

Abkürzungen

BNS	Blitz-Nick-Salaam
ICISS	International Collaborative Infantile Spasms Study
IS	Infantile Spasms
MRT	Magnetresonanztomographie
RCT	Randomised Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie
UKISS	United Kingdom Infantile Spasms Study

Zusammenfassung

Einführung: BNS(Blitz-Nick-Salaam)-Epilepsie und West-Syndrom sind klassische Formen einer epileptischen Enzephalopathie, bei der die Prognose durch die Epilepsie mitbestimmt wird.

Diagnostik: Diagnostisch aussagekräftig ist die Video-EEG-Untersuchung im Wachen und im Schlaf. Die Hypsarrhythmie ist das Kennzeichen des West-Syndroms. Sie ist aber keine zwingende Voraussetzung für die Diagnose BNS-Epilepsie, wenn die Anfallsymptome typisch sind. Anfälle lassen sich häufig im EEG erfassen, wenn die Aufzeichnung nach dem Aufwachen für einige Minuten fortgesetzt wird. Die ätiologische Abklärung sollte wegen der vielen möglichen Ursachen pragmatisch und kostenschonend erfolgen. Oft liefern schon Anamnese und klinische Untersuchung entscheidende Hinweise. Zur Diagnostik gehört in der Regel die Magnetresonanztomographie des Gehirns. Stoffwechselkrankheiten und genetische Abklärungen sollten erst dann in Betracht gezogen werden, wenn die vorausgehende Anamnese hierfür suspekt ist oder die BNS-Epilepsie therapieresistent bleibt.

Therapie: Therapieziel ist ein rasches Sistieren der BNS-Anfälle und der Hypsarrhythmie im Wach- und Schlaf-EEG als Voraussetzung für die bestmögliche Entwicklung des Kindes. Alle wesentlichen internationalen Leitlinien zur BNS-Epilepsie bewerten Hormone (ACTH, orale Glukokortikoide) und Vigabatrin als wirksam oder wahrscheinlich wirksam und deshalb als Mittel der ersten Wahl. Andere Medikamente oder ketogene Diäten können im Einzelfall wirksam sein, eignen sich aber ausdrücklich nicht als primäre Behandlungsoption. Ein

Bernhard Schmitt

Abteilung klinische Neurophysiologie/Epilepsie, Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderklinik Zürich

Einsatz bei Therapieresistenz kann in Betracht gezogen werden. Epilepsiechirurgische Optionen sind bei Therapieresistenz frühzeitig zu erwägen, insbesondere bei sichtbaren fokalen Hirnläsionen.

Schlussfolgerung: BNS-Epilepsie ist eine epileptische Enzephalopathie für deren Behandlung wirksame Therapien zur Verfügung stehen und deren rasche Diagnose und Behandlung wesentlich für die Prognose der betroffenen Kinder ist.

Epileptologie 2016; 33: 112 – 116

Schlüsselwörter: BNS-Epilepsie, West-Syndrom, Behandlung

Infantile Spasms and West Syndrome

Introduction: Infantile spasms (IS) and West syndrome are epileptic encephalopathies in which epilepsy contributes to the prognosis and outcome of the child.

Diagnostics: Video-EEG recordings awake and asleep are the most relevant examination. Hypsarrhythmia is the criterion for West syndrome but not mandatory for the diagnosis of IS when otherwise seizures and ictal EEG are compatible. Because spasms often occur short after awakening, EEG registration should be continued after sleep for several minutes. The aetiology of IS is comprehensive and a pragmatic and cost-saving diagnostic approach is recommended. History and clinical examination often provide important clues. Magnet resonance imaging of the brain is the standard diagnostic tool. Metabolic and genetic diseases should be considered only when the history is indicative or when the spasms are drug refractory.

Treatment: The aim of treatment is a rapid cessation of IS and the disappearance of hypsarrhythmia in the EEG awake and asleep. Both probably provide the best prerequisite for the child's development. All relevant international guidelines appraise hormonal treatment (ACTH, oral glucocorticoids) and vigabatrin as effective or probably effective and as first line drugs in IS. Other anticonvulsants and ketogenic diet may have an effect in individual patients, but are not appropriate as primary treatment in IS. They could be applied when the first line drugs are ineffective. Surgical options should be

considered early when IS are drug refractory, especially when focal brain lesions are visible.

Conclusion: IS is an epileptic encephalopathy in which rapid diagnosis and effective treatment is necessary for the best possible development of the child.

Key words: Infantile spasms, West syndrome, treatment

Spasmes infantiles et syndrome de West

Introduction : les spasmes infantiles et le syndrome de West sont les formes classiques d'une encéphalopathie épileptique dont le pronostic est déterminé également par l'épilepsie.

Diagnostic : l'EEG-vidéo pendant la phase d'éveil et le sommeil est l'outil diagnostique le plus parlant. L'hypsarythmie est le signe distinctif du syndrome de West, mais elle ne constitue pas une condition obligatoire pour le diagnostic des spasmes infantiles lorsque les symptômes de la crise sont typiques. Il est souvent possible d'enregistrer des crises à l'EEG lorsque l'enregistrement est prolongé pendant quelques minutes après le réveil. En raison des nombreuses causes possibles, les recherches étiologiques devront être pragmatiques et ne pas entraîner de coûts importants. L'anamnèse et l'examen clinique fournissent souvent à eux seuls des indications décisives. Parmi les outils utilisés pour le diagnostic figure généralement l'imagerie par résonance magnétique du cerveau. Les maladies métaboliques et les tests génétiques ne doivent être envisagés que si l'anamnèse préalable suscite un doute à ce sujet ou si les spasmes infantiles résistent au traitement.

Traitement : le traitement vise à arrêter rapidement les spasmes infantiles et l'hypsarythmie lors de l'EEG en phase d'éveil et de sommeil comme condition pour le développement optimal de l'enfant. Toutes les lignes directrices internationales importantes relatives aux spasmes infantiles considèrent les hormones (ACTH, glucocorticoïdes oraux) et le vigabatrin comme efficaces ou vraisemblablement efficaces et donc comme des produits de premier choix. D'autres médicaments ou les régimes céto-gènes peuvent être efficaces chez certains, mais ne sont clairement pas adaptés comme option thérapeutique de première ligne. Leur utilisation peut être envisagée en cas de résistance au traitement. Les options offertes par la chirurgie épileptique doivent être considérées suffisamment tôt en cas de résistance au traitement, en particulier en présence de lésions cérébrales focales visibles.

Conclusion : les spasmes infantiles sont une encéphalopathie épileptique pour laquelle il existe des traitements efficaces et dont le diagnostic et le traitement rapides sont essentiels pour le pronostic des enfants concernés.

Mots-clés : Spasmes infantiles, syndrome de West, traitement

Einleitung

Die Blitz-Nick-Salaam (BNS)-Epilepsie ist eine klassische Form der epileptischen Enzephalopathie, bei der neben der Grundkrankheit die Epilepsie wesentlich die Prognose beeinflusst. Entsprechend ist es für die Prognose des betroffenen Säuglings von entscheidender Bedeutung, rasch die Diagnose zu stellen und eine wirksame Therapie einzuleiten.

Obwohl die sehr gute Wirksamkeit der Hormontherapie schon sehr lange bekannt ist, wurden und werden immer wieder neue Therapieansätze propagiert und probiert, ohne dass diese an die Erfolge der Hormontherapie herankommen. Dieses Experimentieren und Probieren, meist ohne Vergleich zum „Goldstandard“ Hormontherapie, wird mit den nicht unerheblichen Nebenwirkungen der Hormontherapie begründet. Die häufig nicht ausreichend evaluierten Therapieansätze führen nicht selten zu einem vermeidbaren Zeitverlust, der sich – wie man heute weiss – auf die Entwicklungs- und möglicherweise auch auf die Epilepsieprognose der Kinder nachteilig auswirkt.

Der folgende Beitrag soll eine kurze Übersicht über Definitionen, klinische Manifestation, Ätiologie, diagnostische Ansätze und vor allem über wirksame Therapien geben. Eine ausführliche Ausarbeitung der therapeutischen Optionen und eine umfassende Literaturübersicht finden sich unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-022.html> oder in der englischen Fassung der BNS-Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie [1].

Definition und Klinik

Die Definitionen beziehen sich auf einen 2004 veröffentlichten Konsens [2]. „Epileptic spasms“ entspricht hierbei dem Begriff „epileptische Spasmen“ und „infantile spasms“ dem Begriff „BNS-Epilepsie“ oder „BNS-Anfälle“. „Epileptische Spasmen“ bezeichnen den Anfallstyp und BNS-Epilepsie das Epilepsiesyndrom. Ein West-Syndrom liegt vor, wenn die BNS-Epilepsie mit einer Hypsarrhythmie im EEG assoziiert ist.

BNS-Anfälle sind serielle symmetrische oder asymmetrische Beuge-, Streck- oder kombinierte Beuge-Streckspasmen. Die Anfallssymptome können manchmal auch nur diskret auftreten, zum Beispiel als serielle tonische Anspannung einzelner Muskeln oder Muskelgruppen, welche dann oft nur im iktalen Video-EEG als BNS-Anfälle zu identifizieren sind. Nicht serielle, einzelne Spasmen („infantile single spasm variant“) kommen vor, sollten aber nur dann als BNS-Anfälle bezeichnet werden, wenn das iktale oder interiktale EEG mit einer BNS-Epilepsie vereinbar ist.

Neben den BNS-Anfällen können auch sekundäre Symptome den Verdacht auf eine BNS-Epilepsie hervorrufen. Hierzu gehören Entwicklungsrückschritte, Wesensveränderungen oder ein Verlust des Blickkontakts. Oft sind bei diesen Kindern die BNS-Anfälle nur diskret sichtbar, oder sie werden nicht als Anfallssymptom erkannt.

Zur Definition der BNS-Epilepsie gehört auch ein Manifestationsalter unter 2 Jahren, meist 3. - 14. Lebensmonat. BNS-Anfälle können aber auch bei jüngeren Kindern im Rahmen eines Othahara-Syndroms auftreten oder bei älteren Kindern im Rahmen eines Lennox-Gastaut-Syndroms oder sogenannter „late infantile spasms“. Sie unterscheiden sich klinisch und im iktalen EEG nicht oder nicht wesentlich von einer BNS-Epilepsie.

Die vorliegende Übersichtsarbeit bezieht sich auf das klassische Altersspektrum. Da „infantile spasms“ (BNS-Epilepsie) und West-Syndrom in der Literatur meist synonym verwendet werden, wird in der vorliegenden Arbeit der weiter gefasste Begriff der BNS-Epilepsie verwendet.

Ätiologie

Die BNS-Epilepsie hat ein sehr breites Spektrum möglicher Ursachen [3], und in Folge moderner genetischer Diagnostik werden es jährlich mehr. Da die Prognose ganz wesentlich von der Grunderkrankung abhängt, letztere aber zum Zeitpunkt der BNS-Manifestation häufig noch unbekannt ist, macht die ursprüngliche Einteilung in idiopathisch (Ursache nicht erkennbar), kryptogen (Ursache verborgen) und symptomatisch (Ursache bekannt) nur noch wenig Sinn, zudem idiopathisch und kryptogen oft nicht sauber getrennt bzw. synonym verwendet werden. Entsprechend werden diese Begriffe zunehmend durch „known aetiology“ (bekannte Ätiologie) und „no identified aetiology“ (unbekannte Ätiologie) abgelöst [4].

Diagnostik

Bei der Diagnostik geht es einmal um die Sicherung der Diagnose BNS-Epilepsie und zum anderen um die ätiologische Abklärung.

Für die Diagnose BNS-Epilepsie ist die EEG-Untersuchung der Goldstandard. Meist ist schon das Wach-EEG auffällig und zeigt hochamplitudige, multifokale Epilepsiepotenziale oder eine Hypsarrhythmie [5]. Nicht selten wird das Vollbild der Hypsarrhythmie aber nur im Schlaf-EEG sichtbar. Deshalb ist zum Ausschluss einer BNS-Epilepsie immer ein Schlaf-EEG erforderlich. Das Vorliegen einer Hypsarrhythmie ist aber keine zwingende Voraussetzung für die Diagnose der BNS-Epilepsie [6], zu dem die Interrater-Übereinstimmung bei der Beurteilung einer Hypsarrhythmie niedrig ist [7].

Da BNS-Anfälle häufig in der Aufwachphase auftreten, empfiehlt es sich, die EEG-Aufzeichnung nach dem Aufwachen für mehrere Minuten fortzusetzen. Hierbei gilt es, auf iktale Muster im EEG zu achten und das zeitgleiche Video sorgfältig nach diskreten klinischen Symptomen anzuschauen. Selten kann es vorkommen, dass im interiktalen EEG nur einzelne fokale Spike waves sichtbar sind und nur die Videoaufzeichnung der Eltern für eine BNS-Epilepsie suspekt ist. In diesen Fällen empfiehlt sich eine 24-stündige kontinuierliche Video-EEG-Aufzeichnung möglichst mit Erfassen des zur Abklärung stehenden paroxysmalen Ereignisses. Ein vollständig normales Wach- und Schlaf-EEG macht das Vorliegen einer BNS-Epilepsie aber sehr unwahrscheinlich. Vermehrte fokale Spike waves oder Asymmetrien können ein lokalisatorischer Hinweis auf eine strukturelle Läsion des Gehirns sein.

Auch für die Beurteilung des Therapieerfolgs ist neben der Klinik das EEG entscheidend. Der Therapieerfolg für die Medikamente der ersten Wahl soll jeweils nach 14 Tagen klinisch und im EEG evaluiert werden. Als erfolgreich gilt die Therapie, wenn 48 Stunden keine BNS-Anfälle mehr beobachtet wurden und das EEG im Wachen und im Schlaf hypsarrhythmiefrei ist. Gelegentlich kann der klinische Therapieerfolg dem EEG vorausgehen. Persistiert die Hypsarrhythmie trotz klinischem Therapieerfolg, empfiehlt sich eine sorgfältige Suche nach diskreten Anfallsmustern, zum Beispiel unter Zuhilfenahme einer Video-EEG-Langzeitaufzeichnung. Ob alleine eine persistierende Hypsarrhythmie einen Therapiewechsel erfordert, ist eine offene Frage, die durch die Literatur nicht ausreichend geklärt ist. Eine engmaschige Kontrolle sollte aber dann auf jeden Fall gewährleistet sein.

Für die ätiologische Abklärung empfiehlt sich ein pragmatisches, kostenbewusstes Vorgehen. Die sehr umfangreichen ätiologischen Möglichkeiten erlauben sowieso keine umfassende Abklärung und legen ein schrittweises Vorgehen nahe. Wie überall in der Medizin steht die Anamnese am Anfang. Wird sie sorgfältig erhoben, kann in vielen Fällen die Ursache schon geklärt werden. Auch die klinische Untersuchung kann wesentlich zur Diagnostik beitragen. So können neurologische Symptome auf eine spezifische strukturelle Hirnläsion weisen, körperliche Merkmale auf genetische Ursachen und Hautveränderungen auf eine Phakomatose. Trisomie 21 ist häufig mit BNS-Epilepsie assoziiert und bedarf bei gesicherter Diagnose zunächst keiner weiteren Diagnostik. Weisse Hautflecken sprechen für eine tuberöse Sklerose, wobei die weissen Flecken häufig nur mit einer Woodlampe sichtbar sind.

Die Bildgebung des Gehirns gehört in vielen Kliniken zur Standarddiagnostik. Wegen der besseren diagnostischen Aussagekraft und der fehlenden Strahlenbelastung ist die Magnetresonanztomographie (MRT) Mittel der Wahl. Eine normale MRT schließt aber wegen der noch unzureichenden Myelinisierung eine fokale Läsion nicht aus. Findet die MRT-Untersuchung erst unter The-

rapie statt, können eine steroidbedingte Hirnatrophie [8] oder vigabatrinbedingte MRT-Veränderungen [9] zu Fehldiagnosen führen. Verzichtbar kann die MRT sein, wenn die Ätiologie bekannt ist.

Stoffwechselerkrankungen sind nur sehr selten Ursache einer BNS-Epilepsie. Ein Kind, welches bis zur Manifestation der BNS-Epilepsie unauffällig war, hat sehr wahrscheinlich keine Stoffwechselerkrankung. Auch Vitamin B6-Stoffwechselstörungen manifestieren sich klinisch vor der BNS-Epilepsie, und entsprechende Therapieversuche sollten den Therapiebeginn mit Mitteln der ersten Wahl nicht verzögern. Stoffwechselabklärungen empfehlen sich aber dann, wenn die vorausgehende Anamnese hierfür suspekt ist oder die BNS-Epilepsie therapieresistent bleibt und andere Ursachen ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich sind.

In den letzten Jahren werden zunehmend genetische Ursachen der BNS-Epilepsie entdeckt. Aber auch hier gilt, dass die meisten Kinder mit genetischer Ätiologie schon vor der Manifestation der BNS-Epilepsie auffällig waren. Wie bei den Stoffwechselabklärungen empfehlen sich auch hier entsprechende Abklärungen, wenn die vorausgehende Anamnese hierfür suspekt ist oder die BNS-Epilepsie therapieresistent ist. Keinesfalls darf die ätiologische Abklärung die Therapie verzögern.

Fallstricke

Nicht selten wird die Diagnose BNS-Epilepsie verzögert, weil die Anamnese nicht korrekt erhoben wird (oder erhoben werden kann) und Anfallssymptome fehlinterpretiert werden. „Bauchkrämpfe“ lassen sich anamnestisch einfach von BNS-Anfällen abgrenzen. Schwieriger kann die Abgrenzung zu „shuddering attacks“ sein. Auch bei neurologisch auffälligen Säuglingen mit Bewegungsstörung oder anderen Anfallssymptomen kann das Erkennen einer BNS-Epilepsie Schwierigkeiten bereiten. Die gezielte Nachfrage nach seriellem, gleichförmigem Auftreten, insbesondere in der Aufwachphase, kann für die Diagnosestellung hilfreich sein. Auch Videoaufzeichnungen durch die Eltern können zur Klärung beitragen. Insbesondere in der Altersgruppe unter 2 Jahren gilt es, die Möglichkeit einer BNS-Epilepsie jeweils im Hinterkopf zu haben. Im Zweifelsfall sollte eine EEG-Untersuchung ggf. auch im Schlaf erfolgen.

Therapieziele und Voraussetzungen für optimale Behandlung

Ziel der Therapie ist das rasche Sistieren der BNS-Anfälle und der Hypsarrhythmie im Wach- und Schlaf-EEG als Voraussetzung für die bestmögliche Entwicklung des Kindes. Erforderlich hierfür sind eine rasche Diagnosestellung und eine rasche Einleitung einer wirksamen Therapie [10, 11]. Dies gilt für Patienten mit

unbekannter Ursache und wahrscheinlich auch für solche mit bekannter Ursache [12, 13]. Deshalb ist bei Verdacht auf BNS-Epilepsie eine EEG-Diagnostik innerhalb weniger Tage erforderlich und bei gesicherter Diagnose soll die Therapie umgehend begonnen werden.

Abklärung und Einleitung der Therapie sowie die Betreuung der betroffenen Kinder erfolgen in der Regel durch einen Pädiater mit Schwerpunkt Neuropädiatrie. Die Therapieeinleitung erfolgt meist unter stationärer Beobachtung zeitgleich mit der Diagnostik. Prinzipiell kann die Therapie auch ambulant begonnen werden.

Die Eltern sollen ausführlich über die Erkrankung, über Wirkungen und Nebenwirkungen der Medikamente und über Förder- und Unterstützungsmöglichkeiten für Kind und Familie informiert werden. Hierfür sind wiederholte Gespräche in verständlicher Sprache erforderlich. Dabei sollte ausreichend Gelegenheit bestehen, Fragen und Ängste zu besprechen. Es wird empfohlen, eine in der Epileptologie geschulte Sozialarbeiterin hinzuzuziehen.

Therapie

Heute stimmen alle wesentlichen Leitlinien zur Behandlung der BNS-Epilepsie dahingehend überein, dass Hormontherapie und Vigabatrin als wirksame oder wahrscheinlich wirksame Therapien angesehen werden können [14, 15, 1]. Ein wesentliches Problem der Studienlage besteht darin, dass die meisten Studien nur eine relativ kleine Zahl von Patienten einschließen, was in Anbetracht der breiten Ätiologie der BNS-Epilepsie die Gefahr eines erheblichen Bias einschließt.

Hormontherapie

Zur Hormontherapie gehören ACTH (natürliches oder synthetisches, Depot oder nicht-Depot), orale Glukokortikoide (Prednison, Prednisolon, Hydrocortison, Dexamethason). Es gibt keine überzeugenden Daten darüber, welche Form, welche Dosierung und welche Behandlungsdauer die besten Resultate liefern [1]. Zu Prednisolon gibt es aber Hinweise, dass nur höhere Dosen (40 - 60 mg pro Tag) vergleichbare Ergebnisse mit ACTH liefern. Auch erwähnen Hancock et al. 2013 [15] in ihrem Cochrane-Review (ohne Literaturangabe), dass Prednison und Prednisolon bei Säuglingen nicht äquivalent sind, da der Prednison-Metabolismus bei Neugeborenen und Säuglingen in Folge einer reduzierten HSD11B1-Kapazität reduziert ist. Die Hormontherapie wirkt rasch, meist innerhalb von wenigen Tagen, oft schon binnen 48 Stunden.

Bezogen auf Studiendesign und Anzahl eingeschlossener Patienten scheinen die beiden folgenden Therapieschemata eine substantielle Wirkung bei BNS-Epilepsie aufzuweisen [16]:

1. ACTH-Schema: Depot ACTH (Tetracosactide): 40 - 60 IE i.m. für 2 Wochen, jeweils alle 2 Tage mit anschließender zweiwöchiger schrittweiser Beendigung über Prednisolon per os.
2. Prednisolon-Schema: Prednisolon 40 - 60 mg pro Tag per os (cave: Gesamtdosis): Dauer 2 Wochen mit anschließender zweiwöchiger schrittweiser Beendigung.

Mittlerweile gibt es mehrere Studien, die zeigen, dass diese vierwöchige Hormonbehandlung bei sehr vielen Patienten ausreicht und deshalb die früher praktizierte, nebenwirkungsreiche und lange Hormonbehandlung für die meisten Kinder nicht notwendig ist.

Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie, Unruhe, Sedierung, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Infektionen, Katarakt, Cushing-Syndrom, Volumenverlust des Gehirns, reversible hypertrophe Kardiomyopathie (ohne signifikante Obstruktion des links-ventrikulären Ausflusses) und Nephrokalzinose werden unter Hormontherapie mit variabler Häufigkeit berichtet. Schwere Nebenwirkungen werden mit 13 % benannt und Todesfälle waren in den meisten Studien Einzelfälle. Um die Komplikationsrate möglichst niedrig zu halten, werden folgende Begleitmassnahmen empfohlen [1]:

Vor Therapie:

- internistischer Status, Blutdruck, Blutbild, Blutzucker, Serum-Elektrolyte, Leberwerte, Nierenwerte (Harnstoff, Kreatinin), Herzultraschall

Unter Therapie:

- internistischer Status alle 2 Wochen, Blutdruck 1 x pro Woche, wöchentlich 1 x Blutzucker, Herzultraschall bei Hypertension und bei klinischer Symptomatik
- grosszügige stationäre Aufnahme bei Komplikationen, Nebenwirkungen oder Überlastung der Betreuungspersonen
- frühzeitige Antibiotikagabe bei Fieber
- Vermeidung von Varizellenkontakt und ggf. passive Immunisierung innerhalb von 72 Stunden nach Varizellenkontakt
- keine Lebendimpfstoffe (MMR, Varizellen) 4 Wochen vor bis 4 Wochen nach der Glukokortikoid- oder ACTH-Therapie
- inaktivierte Impfstoffe (Totimpfstoffe) bis 1 Woche vor oder ab 1 Woche nach Therapie. Während der Therapie besteht ggf. eine eingeschränkte Immunantwort

Nach Therapie:

- Bei kurzen Therapieprotokollen (UKISS und ICISS) wurden keine Komplikationen im Zusammenhang mit dem Absetzen von ACTH und Prednisolon

beobachtet (persönliche Mitteilung Prof. John Osborne, Bath UK, 2015).

- Insbesondere nach einer langen Therapiedauer mit ACTH oder Glukokortikoiden kann es auf Grund einer supprimierten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und einer unzureichenden Cortisol-Antwort bei körperlichem Stress (zum Beispiel Fieber, Trauma, Operation) zu Komplikationen kommen (Addison-Krise). Hier kann es sinnvoll sein, den Ausschleichprozess unterhalb der physiologischen Prednisolon-Dosis von 2,5 - 3 mg/m² Körperoberfläche/Tag über mehrere Wochen durchzuführen. Morgen-Cortisol und ggf. Synacthentest können bei der Steuerung hilfreich sein.
- Patienten erhalten einen "Steroid-Pass" und werden angehalten, selbigen über 12 Monate nach Hormontherapie bei jedem Arztbesuch vorzulegen.
- Eine Anschlusstherapie mit konventionellen Antikonvulsiva ist nicht generell erforderlich. Sie hängt von der Grundkrankheit ab und sollte individuell entschieden werden.

Vigabatrin

Eine Alternative zur Hormontherapie ist Behandlung mit Vigabatrin. Höhere Dosen (100 - 150 mg/kg/ Körpergewicht) sind wirksamer als niedrige (18 - 36 mg/kg). Vigabatrin zeigt meist innerhalb einer Woche eine Wirkung. Eine Behandlungsdauer von 3 - 4 Monaten ist in vielen Fällen ausreichend. Kinder mit Tuberoöse Sklerose-Komplex zeigen ein besonders gutes Ansprechen auf Vigabatrin, wobei hier allerdings eine mehrjährige Vigabatrinbehandlung in Betracht gezogen werden muss. Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Irritabilität und Hyperaktivität, gastrointestinale Probleme, Schlafstörungen, muskuläre Hypo- oder Hypertonie und Gewichtszunahme. Auch mit einer bleibenden konzentrischen Gesichtsfeldeinschränkung muss gerechnet werden. Es gibt Hinweise, dass diese von der Gesamtdauer und der kumulativen Dosis von Vigabatrin abhängig ist. Ob auch das kurze, drei- bis viermonatige Therapieprotokoll zu Gesichtsfeldeinschränkungen führen kann, ist bislang unbekannt bzw. nicht untersucht.

Im Vergleich zur Hormontherapie scheint Vigabatrin etwas weniger wirksam und die Wirkung scheint etwas später einzusetzen. Auch zeigen Nachuntersuchungen an Kindern mit unbekannter Ursache der BNS-Epilepsie, dass hormonbehandelte Kinder kognitiv besser abschneiden als vigabatrinbehandelte Kinder [10]. Worauf das zurückzuführen ist, und ob sich diese Beobachtung in Zukunft bestätigt, bleibt im Moment offen.

Andere Medikamente und ketogene Diäten

Zu Sultiam, Benzodiazepinen, Immunglobulinen, Levetiracetam, Topiramate, Valproat, Pyridoxin, Pyridoxalphosphat, Zonisamid, ketogener Diät und modifizierter Atkins-Diät gibt es keine überzeugenden Studien, die eine Therapieempfehlung der ersten oder engeren Wahl berechtigen [14, 15, 1]. Eine Wirksamkeit ist im Einzelfall möglich, und ein Therapieversuch kann bei Therapieresistenz in Betracht gezogen werden.

Epilepsiechirurgie

Fokale kortikale Dysplasien und andere angeborene Fehlbildungen manifestieren sich nicht selten als BNS-Epilepsie, werden aber nicht immer in diesem Alter in der MRT entdeckt [17]. Ein epilepsiechirurgischer Eingriff kann hier eine therapeutische Option sein. Es gibt Hinweise, dass die Entwicklung der betroffenen Kinder von einem frühen epilepsiechirurgischen Eingriff profitiert [18]. Bei Kindern, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, sollte deshalb früh die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Vorgehens, insbesondere bei sichtbaren fokalen Hirnläsionen geprüft werden.

Voraussetzungen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff bei BNS-Epilepsie sind:

- therapierefraktäre BNS-Epilepsie
- keine Hinweise auf degenerative oder metabolische Erkrankung
- keine Kontraindikationen für eine Operation und keine inakzeptablen neuen neurologischen Defizite. Die Vorteile einer besseren Epilepsieeinstellung müssen gegen mögliche, operationsbedingte neurologische Defizite abgewogen werden.

Befunde, die ein epilepsiechirurgisches Vorgehen in Betracht ziehen lassen, sind [19]:

- fokale Anfälle vor und während der BNS-Epilepsie
- fokale strukturelle Veränderungen in der MRT
- interiktaler fokaler Hypometabolismus oder iktaler fokaler Hypermetabolismus im PET (nur im Verbund mit MRT oder EEG-Befund)
- fokale EEG-Veränderungen vor der BNS-Epilepsie, interiktale fokale EEG-Veränderungen: subklinische fokale Entladungen, dominanter fokaler Spike wave-Fokus, fokale Verlangsamung, fokale verminderte Beta-Wellen
- fokale neurologische Zeichen

Die prächirurgische Abklärung sollte nur an einem pädiatrisch erfahrenen Epilepsie-Zentrum durchgeführt werden. Bei nachgewiesener Therapieresistenz sollte der Operationszeitpunkt so früh als möglich gewählt werden.

Kommentar

Kinder mit erheblicher neurologischer Vorbelastung werden häufig mit dem Argument der Nebenwirkungen und der beschränkten Entwicklungsperspektive von einer Hormontherapie ausgeschlossen. Oft ist aber auch bei diesen Kindern die Hormontherapie besser wirksam als andere Therapieoptionen. Deshalb sollte spätestens nach einem zweiwöchigen Versuch mit Vigabatrin ein Einsatz von ACTH oder Prednisolon in Betracht gezogen werden. Aber auch eine primäre Hormontherapie ist bei solchen Kindern gerechtfertigt.

In Anbetracht vorhandener, rasch wirksamer Medikamente, ist ein „Probieren“ mit nicht geprüften Therapien als initiale Massnahme nicht zu rechtfertigen. Solche ungeprüften Therapieansätze sind nur im Rahmen qualitativ akzeptabler Studien oder im Rahmen eines individuellen Heilversuchs bei therapierefraktärer BNS-Epilepsie nach sorgfältiger Aufklärung der Sorgeberechtigten berechtigt.

Ausblick

Aktuelle Daten der International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS), an der die Schweiz mit den Universitäts-Kinderkliniken Basel, Bern und Zürich beteiligt war, zeigen, dass eine Kombination von Hormontherapie (Prednisolon oder ACTH) mit Vigabatrin häufiger und rascher zu einem klinischen Ansprechen führt als die Hormontherapie alleine [20]. Hier muss aber noch abgewartet werden, ob auch die Ergebnisse der Entwicklung der Kinder für diese Kombination sprechen.

Referenzen

1. Tibussek D, Klepper J, Korinthenberg R et al. *Treatment of infantile spasms: Report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. Neuropediatrics* 2016; Feb 24 Epub ahead of print
2. Lux AL, Osborne JP. *A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. Epilepsia* 2004; 45: 1416-1428
3. Frost JD, Jr, Hrachovy RA (eds): *Infantile Spasms. Diagnosis, Management and Prognosis. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2003*
4. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. *The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. Lancet Neurol* 2005; 4: 712-717
5. Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of electroencephalography: Epilepsy. Cambridge, Mass.: Addison Wesley, 1952*
6. Caraballo RH, Ruggieri V, Gonzalez G et al. *Infantile spasms without hypsarrhythmia: a study of 16 cases. Seizure* 2011; 20: 197-202

7. Hussain SA, Kwong G, Millichap JJ et al. Hypsarrhythmia assessment exhibits poor interrater reliability: a threat to clinical trial validity. *Epilepsia* 2015; 56: 77-81
8. Maekawa K, Ohta H, Tamai I. Transient brain shrinkage in infantile spasms after ACTH treatment. Report of two cases. *Neuropädiatrie* 1980; 11: 80-84
9. Milh M, Villeneuve N, Chapon F et al. Transient brain magnetic resonance imaging hyperintensity in basal ganglia and brain stem of epileptic infants treated with vigabatrin. *J Child Neurol* 2009; 24: 305-315
10. Darke K, Edwards SW, Hancock E et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child* 2010; 95: 382-386
11. O'Callaghan FJ, Lux AL, Darke K et al. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia* 2011; 52: 1359-1364
12. Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G et al. Infantile spasms in Down syndrome – effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 2003; 55: 21-27
13. Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2005; 65: 235-238
14. Go CY, Mackay MT, Weiss SK et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012; 78: 1974-1980
15. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001770
16. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1773-1778
17. Lortie A, Plouin P, Chiron C et al. Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy. *Epilepsy Res* 2002; 51: 133-145
18. Asarnow RF, LoPresti C, Guthrie D et al. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 430-440
19. Shields WD, Shewmon DA, Chugani HT, Peacock WJ. Treatment of infantile spasms: medical or surgical? *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 4): S26-31
20. O'Callaghan FJ, Edwards S, Hancock E et al. OP50 – 3017: The International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS) comparing hormonal therapies (prednisolone or tetracosactide depot) and vigabatrin versus hormonal therapies alone in the treatment of infantile spasms: Early clinical outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19(Suppl 1): S16-S17

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Bernhard Schmitt
 Abteilung klinische Neurophysiologie/Epilepsie
 Neuropädiatrie
 Universitäts-Kinderklinik Zürich
 Steinwiesstrasse 75
 CH 8032 Zürich
 Tel. 0041 44 266 7592
 Fax. 0041 44 266 7165
bernhard.schmitt@kispi.uzh.ch