

Zur Häufigkeit der Osteopathia antiepileptica beim Erwachsenen in Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Medikamentendosis

Ursula Mehregan, Klaus-Henning Krause und Pedro Prager

Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Epileptologie (Direktor: Prof. Dr. W. Christian)
der Neurologischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. H. Gänshirt)
und Universitäts-Strahlenklinik (Direktor: Prof. Dr. K. zum Winkel),
D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

The Frequency of Adult Anticonvulsant Osteomalacia in Relation to Duration of Therapy and Dosage of Anticonvulsants

Summary. Of 837 epileptics over 16 years of age treated with mono- or combined hydantoin therapy 20.3% showed radiographic signs of anticonvulsant osteomalacia. With the exception of the patients with severe disturbances of the skeletal system no positive correlation was found with duration of therapy. The percentage of moderate bone changes was the highest in the patients treated for 1 to 2 years; the percentage of severe bone changes in the group treated over 10 years. The rate of osteomalacia correlated with the total dose of hydantoin, phenobarbital, or primidone; the correlation with the dose per year was even more evident. The risk of osteomalacia rose distinctly with doses over 3000 equivalent units/year. The patients with combined hydantoin-barbiturate treatment showed a higher risk than those treated with phenytoin alone. The rate of osteomalacia was the highest in the patients aged under 20 years and over 50 years. Males showed a relatively higher rate of osteomalacia than females, they were treated however with a higher dose per year. The chemical parameters blood alkaline phosphatase and 25-hydroxycholecalciferol corresponded to the radiographic signs, whereas calcium and anorganic phosphate showed no correlation. Early routine radiologic and chemical control especially of the epileptic patients with high risk of osteomalacia should be routinely performed in future.

Key words: Drug therapy in epilepsy – Side effects of antiepileptic drugs – Anticonvulsant osteomalacia.

Zusammenfassung. Von 837 über 16 Jahre alten mit Hydantoin, entweder allein oder in Kombination, behandelten Anfallskranken zeigten 20,3% röntgenologische Auffälligkeiten im Sinne einer Osteopathia antiepileptica. Außer für die Patienten mit schweren Knochenveränderungen fand sich keine positive Korrelation zur Dauer der Behandlung. Der Prozentsatz leichter Knochenveränderungen war bei den 1 bis 2 Jahre Behandelten, der Prozentsatz schwerer Knochenveränderungen bei den über 10 Jahre Behandelten am höchsten. Das Vorliegen einer Osteopathie war abhängig von der Gesamtmenge des eingenommenen Hydantoins, Phenobarbitals und Primidons; noch deutlicher war die Beziehung zu der pro Jahr eingenommenen Dosismenge. Bei einer Dosis über 3000 Äquivalenzeinheiten pro Jahr stieg das Risiko einer Osteopathie sprunghaft an. Die Patienten mit kombinierter Hydantoin-Barbiturat-Medikation wiesen eine stärkere Gefährdung als die ausschließlich mit Hydantoin behandelten auf. Die Osteopathierate war bei den unter 20jährigen sowie den über 50jährigen am häufigsten. Männer wiesen relativ mehr Osteopathien als Frauen auf, hatten aber auch durchschnittlich eine höhere jährliche Dosis erhalten. Von den klinisch-chemischen Werten zeigten die alkalische Phosphatase und das 25-OH-Cholecalciferol im Serum eine gute Übereinstimmung mit den erhobenen Röntgenbefunden, nicht dagegen das Kalzium sowie das anorganische Phosphat im Serum. Frühzeitige Kontrollen vor allem der besonders gefährdeten Epileptikergruppen durch Röntgenuntersuchungen sowie Bestimmungen von alkalischer Phosphatase und 25-OH-Cholecalciferol sollten in Zukunft routinemäßig erfolgen.

Schlüsselwörter: Antiepileptische Langzeittherapie – Nebenwirkungen von Antiepileptika – Osteopathia antiepileptica.

Einleitung

Unter der Vielzahl von Veröffentlichungen über die Osteopathie bei antikonvulsiver Langzeittherapie finden sich neben kasuistischen Darstellungen [1, 8, 9, 13, 18, 29, 31] vorwiegend Untersuchungen des Calcium- und Vitamin-D-Stoffwechsels an zahlenmäßig relativ begrenzten Patientenkollektiven [3, 4, 6, 7, 11, 15, 16, 19–21, 23, 25, 26, 29]. Screening-Untersuchungen an einem größeren Patientengut erfaßten meist laborchemische Parameter [14, 24] oder erstreckten sich vorwiegend auf Patienten im Kindesalter [17, 18]. Über systematische radiologische Untersuchungen von Erwachsenen liegen bisher wenig Arbeiten vor [5, 15, 22, 28]. Während allgemein eine Abhängigkeit der Häufigkeit der Knochenstoffwechselstörungen bei Epileptikern von der Dosis angenommen wird, sind die Meinungen hinsichtlich der Bedeutung der Behandlungsdauer für die Ausbildung einer Osteopathia antiepileptica bisher kontrovers.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der bei einer größeren Zahl erwachsener Epileptiker im Rahmen der routinemäßigen ambulanten Kontrollen erhobenen Röntgenbefunde einen Überblick über die Häufigkeit der Osteopathia antiepileptica zu gewinnen und die Beziehung dieser Knochenstoffwechselstörung zur Dauer der antiepileptischen Therapie und zur Menge der eingenommenen Medikamente zu untersuchen.

Material und Methoden

Es wurden die Unterlagen von 837 routinemäßig ambulant kontrollierten über 16 Jahre alten Epileptikern (514 männlich, 323 weiblich) mit einem Durchschnittsalter von $38 \pm 14,5$ Jahren ausgewertet. Alle Patienten hatten während eines Zeitraumes von 1 bis über 30 Jahren, im Mittel 13 Jahren, entweder Hydantoine allein oder in Kombination mit Phenobarbital, Primidon oder anderen Antiepileptika erhalten und waren mittels Röntgenuntersuchung des Hand- und Vorfußskelettes auf das Vorliegen einer Osteopathia antiepileptica hin untersucht worden. Die Röntgenaufnahmen wurden mit einem Mammographiegerät bei 30 kV Spannung und Belichtungsautomatik angefertigt und mit Hilfe einer Handlupe (Leitz, Wetzlar, $8\times$) ausgewertet.

Anhand des Röntgenbefundes wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1: röntgenologisch unauffällig; Gruppe 2: verdächtig; Gruppe 3: manifeste Osteopathie. Dabei wurden als verdächtig solche Befunde eingestuft, die nur eine Verschmälerung und streifige Strukturierung der Corticalis aufwiesen, als manifest Befunde mit zusätzlichen subperiostalen Resorptionen oder Akroosteolysen [22, 32].

Diese Gruppen wurden hinsichtlich der Behandlungsdauer, der Gesamtmenge eingenommener Antiepileptika, der durchschnittlichen Dosis, einer Behandlung mit Hydantoin-Monotherapie oder Kombination mit Barbituraten, des Manifestationsalters, der Geschlechtsverteilung und der laborchemischen Parameter verglichen.

Für jeden Patienten wurde die gesamte bis zum Zeitpunkt der Röntgenuntersuchung eingenommene Menge an Phenytoin, Phenobarbital und Primidon anhand der Krankenblattunterlagen ermittelt und in Äquivalenzeinheiten (Äqu.E.) nach dem Toxicitätsindex von Richens und Rowe [24] ausgedrückt. Dabei entsprechen 30 mg Phenobarbital und 50 mg Phenytoin je 1 Äqu.E., 250 mg Primidon entsprechen 1,5 Äqu.E.; Carbamazepin, Succinimide, Benzodiazepine etc. blieben unberücksichtigt.

Die durchschnittliche Jahresdosis wurde für jeden Probanden als Quotient aus Antikonvulsiva-Gesamtmenge in Äqu.E. und Behandlungsdauer in Jahren errechnet (Äqu.E./J.). Die statistische Auswertung der Beziehung zwischen Gesamtmenge der eingenommenen Antiepileptika bzw. der durchschnittlichen Dosis pro Jahr und der Häufigkeit pathologischer Röntgenbefunde erfolgte mit dem *t*-Test nach Student.

Entsprechend der mittleren Jahresdosis wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt, um die Osteopathiehäufigkeit für verschiedene Dosierungsbereiche aufzuzeigen. Ebenso wurde eine Einteilung nach fünf Altersgruppen vorgenommen, um eine mögliche unterschiedliche Gefährdung verschiedener Altersklassen aufzudecken.

An laborchemischen Daten waren bei 89% ($n=747$) der Probanden die alkalische Phosphatase, bei 84% ($n=700$) das Calcium, bei 60% ($n=505$) das anorganische Phosphat und bei 25% ($n=212$) das 25-Hydroxycholecalciferol im Serum bestimmt worden. Die drei ersten wurden mit dem Technicon Auto Analyzer SMA 12/60 gemessen, der Serumspiegel des 25-OH-D im kompetitiven Proteinbindungssay nach Edelstein u. Mitarb. [vgl. 15]. Ihre Bedeutung als Suchtest wird anhand der zu den röntgenologischen Daten gefundenen Beziehungen diskutiert.

Ergebnisse

Bei den 837 Patienten war der Röntgenbefund in 667 Fällen (79,7%) unauffällig (Gruppe 1), in 150 Fällen (17,9%) lag röntgenologisch ein Osteopathieverdacht (Gruppe 2) und in 20 Fällen (2,4%) eine manifeste Osteopathie (Gruppe 3) vor. Verdächtige und sichere Fälle zusammengekommen (Gruppe 2 und 3) ergibt sich eine Osteopathierate von 20,3% ($n=170$).

In Gruppe 1 betrug die Behandlungsdauer ($\bar{x} \pm s.d.$) $12,9 \pm 7,2$, in Gruppe 2 $12,6 \pm 7,8$ und in Gruppe 3 $16,6 \pm 8,5$ Jahre. Beim Vergleich der Gruppen mit Hilfe des *t*-Testes fand sich zwischen Gruppe 1 und 2 kein signifikanter Unter-

Tabelle 1. Beziehung zwischen Röntgenbefund und Behandlungsdauer

Gruppen nach Röntgenbefund	Behandlungsdauer in Jahren			
	1—2 (n = 54)	3—5 (n = 117)	6—10 (n = 178)	> 10 (n = 488)
1 (unauffällig)	36 = 66,7%	98 = 83,8%	140 = 78,6%	393 = 80,5%
2 (verdächtig)	17 = 31,5%	17 = 14,5%	35 = 19,7%	81 = 16,6%
3 (deutlich pathologisch)	1 = 1,9%	2 = 1,7%	3 = 1,7%	14 = 2,9%
2 + 3	18 = 33,3%	19 = 16,2%	38 = 21,4%	95 = 19,5%

schied, wohl aber zwischen Gruppe 3 und den beiden anderen Gruppen (P jeweils $< 0,025$).

54 (6,5%) der 837 Patienten waren 1 bis 2 Jahre lang, 117 (14,0%) 3 bis 5 Jahre, 178 (21,3%) zwischen 6 und 10 Jahren und 488 (58,3%) über 10 Jahre lang antikonvulsiv behandelt worden. Tabelle 1 zeigt in der Gruppe der 1 bis 2 Jahre Behandelten eine mit 33,3% deutliche Häufung auffälliger Röntgenbefunde, die jedoch vorwiegend durch Verdachtsfälle bedingt ist (31,5%; $n = 17$), während sich in dieser Gruppe nur 1 Patient mit röntgenologisch manifester Osteopathie findet. In der Gruppe der 3 bis 5 Jahre Behandelten sinkt die Osteopathierate auf 16,2%, darunter 1,7% manifeste Fälle, ab. Einen erneuten Gipfel sehen wir mit 21,4% röntgenologisch auffälligen Probanden bei den 6 bis 10 Jahre Behandelten sowie bei den über 10 Jahre Behandelten mit 16,6% Verdachtsfällen und 2,9% manifeste Osteopathien.

Die Gesamtmenge an eingenommenen Hydantoinen und Barbituraten in Äqu.E. ergab für Gruppe 1 einen Wert von $32\,757,89 \pm 25\,394,32$ ($\bar{x} \pm s.d.$), für Gruppe 2 $37\,855,42 \pm 30\,130,36$ und für Gruppe 3 $47\,903,55 \pm 30\,408,85$, für Gruppe 2 und 3 zusammen $39\,039,27 \pm 30\,206,81$ (Abb. 1). Sowohl zwischen Gruppe 1 und 2 ($P < 0,025$) als auch zwischen Gruppe 1 und 3 ($P < 0,005$) war der Unterschied signifikant; beim Vergleich der röntgenologisch normalen (Gruppe 1) mit den auffälligen (Gruppe 2 und 3) Patienten fand sich ein t -Wert von 2,7586 ($P < 0,005$).

Die durchschnittliche Jahresdosis betrug für Gruppe 1 $2\,551,27 \pm 1\,024,43$, für Gruppe 2 $2\,931,06 \pm 1\,051,16$, für Gruppe 3 $3\,035,45 \pm 1\,044,27$ und für Gruppe 2 und 3 zusammen $2\,950,54 \pm 2\,047,69$ Äqu. E./J. (Abb. 2). Die Werte der Gruppe 1 wichen jeweils signifikant von denen der Gruppe 2 und 3 ab ($P < 0,0005$ bzw. $P < 0,025$); der t -Wert beim Vergleich von Gruppe 1 mit den Gruppen 2 und 3 gemeinsam lag bei 4,4935 ($P < 0,0005$). Die Häufigkeit der Osteopathierate in vier nach ihrer unterschiedlichen jährlichen Dosis gebildeten Gruppen zeigt Tabelle 2.

247 (29,5%) der Patienten hatten eine Monotherapie mit Hydantoinen erhalten; 590 (70,5%) hatten Hydantoine zumindest zeitweise kombiniert mit Pheno-barbital oder Primidon, z.T. auch in Kombination mit weiteren Antiepileptika

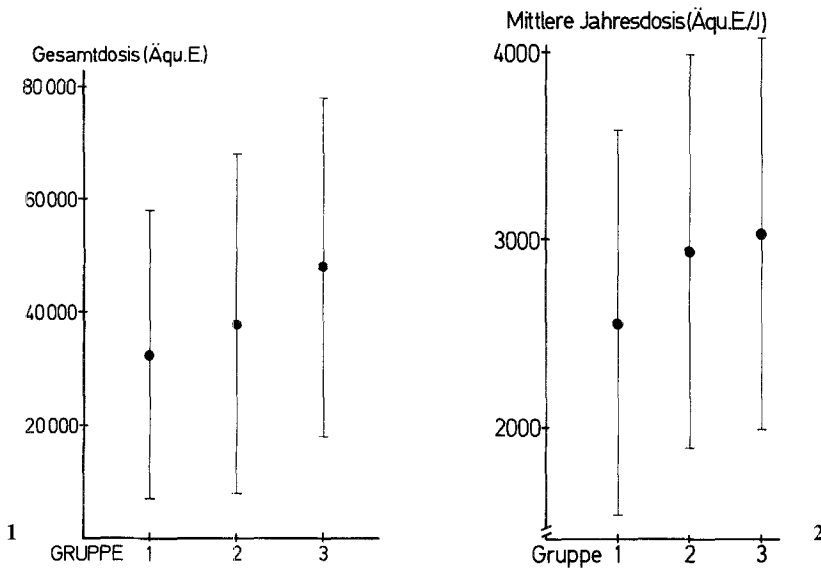


Abb. 1. Beziehung zwischen Röntgenbefund (Gruppe 1: unauffällig, $n = 667$; Gruppe 2: verdächtig, $n = 150$; Gruppe 3: deutlich pathologisch, $n = 20$) und der Gesamtmenge eingenommener Antiepileptika in Äquivalenzeinheiten ($\bar{x} \pm s.d.$)

Abb. 2. Beziehung zwischen Röntgenbefund (wie in Abb. 1) und der mittleren Jahresdosis der eingenommenen Antiepileptika in Äquivalenzeinheiten pro Jahr ($\bar{x} \pm s.d.$)

Tabelle 2. Häufigkeit normaler und pathologischer Röntgenbefunde in 4 Gruppen mit jeweils unterschiedlicher mittlerer Jahresdosis (Äquivalenzeinheiten pro Jahr)

Gruppen nach Röntgenbefund	Antiepileptika-Dosis in Äqu.E./Jahr			
	≤ 2000 ($n = 227$)	2001—3000 ($n = 344$)	3001—4000 ($n = 180$)	> 4000 ($n = 86$)
1 (unauffällig)	192 = 84,6%	287 = 83,4%	126 = 70%	62 = 72%
2 (verdächtig)	30 = 13,2%	54 = 15,7%	46 = 25,6%	20 = 23,3%
3 (deutlich pathologisch)	5 = 2,2%	3 = 0,9%	8 = 4,4%	4 = 4,7%
2 + 3	35 = 15,4%	57 = 16,6%	54 = 30%	24 = 28%

eingenommen. Davon hatten 90 Patienten konstant nur ein einziges Kombinationspräparat erhalten. Die Verteilung der Röntgenbefunde in den jeweiligen nach Behandlungsart unterschiedlichen Kollektiven ist Tabelle 3 zu entnehmen. Es zeigt sich bei kombinierter Hydantoin-Barbiturat-Therapie mit 22,5% ein wesentlich höherer Prozentsatz an auffälligen Röntgenbefunden als bei Hydantoin-Monotherapie (15%). Bei ausschließlicher Anwendung eines einzigen Kom-

Tabelle 3. Häufigkeit normaler, verdächtiger und deutlich pathologischer Röntgenbefunde bei Anfallskranken mit Hydantoin-Monotherapie und mit Kombinationstherapie (Hydantoin mit anderen Antiepileptika)

Gruppen nach Röntgenbefund	Hydantoin- Monotherapie (n = 247)	Kombinationstherapie	
		(n = 590)	davon konstant nur 1 Kombi- nationspräparat (n = 90)
1 (unauffällig)	210 = 85%	457 = 77,5%	72 = 80%
2 (verdächtig)	34 = 13,8%	116 = 19,6%	16 = 17,8%
3 (deutlich patho- logisch)	3 = 1,2%	17 = 2,9%	2 = 2,2%
2 + 3	37 = 15%	133 = 22,5%	18 = 20%

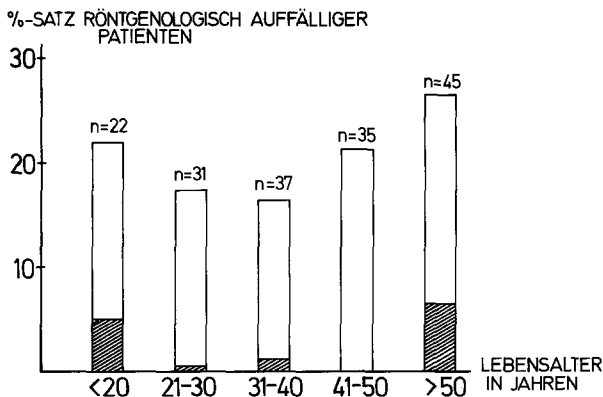


Abb. 3. Osteopathierate in den verschiedenen Altersgruppen (□ verdächtiger, ■ deutlich pathologischer Röntgenbefund)

binationenpräparates ergibt sich mit 20% wiederum ein etwas niedrigerer Prozentsatz als bei allen mit Kombinationstherapie Behandelten.

Abbildung 3 zeigt die Beziehung der pathologischen Röntgenbefunde zum Lebensalter. Während die Osteopathierate unserer unter 20jährigen sowie der über 40 Jahre alten Epileptiker, besonders deutlich aber der über 50jährigen, über dem Mittel aller Patienten liegt, sinkt sie im 3. und 4. Lebensjahrzehnt deutlich ab.

Beim Vergleich der Häufigkeit auffälliger Röntgenbefunde zwischen den Geschlechtern zeigte sich bei den 514 männlichen Patienten mit 125 (24,3%) gegenüber 45 (13,9%) der 323 weiblichen Patienten eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes. Dabei hatten die Männer jedoch eine signifikant höhere Jahresdosis erhalten als die Frauen (mittlere Jahresdosis ($\bar{x} \pm s.d.$) der männlichen Patienten $2679,92 \pm 1040,97$ gegenüber $2543,47 \pm 1032,74$ der weiblichen Patienten, $P < 0,05$).

Tabelle 4. Klinisch-chemische Parameter (alkalische Phosphatase, Calcium, 25-Hydroxy-Cholecalciferol = 25-OH-D, anorganisches Phosphat im Serum) bei den einzelnen Gruppen nach Röntgenbefund

Gruppen nach Röntgenbefund	Alkal. Phosphatase		Calcium		25-OH-D		Anorg. Phosphat	
	≤ 150 mU/ml	> 150 mU/ml	≥ 4,5 mval/l	< 4,5 mval/l	normal	ernied- rigt	≥ 2,5 mg/ 100 ml	< 2,5 mg/ 100 ml
Gesamt (1 + 2 + 3)	n = 747		n = 771		n = 212		n = 505	
	491	256	531	240	161	51	453	52
	= 65,7% = 34,3%		= 68,9% = 31,1%		= 76% = 24%		= 89,7% = 10,3%	
1 (unauffällig)	n = 587		n = 616		n = 145		n = 416	
	410	177	422	194	113	32	370	46
	= 69,9% = 30,1%		= 68,5% = 31,5%		= 77,9% = 22,1%		= 88,9% = 11,1%	
2 (verdächtig)	n = 140		n = 136		n = 59		n = 80	
	74	66	96	40	43	16	75	5
	= 52,9% = 47,1%		= 70,6% = 29,4%		= 72,9% = 27,1%		= 93,75% = 6,25%	
3 (deutlich patho- logisch)	n = 20		n = 19		n = 8		n = 9	
	7	13	13	6	5	3	8	1
	= 35% = 65%		= 68,4% = 31,6%		= 62,5% = 37,5%		= 88,9% = 11,1%	
2 + 3	n = 160		n = 155		n = 67		n = 89	
	81	79	109	46	48	19	83	6
	= 50,6% = 49,4%		= 70,3% = 29,7%		= 71,6% = 28,4%		= 93,3% = 6,7%	

Die Beziehung der laborchemischen Parameter zu den röntgenologischen Gruppen zeigt Tabelle 4. Bei 747 Probanden (89,3%) war eine Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase durchgeführt worden. Dabei zeigten sich bei 256 (34,3%) auf über 150 mU/ml erhöhte Werte. Die alkalische Phosphatase war in Gruppe 2 bei 47,1%, in Gruppe 3 bei 65% und bei allen röntgenologisch auffälligen Patienten zusammen bei 49,4% erhöht. Bei 217 der Patienten mit erhöhter alkalischer Phosphatase war gleichzeitig der Calciumspiegel im Serum bestimmt worden. Dabei lag in 27,2% (n = 59) eine gleichzeitige Erniedrigung des Serumcalciumspiegels vor. Die Bestimmung des Serumcalciums bei 700 Patienten (83,6%) zeigte in der Gruppe 1 in 31,5% auf unter 4,5 mval/l erniedrigte Werte, in Gruppe 2 in 29,4%, in Gruppe 3 in 31,6% und in Gruppe 2 und 3 in 29,7%. Eine Erniedrigung des 25-Hydroxycholecalciferol-Serumspiegels fand sich im vorliegenden Material in Gruppe 1 bei 22,1% der untersuchten Patienten, in Gruppe 2 bei 27,1%, in Gruppe 3 bei 37,5% und in Gruppe 2 und 3 bei 28,4%. Erniedrigte Werte des anorganischen Serumphosphats wurden mit Werten unter 2,5 mg/100 ml bei 10,3% aller Probanden (n = 505), bei 11,1% der aus Gruppe 1, bei 6,3% der aus Gruppe 2, bei 11,1% der aus Gruppe 3 und bei 6,7% der aus Gruppe 2 und 3 untersuchten Patienten gefunden.

Diskussion

Osteopathiehäufigkeit insgesamt

Die Häufigkeit auffälliger Röntgenbefunde (Gruppe 2 und 3) stimmt mit 20,3% gut mit dem überwiegend angenommenen Prozentsatz von etwa 20% antikonvulsiver Knochenstoffwechselstörungen überein [18]. Dieser Prozentsatz wird allerdings meist auf die Hypocalcämierate bezogen [14, 18, 22]. Bei Zugrundelegung anderer Parameter werden Häufigkeiten von 10–30% genannt. Christiansen et al., die in der größten bisher durchgeführten Studie 226 Epileptiker untersuchten, fanden bei Photonenabsorptionsmessungen in 18% der untersuchten Anfalls-kranken eine im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv deutlich verminderte Knochendichte [5]. Der von Sotaniemi et al. [28] gefundene, im Vergleich zu unseren sowie allen übrigen in der Literatur beschriebenen Ergebnissen deutlich höhere Wert von 77% röntgenologisch auffälliger Probanden dürfte auf der andersartigen Methodik, möglicherweise auch auf einer anderen Zusammensetzung des Patientenkollektivs beruhen.

Häufigkeit in bezug auf die Behandlungsdauer

Das mit 33,3% sehr hohe Vorkommen auffälliger Röntgenbefunde schon im zweiten Behandlungsjahr, während die Osteopathierate in den Gruppen mit länger dauernder Behandlung um 19% liegt und nicht wesentlich ansteigt, spricht gegen die von mehreren Autoren [5, 18, 30] vertretene Ansicht, daß die Osteopathiehäufigkeit mit der Behandlungsdauer zunimmt. Allerdings war unsere Gruppe der nur 1 bis 2 Jahre Behandelten mit 54 Patienten im Vergleich zu den übrigen Gruppen relativ klein. Die Mehrzahl der Autoren, die sich zumeist auf Calcium-Stoffwechsel-Parameter stützen, sehen ebenso wie wir keine Abhängigkeit der Knochenstoffwechselstörung von der Behandlungsdauer [2, 14, 23, 28]. Legen wir allerdings nur die röntgenologisch manifesten Osteopathien unseres Patientenkollektivs zugrunde, können wir hier doch eine Beeinflussung durch die Behandlungsdauer sehen: Mit 2,9% findet sich hier in der Gruppe der über 10 Jahre Behandelten eine deutliche Häufung manifester Osteopathien im Vergleich zu den kürzer Behandelten. Der hohe Prozentsatz an Verdachtsfällen unter unseren 1 bis 2 Jahre Behandelten legt die Schlußfolgerung nahe, daß es schon relativ frühzeitig zu Beginn der antiepileptischen Langzeitbehandlung zu Veränderungen im Knochen-Mineralstoffwechsel kommt, daß aber die Entwicklung schwerer manifester Osteopathien einige Jahre in Anspruch nimmt. Der nach dem zweiten Behandlungsjahr wieder abfallende Prozentsatz an auffälligen Röntgenbefunden könnte darauf hindeuten, daß sich die veränderten Calcium- und Knochen-Stoffwechsel-Parameter bei einem Teil der Patienten auch ohne Vitamin-D-Therapie wieder in einer Art Selbstheilungs- bzw. Adaptationsprozeß normalisieren.

Häufigkeit in Abhängigkeit von der Antiepileptika-Dosis

Der Ansicht von Kraft et al. [14] von der Dosisunabhängigkeit der Osteopathia antiepileptica, die sich allerdings nur auf die Bestimmung der intestinalen

Calcium-Resorptionsrate stützt, kann aufgrund unserer Ergebnisse eindeutig widersprochen und Christiansen et al. [5], Kruse [17, 18] und Stögmann [30] zugestimmt werden. Dabei sehen wir eine Zunahme der Osteopathiehäufigkeit sowohl in Abhängigkeit von der Gesamtmenge der eingenommenen Antiepileptika als auch eine noch wesentlich deutlichere Abhängigkeit von der jährlichen Dosis. Es erscheint uns wichtig, auf die „kritische Grenze“ von 3000 Äqu. E. pro Jahr hinzuweisen. Unterhalb dieser Dosis liegt die Osteopathierate um 16% mit unter 2% manifester Osteopathien, oberhalb von 3000 Äqu. E./J. liegt die Osteopathierate jedoch bei 28—30% mit etwa 4,5% manifesten Fällen (vgl. Tabelle 2). Die üblichen Dosierungen von 300—400 mg Phenytoin/d oder bis zu 5 Tabletten à 250 mg Primidon/d liegen noch unter dieser „kritischen Grenze“. Eine Hydantoin-Barbiturat-Kombinationstherapie, z. B. mit 300 mg Phenytoin und 750 mg Primidon, überschreitet sie jedoch. Der kritische Wert wird auch schon bei einer Dosis von 3 Tabletten/d eines der üblichen Kombinationspräparate, wie Antisacer comp. und Comital L, überschritten. Unter unseren 837 Patienten hatten immerhin 266 (31,8%) mittlere Jahresdosen über 3000 Äqu. E. erhalten.

Mono- und Kombinationstherapie

Hier bestätigen unsere Ergebnisse die anderer Autoren, die bei kombinierter Hydantoin-Barbiturat-Behandlung einen wesentlich höheren Prozentsatz an Osteopathien finden als bei ausschließlicher Hydantoin-Behandlung [17, 18, 24, 27, 28], während sie denen von Kraft et al. [14] und Pylypchuk et al. [23] widersprechen. Der gegenüber der Gesamtgruppe der kombiniert Behandelten niedrigere Prozentsatz an auffälligen Röntgenbefunden bei Patienten, die ausschließlich ein einziges Kombinationspräparat erhalten hatten, gibt zu Überlegungen Anlaß, ob die Osteopathierate nicht auch durch wiederholte Änderung der Zusammensetzung der antiepileptischen Kombinationstherapie beeinflußt werden könnte.

Beziehung zum Lebensalter

Der zweigipfelige Verlauf der Osteopathierate in Abhängigkeit vom Lebensalter (Abb. 3) dürfte durch eine besondere Anfälligkeit des Knochenstoffwechsels gegenüber schädigenden Einflüssen zur Zeit des Wachstums sowie der Involution bedingt sein. Unsere Befunde stützen die von Kruse [18] vertretene Auffassung, daß Epileptiker im Kindes- und Jugendalter stärker als Erwachsene von einer Osteopathia antiepileptica bedroht sind.

Geschlechtsverteilung

Das von uns gefundene relative Überwiegen des männlichen Geschlechtes in den Gruppen 2 und 3 läßt sich durch die höhere Antiepileptika-Dosis erklären, die die Männer unter unseren Probanden erhalten hatten. Es kann somit aufgrund der von uns gefundenen Geschlechtsbeziehungen keineswegs die Ansicht von Kruse [18] widerlegt werden, wonach die Osteopathia antiepileptica beide Geschlechter in gleichem Maße betrifft. Ähnliche Unterschiede bei der Dosierung der Anti-

epileptika waren möglicherweise auch für die von Mosekilde und Melsen [20] beschriebenen deutlicheren Störungen des Calciumstoffwechsels bei Männern gegenüber Frauen verantwortlich. Im Gegensatz zu diesen sowie unseren Ergebnissen fanden Kraft et al. [14] bei weiblichen Anfallskranken eine deutlichere Störung des Calciumstoffwechsels als bei männlichen. Eine endgültige Klärung der Frage, ob es bei der Osteopathia antiepileptica eine Geschlechtsbevorzugung gibt, wird sich erst durch weitere vergleichende Untersuchungen ergeben.

Klinisch-chemische Zusatzuntersuchungen

Unter den laborchemischen Parametern zeigt sich mit 49% erhöhter Werte der alkalischen Serumphosphatase in Gruppe 2 und 3 und 65% in Gruppe 3 allein gegenüber nur 30% bei den röntgenologisch unauffälligen Patienten eine gute Übereinstimmung mit dem Röntgenbefund. Unsere Ergebnisse bestätigen die Bedeutung dieser wenig aufwendigen und kaum belastenden Untersuchung als Suchtest [27]. Das Serumcalcium zeigt keine Übereinstimmung mit den Röntgenbefunden. Eine gute Korrelation zu den Röntgenbefunden weisen dagegen die 25-OH-Cholecalciferol-Werte auf, bei denen in Gruppe 2 und 3 der Prozentsatz pathologisch niedriger Werte deutlich höher lag als in Gruppe 1. Beim anorganischen Serumphosphat war der Prozentsatz erniedrigter Werte in Gruppe 1 sogar noch höher als in den Gruppen 2 und 3. Die Bestimmung des anorganischen Phosphates im Serum scheint somit als Suchtest auf das Vorliegen einer antikonvulsiven Osteopathie wenig brauchbar.

Folgerungen

Als Konsequenz für die Praxis läßt sich aus der vorliegenden Studie folgendes entnehmen: Zu den Risikogruppen im Hinblick auf das Auftreten einer Osteopathia antiepileptica gehören in erster Linie Patienten, die im Jahresdurchschnitt eine höhere Dosis als 3000 Äquivalenzeinheiten erhalten, ferner Jugendliche und Patienten in höherem Lebensalter. Kombinationen von Hydantoinen mit Barbituraten bergen ein höheres Osteopathierisiko in sich als Hydantoin-Monotherapie. Männer erscheinen zumindest insofern gefährdeter, als sie durchschnittlich mit höheren Antiepileptika-Dosen behandelt werden als Frauen. Die Behandlungsdauer spielt gegenüber der Dosierung keine wesentliche Rolle. Auffällige Röntgenbefunde werden in einem hohen Prozentsatz schon in den ersten Behandlungsjahren registriert, weshalb eine frühzeitig einsetzende konsequente Überwachung des Skelettstoffwechsels antiepileptisch Behandelte gefordert werden muß. Neben Röntgenuntersuchungen erscheinen als Suchtests auf antiepileptische Osteopathie die Bestimmung der alkalischen Phosphatase und des 25-Hydroxy-Cholecalciferols sinnvoll, weniger dagegen die des Calciums sowie des anorganischen Phosphates im Serum.

Literatur

1. Barwich, D.: Myopathie und Osteomalazie nach langdauernder antiepileptischer Behandlung. Münch. med. Wschr. **116**, 2113—2116 (1974)
2. Berger, G., Munde, B.: Knochenstrukturveränderungen bei antikonvulsiver Langzeitbehandlung. Dtsch. Gesundheitsw. **15**, 1549—1551 (1970)

3. Bouillon, R., Reynaert, J., Claes, J. H., Lissens, W., Moor, P. de: The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-hydroxy-vitamin D, calcium, and parathyroid hormone. *J. clin. Endocr.* **41**, 1130—1135 (1975)
4. Christiansen, C., Kristensen, M., Rødbro, P.: Latent osteomalacia in epileptic patients on anticonvulsants. *Brit. med. J.* **1972 III**, 738—739
5. Christiansen, C., Rødbro, P., Lund, M.: Effect of vitamin D on bone mineral mass in normal subjects and in epileptic patients on anticonvulsants: a controlled therapeutic trial. *Brit. med. J.* **1973 II**, 208—209
6. Christiansen, C., Rødbro, P., Sjö, O.: "Anticonvulsant action" of vitamin D in epileptic patients? A controlled pilot study. *Brit. med. J.* **1974 II**, 258—259
7. Christiansen, C., Rødbro, P., Munck, O., Munck, O.: Actions of vitamins D₂ and D₃ and 25-OHD₃ in anticonvulsant osteomalacia. *Brit. med. J.* **1975 II**, 363—365
8. Dent, C. E., Richens, A., Rowe, D. J. F., Stamp, T. C. B.: Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Brit. med. J.* **1970 IV**, 69—72
9. Flury, W.: Osteomalazie nach langdauernder antiepileptischer Behandlung. *Schweiz. med. Wschr.* **102**, 1333—1338 (1972)
10. Genuth, S., Klein, L., Rabinovich, S., King, K.: Osteomalacia accompanying chronic anticonvulsant therapy. *J. Clin. Endocr.* **35**, 378—386 (1972)
11. Hahn, T. J., Birge, S. J., Scharp, C. R., Avioli, L. V.: Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J. Clin. Invest.* **51**, 741—748 (1972)
12. Hunter, J., Maxwell, J. D., Stewart, D. A., Parsons, V., Williams, R.: Altered Calcium Metabolism in Epileptic Children on Anticonvulsants. *Brit. med. J.* **1971 IV**, 202—204
13. Keck, E., Sonnenberg, A., Krüskemper, H. L.: Osteomalazie und sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Zusammentreffen von $\frac{2}{3}$ -Resektion des Magens und antikonvulsiver Therapie. *Inn. Med.* **4**, 228—231 (1977)
14. Kraft, D., Schaefer, K., Bochentin, W., Herrath, D. v., Opitz, A., Koeppe, P.: Untersuchungen zum Calcium-Stoffwechsel bei antiepileptischer Therapie. *Nervenarzt* **44**, 150—154 (1973)
15. Krause, K.-H., Prager, P., Schmidt-Gayk, H., Ritz, E.: Diagnostik der Osteopathia antiepileptica im Erwachsenenalter. *Dtsch. med. Wschr.* **102**, 1872—1877 (1977)
16. Krause, K.-H., Bohn, T., Schmidt-Gayk, H., Prager, P., Ritz, E.: Zur prophylaktischen Gabe von Vitamin D₂ und D₃ bei Anfallskranken. *Nervenarzt* **49**, 174—180 (1978)
17. Kruse, R.: Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie (Vorläufige Mitteilung). *Mtschr. Kinderheilk.* **116**, 378—380 (1968)
18. Kruse, R.: Osteopathien, Kalzium- und Vitamin-D-Stoffwechselstörungen unter antiepileptischer Langzeittherapie. In: *Antiepileptische Langzeitmedikation. Bibl. psychiat. (Basel)* **151** (1975)
19. Linde, J., Hansen, J. M., Siersbaek-Nielsen, K., Fuglsang-Fredriksen, V.: Bone density in patients receiving long-term anticonvulsant therapy. *Acta neurol. scand.* **47**, 650—651 (1971)
20. Mosekilde, L., Melsen, F.: Anticonvulsant osteomalacia determined by quantitative analysis of bone changes. *Acta med. Scand.* **199**, 349—355 (1976)
21. Mosekilde, L., Melsen, F., Christensen, M. S., Lund, B., Sørensen, O. H.: Effect of long-term vitamin D₂ treatment on bone morphometry and biochemical values in anticonvulsant osteomalacia. *Acta med. Scand.* **201**, 303—307 (1977)
22. Prager, P. J., Krause, K.-H., Ritz, E., Schmidt-Gayk, H.: Handskelettaufnahmen in Mammographietechnik bei Patienten unter antiepileptischer Medikation. *Fortschr. Röntgenstr.* **126**, 371—375 (1977)
23. Pylypchuk, G., Oreopoulos, D. G., Wilson, D. R., Harrison, J. E., McNeill, K. G., Mcema, H. E., Ogilvie, R., Sturtridge, W. C., Murray, T. M.: Calcium metabolism in adult outpatients with epilepsy receiving long-term anticonvulsant therapy. *Can. Med. Assoc. J.* **118**, 635—638 (1978)
24. Richens, A., Rowe, D. J. F.: Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Brit. med. J.* **1970 IV**, 73—76
25. Schaefer, K., Kraft, D., Herrath, D. v., Opitz, A.: Intestinal absorption of vitamin D₃ in epileptic patients and phenobarbital-treated rats. *Epilepsia (Amst.)* **13**, 509—519 (1972)

26. Schaefer, K., Herrath, D. v., Kraft, D.: Calciumstoffwechselstörungen bei antiepileptischer Therapie. *Dtsch. med. Wschr.* **98**, 1043—1046 (1973)
27. Sonnenberg, A., Sonnenberg, G. E.: Osteopathie durch Antikonvulsiva: Pathogenese, Klinik und Therapie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **46**, 248—259 (1978)
28. Sotaniemi, E. A., Hakkarainen, H., Puranen, J. A., Lahti, R. O.: Radiologic bone changes and hypocalcaemia with anticonvulsant therapy in epilepsy. *Ann. intern. Med.* **77**, 389—394 (1972)
29. Stamp, T. C. B., Round, J. M., Rowe, D. J. F., Haddad, J. G.: Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Brit. med. J.* **1972** *IV*, 9—12
30. Stögmann, W.: Ossifikationsstörungen bei antikonvulsiver Langzeitbehandlung. *Pädiat. Pädol.* **6**, 280—286 (1971)
31. Varkey, K., Raman, P. T., Bhaktaviziam, A., Taori, G. M.: Osteomalacia due to phenytoin sodium. *J. neurol. Sci.* **19**, 287—295 (1973)
32. Wendenburg, H. H., Baldauf, C., Barwich, D.: Vitamin-D-Mangel-Osteopathie nach antikonvulsiver Langzeitbehandlung. *Fortschr. Röntgenstr.* **124**, 7—11 (1976)
33. Wright, J. A.: Trinuride in the treatment of major epilepsy. *Epilepsia (Amst.)* **6**, 67—74 (1965)

Eingegangen am 4. Oktober 1978