) ähnelten, kein entsprechender Unterschied. Während keine Korrelation zwischen Medikamentendaten und Vitamin B<sub>12</sub> vorlag, wiesen die mit Phenytoin oder Carbamazepin in Monotherapie behandelten Epileptiker niedrigere Spiegel auf als die mit Valproat therapierten, was auf einen Einfluß der Medikation auf den Vitamin B<sub>12</sub>-Status hinweist, der jedoch unabhängig von der Menge und Dosis der Antiepileptika bzw. der Dauer der antiepileptischen Therapie zu sein scheint.

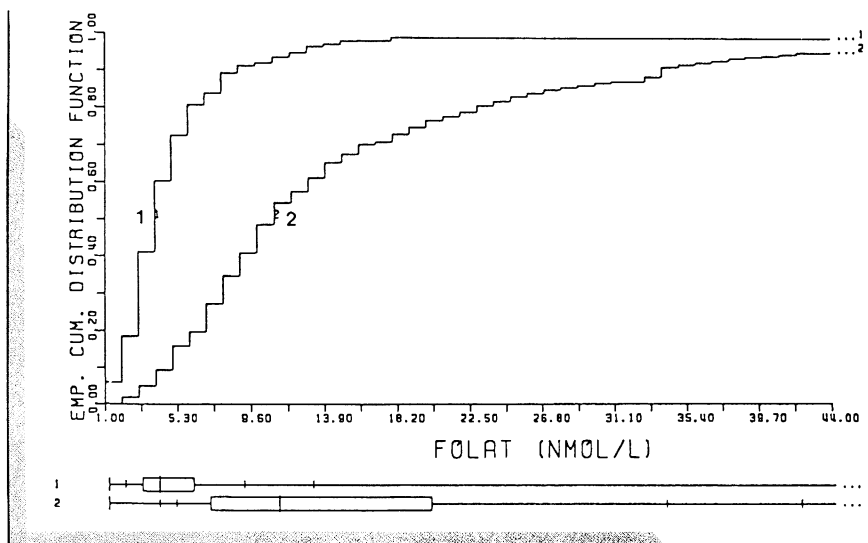


Abbildung 3 Empirische Verteilungsfunktion für Folat im Plasma bei männlichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

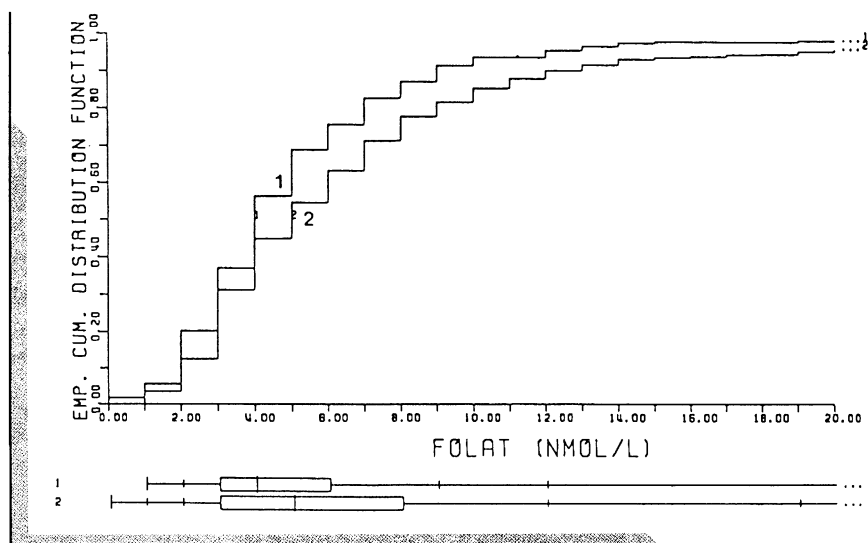


Abbildung 4 Empirische Verteilungsfunktion für Folat im Plasma bei weiblichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

Mit anderen Vitaminen korrelierte Vitamin B<sub>12</sub> kaum, nur bei den Männern fanden sich schwache positive Beziehungen zum Folat und zum Vitamin A. Mögliche Ursachen für das Fehlen eines Unterschiedes im Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel zwischen den Epileptikerinnen und den Frauen des Normalkollektivs könnte wiederum die Einnahme von Ovulationshemmern bei den letzteren sein; es fanden sich nämlich in der Heidelberg-Studie niedrige Vitamin B<sub>12</sub>-Werte bei Einnahme hormoneller Antikonzeptiva [3].

Während bei den Frauen keine Verknüpfungen zwischen Lipidstatus und Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel nachweisbar waren, bestanden bei den Männern schwach positive Korrelationen zwischen Triglyceriden, Cholesterol sowie LDL-Cholesterol und Vitamin B<sub>12</sub>. Beziehungen zwischen Vitamin B<sub>12</sub>-Status und Immunglobulinen fanden sich in unserem Kollektiv nicht, ebenso wenig zwischen Vitamin B<sub>12</sub> und neurographischen Parametern sowie den Ergebnissen des d2-Aufmerksamkeitsbelastungstestes.



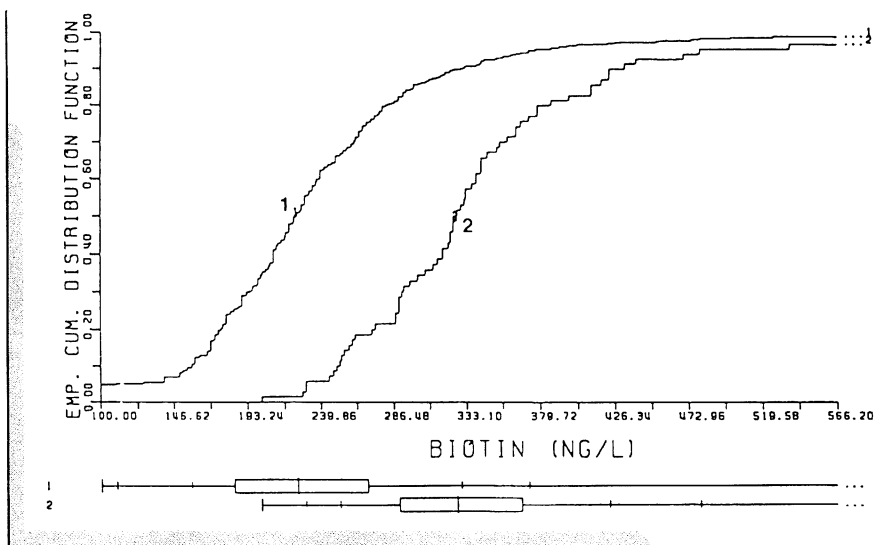


Abbildung 5 Empirische Verteilungsfunktion für Biotin im Plasma bei männlichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

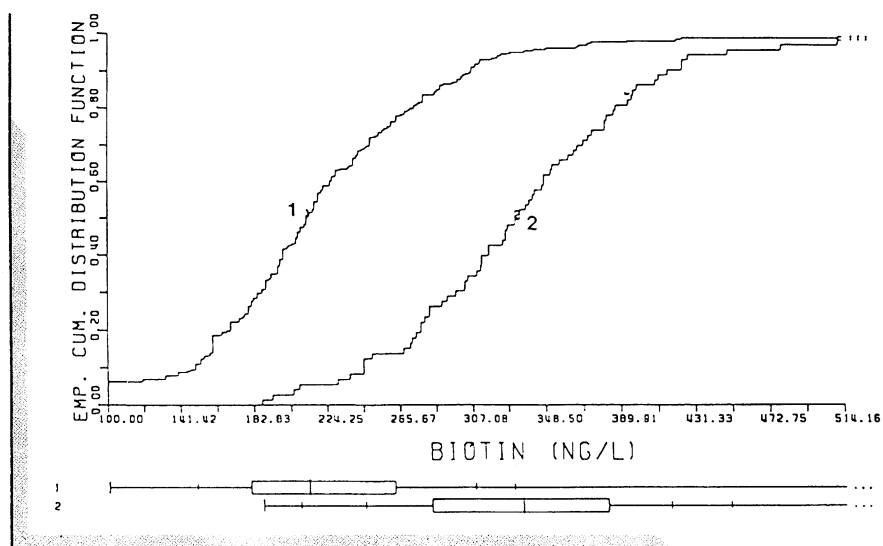


Abbildung 6 Empirische Verteilungsfunktion für Biotin im Plasma bei weiblichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

Von besonderem Interesse sind naturgemäß mögliche Beziehungen zwischen Vitamin B<sub>12</sub>-Status und rotem Blutbild. Hier zeigte sich keinerlei Korrelation, ebenso wenig mit der Leukozytenzahl.

Das Fehlen einer Beziehung zwischen Makrozytose und Vitamin B<sub>12</sub>-Status entspricht im übrigen den Ergebnissen der Heidelberg-Studie [3]. Keinen Einfluß scheint nach unserer Untersuchung der Vitamin B<sub>12</sub>-Status auf die Manifestation cerebraler Symptome sowie der übr-

gen untersuchten Nebenwirkungen von Antiepileptika zu haben.

#### Folat

Während für den Vitamin B<sub>12</sub>-Status unter Antiepileptika in der Literatur keine eindeutigen Befunde vorliegen, sind sich die Untersucher einig, daß der Folat-Spiegel unter antikonvulsiver Therapie erniedrigt ist; die Häufigkeit einer Folat-Erniedrigung wird in der Literatur zwischen 27 und 91% angegeben

[40]. Die Ursache der antiepileptika-induzierten Folat-Erniedrigung ist unklar: Diskutiert werden verminderte Zufuhr mit der Nahrung [60], gestörte intestinale Absorption [27, 61], Interaktionen zwischen Antiepileptika und Folsäure-Koenzymen oder vermehrter Katabolismus der Folsäure durch Enzyminduktion [6, 51] und eine Hemmung der Enzyme, die für die intestinale Dekonjugation der Folate zuständig sind [64, 74]. Eigene Untersuchungen erbrachten Hinweise, daß die Konversion von Folsäure zur 5-Methyltetrahydrofolsäure gestört sein könnte [44].

Klinisch wird als Ausdruck der Folat-Erniedrigung die unter Antiepileptika-Einnahme beschriebene Megaloblastenanämie angesehen [34], die jedoch im Gegensatz zur Folat-Depletion selten zu beobachten ist. Reynolds berichtete 1968 über Zusammenhänge zwischen Folat-Mangel und psychiatrischen Befunden bei behandelten Epileptikern, Ergebnisse, die von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnten [55]. Weiterhin wurden noch Beziehungen zwischen Gingivahyperplasie und Folat-Mangel vermutet [77]. Hommes untersuchte eine mögliche Rolle der Folat-Erniedrigung als antiepileptisches Wirkprinzip, nachdem bereits 1960 Chanarin et al. [15] eine krampffördernde Wirkung von Folat gefunden hatten, und stellte im Tierversuch eine Krampfschwellen-Erniedrigung durch Folat fest [29].

In unserer Untersuchung fanden wir die Erniedrigung des Folats eindrucksvoll bestätigt. Um 40% der Männer und Frauen unseres Kollektivs wiesen niedrige Werte von  $\leq 3$  nmol/l auf (s. Abb. 3 und 4) und vor allem die Männer unterschieden sich sehr deutlich von denen der Heidelberg-Studie. Die Ursache des Geschlechtsunterschiedes bei der Heidelberg-Studie, den wir bei unserem Kollektiv nicht fanden, ist unklar [3]; eine Abhängigkeit von der Einnahme von Ovulationshemmern

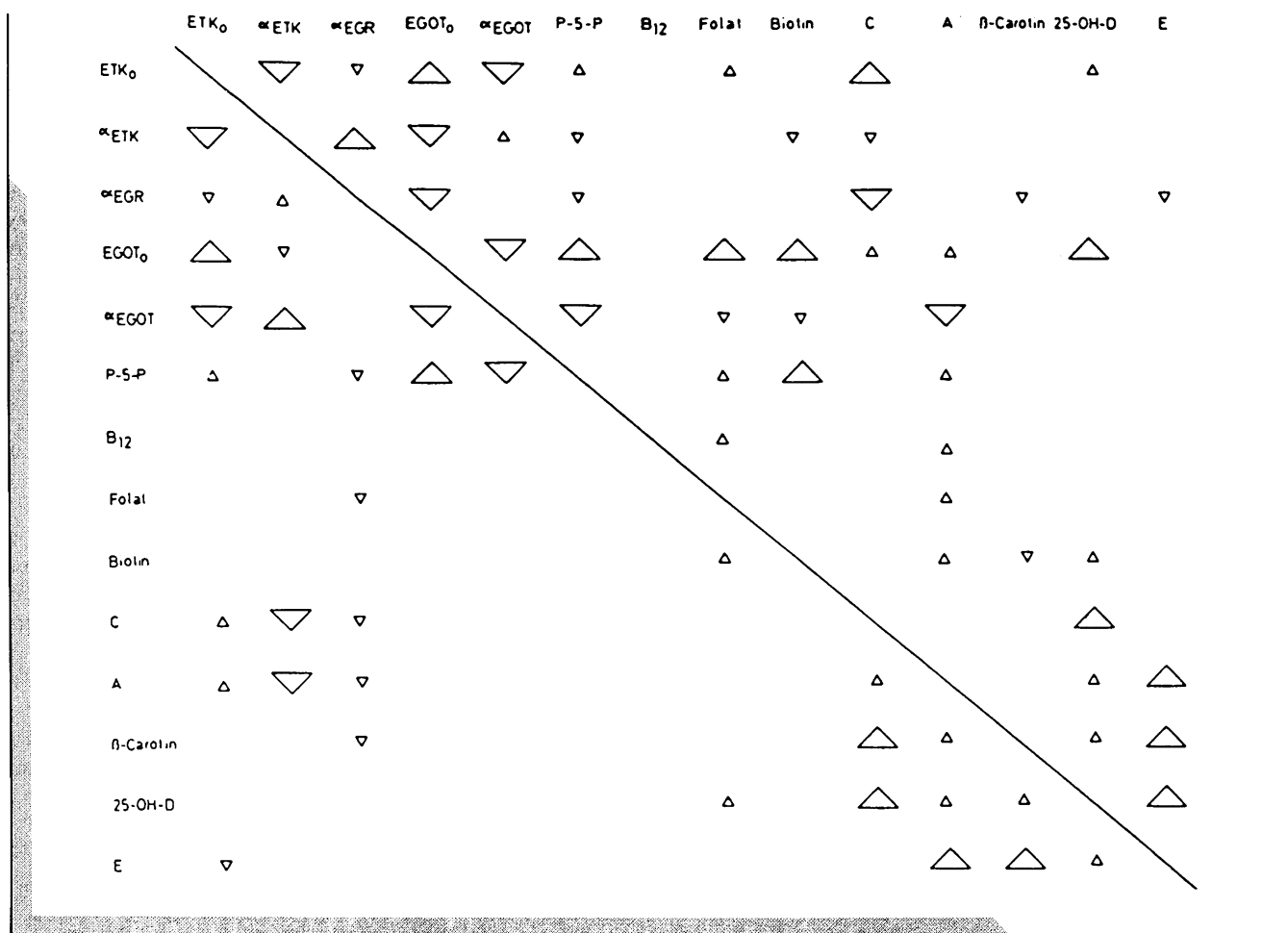


Abbildung 7 Korrelationen der Vitamine untereinander (△ positiv,  $p < 0,01$ ; △ positiv,  $p < 0,05$ ; ▽ negativ,  $p < 0,01$ ; ▿ negativ,  $p < 0,05$ ), in der oberen rechten Hälfte für die männlichen, in der unteren linken für die weiblichen Anfallskranken

fand sich jedenfalls nicht. Sowohl die männlichen als auch die weiblichen Anfallskranken wiesen eine negative Beziehung zwischen Folat-Spiegel und Tagesdosis enzyminduzierender Antiepileptika auf, die Männer zusätzlich negative Korrelationen zwischen Folat und Tagesdosis aller Antiepileptika, der Gesamtmenge der Antiepileptika sowie nur der enzyminduzierenden Antiepileptika und der Therapie-Dauer. Dies belegt nachdrücklich den Einfluß der antikonvulsiven Medikation auf den Folat-Spiegel. Reynolds et al. [62] hatten gleichfalls eine Beziehung zur Dosis gefunden, dagegen nicht zur Therapie-Dauer. Keine Beziehung zur Dosis und Therapie-Dauer bestand in den Kollektiven von Malpas et al. [49] und Korczyn et al. [36].

Wie eng die Verknüpfungen zwischen Antiepileptika-Medikation und Folat-Status tatsächlich sind, zeigen die Befunde bei den monotherapierten Patienten unserer Studie: Hier lagen die Werte bei den mit Valproat behandelten eindeutig höher als die der mit anderen Antikonvulsiva behandelten.

Festzuhalten ist als Ergebnis unseres Vergleiches der Monotherapierten, daß Phenytoin, Primidon und Carbamazepin den Folat-Spiegel in etwa gleichem Ausmaß erniedrigten.

Einen direkten Einfluß der Folat-Defizienz auf die Thiamin-Absorption, wie sie im Tierversuch gefunden wurde [32, 73] war in unserem Kollektiv nicht nachweisbar:

Weder bei Männern noch bei Frauen bestanden Korrelationen zwischen den beiden Vitaminen.

Bei den Lipiden wies Folat bei beiden Geschlechtern eine schwache positive Korrelation mit Apolipoprotein A<sub>2</sub> auf, bei den Frauen zusätzlich eine negative zu HDL-Cholesterol, was unter dem Aspekt interessant ist, daß für HDL-Cholesterol Erhöhungen bei Antiepileptika-Gabe beschrieben sind [5].

Zu den Immunglobulinen bestanden bei den Männern und Frauen unseres Kollektivs keine Beziehungen, ebenso wenig zu den neurographischen Parametern und den Ergebnissen des Aufmerksamkeitsbelastungstestes. Besonders die fehlende Korrelation zwischen Folat und neurographischen Werten ist von Interesse, wurden doch in frü-

heren Untersuchungen entsprechende Zusammenhänge vermutet [50, 69, 75]. Prinzipiell entspricht das Fehlen einer Beziehung bei unseren Probanden den bereits 1967 und 1968 von Horwitz et al. mitgeteilten Befunden, wonach sich Epileptiker mit Polyneuropathie in ihrem Folat-Spiegel nicht von solchen ohne Beeinträchtigung des peripheren Nervensystems unterschieden und wonach eine Substitution mit Folat keinen Effekt auf die Polyneuropathie hatte [30, 31].

Bei den Werten des Blutbildes fand sich überraschenderweise nur eine einzige Korrelation, und zwar eine schwach positive Beziehung zum MCHC bei den Frauen. Munoz-Garcia et al. [54] hatten dagegen Beziehungen zwischen Folat und MCV gefunden. Eine entscheidende Rolle der Folat-Defizienz bei der unter antiepileptischer Medikation bekannten Megaloblastose erscheint also nach unseren Ergebnissen fraglich.

Hinsichtlich cerebellärer Störungen fiel eine recht deutliche Erniedrigung des Folat-Spiegels, vor allem bei den betroffenen Männern, auf; dieser Befund würde gut zu Literaturangaben über zentral-nervöse Ausfälle bei Folat-Mangel passen, die in den letzten Jahren mitgeteilt wurden [10]. Auch spezielle Beziehungen zwischen cerebellärer Schädigung und Folat-Erniedrigung bei behandelten Epileptikern wurden bereits vermutet [52]. Bei den übrigen untersuchten Nebenwirkungen war nur bei den Patienten mit Gingivahyperplasie und Akne eine Tendenz zu niedrigen Folat-Spiegeln zu konstatieren, die sich aber statistisch nicht sichern läßt.

### Biotin

Arbeiten anderer Autoren über das Verhalten des Biotin-Spiegels unter Antiepileptika-Einnahme sind uns nicht bekannt. Unser Kollektiv unterschied sich bei Männern und Frauen ganz eindeutig von ei-

nem Blutspenderkollektiv. Die Risikobereiche für einen Biotin-Mangel sind noch nicht klar definiert [9]; legt man Schätzwerte von unter 250 ng/l für ein hohes und 250–300 ng/l für ein mäßiges Risiko eines Biotin-Mangels zugrunde, so fanden sich entsprechende Risikoraten bei weit über 80% der von uns untersuchten Epileptiker (Abb. 5 und 6).

Der vermutete Zusammenhang mit der Medikation bestätigte sich: Bei den Männern korrelierten die Biotin-Spiegel negativ mit der durchschnittlichen Tagesdosis der Gesamtmenge sowie der Therapiedauer und bei den monotherapierten Patienten unterschieden sich Phenytoin-, Primidon- und Carbamazepin-Behandelte deutlich von den mit Valproat Behandelten.

Interessante Hypothesen hinsichtlich der Bedeutung der Biotin-Erniedrigung durch Antiepileptika sind aufgrund der biochemischen Funktion dieses Vitamins ableitbar; auf diese soll im dritten Teil der Arbeit eingegangen werden.

Mäßige positive Korrelationen zwischen Biotin und Lipiden bestanden in unserem Kollektiv nur bei den Männern, und zwar bei Phospholipiden und beim Apolipoprotein A<sub>2</sub>. Keine Beziehungen fanden sich dagegen zwischen Biotin- und Cholesterol-Spiegel, für den ja erhöhte Werte unter Antiepileptika ebenso wie bei Pyruvat-Carboxylase-Mangel [20] sowie bei nutritivem Biotin-Mangel [67] beschrieben sind. Relativ deutlich war die Beziehung zwischen Biotin und den Immunglobulinen; bei den Männern lagen für IgG und IgM jeweils positive Korrelationen mit einem p-Wert unter 0,001 vor. Beim IgA wiesen die Männer eine mäßige positive, die Frauen eine schwache negative Beziehung auf.

Interessant sind diese Befunde unter dem Aspekt, daß bei angebo-

renem Mangel an biotin-abhängigen Carboxylasen Störungen des immunregulatorischen Systems beschrieben sind [16, 53, 65]. Die Nervenleitgeschwindigkeiten zeigten zum Biotin ebensowenig eine Beziehung wie die Ergebnisse im d2-Aufmerksamkeitsbelastungstest. Bei den Blutbild-Werten bestand lediglich eine schwache positive Korrelation zur mittleren Hämoglobin-Konzentration in den Erythrozyten bei den Männern. Die Patienten mit cerebellären Störungen wiesen etwas niedrigeren Biotin-Spiegel auf als die übrigen; aus der Literatur ist das Vorliegen cerebellärer Störungen bei Mangel an biotin-abhängigen Carboxylasen bekannt [8], entsprechenden Zusammenhängen sollte im Einzelfall bei Epileptikern nachgegangen werden. Bei den übrigen untersuchten Nebenwirkungen bestand ein möglicher Zusammenhang mit niedrigen Biotin-Spiegeln noch bei der Gingivahyperplasie und der Akne, hier besonders bei den Männern. Die exfoliative Dermatitis, die als klinisches Symptom bei Biotin-Mangel beschrieben ist, wird als seltenes allergisches Phänomen bei Epileptikern in der Anfangsphase der medikamentösen Therapie gesehen und war naturgemäß bei unserem Kollektiv langzeitbehandelter Anfallskranker nicht zu finden.

### Literatur am Ende des dritten Teils.

#### Anschrift des Autors:

Priv.-Doz. Dr. K.-H. Krause, Friedrich-Baur-Institut, Medizinische Klinik Innenstadt der Universität, Ziemssenstr. 1a, 8000 München 2