

Gabriele Wohlrab,
Universitäts-Kinderklinik, Neuropädiatrie, Zürich

Zusammenfassung

Die tuberöse Sklerose als eine der „orphan diseases“ manifestiert sich als Krankheitsbild mit vielen klinischen Facetten. Obwohl sie eine Multiorganerkrankung ist, zeigen sich epileptische Anfälle häufig als Erstmanifestation der Erkrankung. Vor allem im Kindesalter können epileptische Anfälle, die häufig therapieschwierig oder -resistent sind, die kognitive und emotionale Entwicklung der betroffenen Kinder erheblich beeinflussen. Die folgende Übersicht stellt die wichtigsten klinisch-epileptologischen Erscheinungsbilder der TSC im Kindesalter dar und diskutiert die aktuelle wie auch zukunftsorientierte Therapieoptionen.

Epileptologie 2013; 30: 14 – 21

Schlüsselwörter: TSC, Vigabatrin, Frühbehandlung – präventive Therapie?, mTOR, TSC-Netzwerke

Tuberous Sclerosis Complex (TSC) – Epilepsy in Childhood: a Short Survey

TSC is one of the „orphan diseases“. It presents in a variety of clinical manifestations. Seizures are often one of the first clinical signs and symptoms. Especially in childhood drug-resistant epilepsy can highly influence the emotional and cognitive development of children suffering from TSC. The following survey presents the different forms of epilepsy in childhood and adolescence and discusses the treatment options nowadays and, perhaps, in future.

Key words: TSC, vigabatrin, early (preventive?) treatment, mTOR, TSC networking

Le complexe de la sclérose tubéreuse (TSC) et l'épilepsie infantile: un bref aperçu

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une « maladie orpheline » qui s'exprime sous de multiples facettes cliniques. Bien que s'agissant d'une pathologie multi-organique, les crises épileptiques en sont souvent la première manifestation. Surtout dans l'enfance, les crises épileptiques qui sont fréquemment d'un abord thérapeutique difficile ou même intraitables peuvent grandement influencer le développement co-

gnitif et émotionnel des enfants concernés. L'aperçu qui suit présente les principales manifestations cliniques et épileptologiques de la STB dans l'enfance et discute des options thérapeutiques actuelles ou futures.

Mots clés : TSC, Vigabatrin, traitement précoce – thérapie préventive?, mTOR, réseaux STB

Einleitung

Mit einer Inzidenz von 1:6'000 – 1:10'000 [1] zählt die tuberöse Sklerose (TS) zu den seltenen Erkrankungen („orphan diseases“). Aufgrund neuer therapeutischer Möglichkeiten ist dieses Krankheitsbild in den letzten Jahren vermehrt in das öffentliche Interesse gerückt.

Die tuberöse Sklerose (TS) gehört zu den neurokutanen Syndromen (Phakomatosen). Bei der tuberösen Sklerose können Herz, zentrales Nervensystem, Augen, Haut, Nieren, Leber und Lunge betroffen sein. Es wurde deshalb auch der Begriff „Tuberöse Sklerose-Komplex“ (TSC) geprägt. Die Diagnose wird anhand klinischer Kriterien gestellt (**Abbildung 1**) [2]. Zugrunde liegen Mutationen in den Tumor-Suppressor-Genen TSC1 (Chromosom 9q34.3 – kodiert für Hamartin) oder TSC2 (Chromosom 16p13.3 – kodiert für Tuberin) mit autosomal dominantem Erbgang. Häufig liegen jedoch Spontanmutationen vor.

Die klinische Symptomatik manifestiert sich in verschiedenen Lebensphasen (**Abbildung 2**) [3], wobei individuell eine erhebliche Variabilität der Symptomkombination und -ausprägung besteht. Es gibt zwar keine strikte Genotyp-Phänotyp-Korrelation-Patienten mit einer TSC2-Mutation sind aber in der Regel schwerer betroffen. Falls die Verdachtsdiagnose TSC nicht durch die Manifestation kardialer Rhabdomyome in der pränatalen Ultraschall-Untersuchung gestellt wird (**Abbildung 2**), sind zumeist epileptische Anfälle, die sich meist bereits im ersten Lebensjahr manifestieren, das erste klinische Symptom!

TSC- Epilepsie

Bereits in der Erstbeschreibung durch Bourneville 1880 „tuberous sclerosis of the cerebral convolutions“ erwähnte er epileptische Anfälle, Lernschwierigkeiten und „Adenoma sebaceum“ (heute als faziale Angio-

Hauptmerkmale

- Faziale Angiofibrome
- Fibröse Stirnplaque
- >3 hypomelanot. Flecken
- Shagreen Patch
- Hamartome der Netzhaut
- Tuber der Hirnrinde
- Subependymale Gliaknoten
- Riesenzellastrozytom
- Kardiale Rhabdomyome
- Pulmonale Lymphangiomyomatose
- Angiomyolipom der Niere

Nebenmerkmale

- Mehrere Zahnschmelzdefekte
- Hamartomatöse Rektumpolypen
- Knochenzysten
- Radiäre Heterotypien
- Zahnfleischfibrome
- Hamartome ausserhalb der Nieren
- Unpigmentierter Fleck der Netzhaut
- Konfettiflecken der Haut
- Mehrere Nierenzysten



TSC gesichert wenn 2 Hauptmerkmale
oder 1 Haupt- und 2 Nebenmerkmale

Abbildung 1: Diagnostische Kriterien der TSC

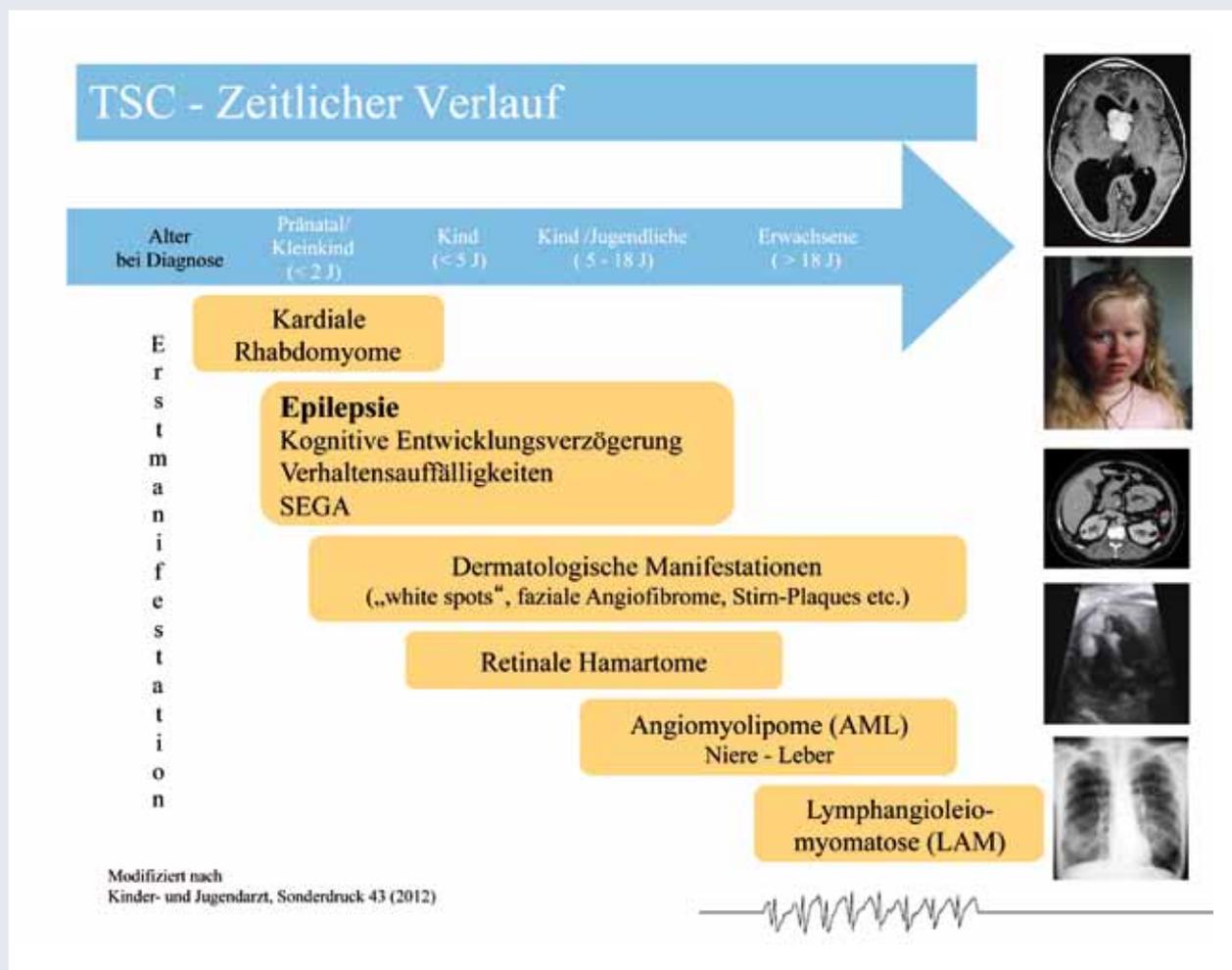


Abbildung 2: TSC- zeitlicher Verlauf der Symptom-Manifestation Mod. nach

fibrome bezeichnet) als Symptomkombination [4]. Während sich die Entwicklungsdefizite und Hautveränderungen teilweise erst im Laufe der Kindheitsentwicklung manifestieren, stellen epileptische Anfälle bei der Mehrzahl der TSC-Patienten (62 %) das erste Krankheitssymptom dar [5]. Je nach Untersuchungsgruppe (Populations-basiert oder Patientengut neurologischer Kliniken) liegt die Zahl von Epilepsie betroffener TSC-Patienten bei 78 - 96 % [4].

Die ersten Anfälle werden meist bereits im Säuglingsalter beobachtet (70 %) [6], in ca. einem Drittel der Kinder in dieser Altersgruppe treten infantile Spasmen als Leitsymptom auf [7].

Nach dem ersten Lebensjahr wird die Neumanifestation der Epilepsie seltener mit 16 % im Alter von 1 - 4 Jahren, 9 % zwischen 5 und 15 Jahren und nur 4 % nach dem 16. Lebensjahr [6].

Erstes Lebensjahr

Infantile Spasmen (IS) in Kombination mit einer Hypsarrhythmie im EEG (**Abbildung 3**) sind auch ohne die Grunderkrankung einer TSC als schwere Epilepsieform mit einem hohem Risiko für die Entwicklung kognitiver Defizite und von Verhaltensstörungen zu werten. Im Rahmen der TSC manifestiert sich die Epi-

lepsie im Säuglingsalter bei Patienten mit einer TSC2-Mutation deutlich häufiger als infantile Spasmen als bei einer zugrundeliegenden TSC1-Mutation (TSC2: 45,4 % - TSC1: 14,5 %). Eine spezifische Untergruppe der TSC2-Mutationen, bei vorliegenden Missens-Mutationen in der Zentralregion von TSC2 (Exons 23-33) zeigte jedoch eine niedrigere Koinzidenz mit IS (24,9 %) und einen besseren Verlauf bezüglich der kognitiven Entwicklung [8].

Die Diagnose eines West-Syndroms (WS) jedweder Ätiologie gilt als Notfall und erfordert die sofortige Einleitung einer adäquaten Therapie mit Steroiden (Prednisolon, ACTH) oder Vigabatrin (AWMF Leitlinien 2009) [9].

Vigabatrin (VGB) gilt bei Säuglingen mit TSC und WS als Mittel der Wahl mit einer Responserate zwischen 57 % und 100 % [10, 11]. Einen positiven Effekt eines raschen Therapiebeginns mit Vigabatrin bei einer Epilepsie im 1. Lebensjahr, insbesondere bei IS, stellte die Arbeitsgruppe um R. Cusmai fest. 65 % der Kinder, die mit Vigabatrin als Mittel der ersten Wahl behandelt wurden, blieben in einem Beobachtungszeitraum von 3,5 Jahren anfallsfrei im Gegensatz zu 24 % der Kinder, bei denen Vigabatrin erst im Verlauf der Erkrankung eingesetzt wurde. Kognitive Defizite wurden in der primär VGB-therapierten Gruppe in 61 %, in der Kontrollgruppe in 100 % nachgewiesen [12].

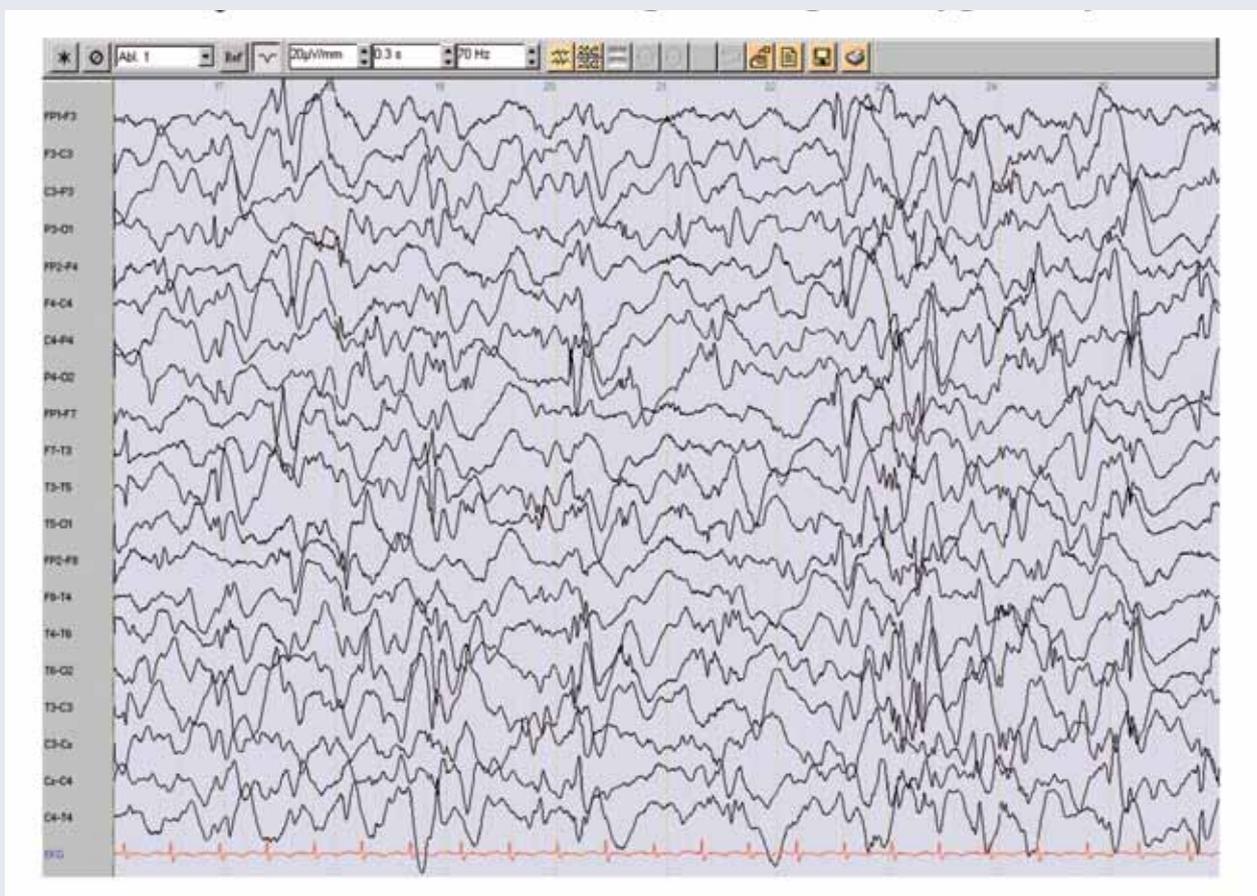


Abbildung 3: West-Syndrom

Der Frage, ob eine Behandlung mit Vigabatrin bei ersten pathologischen EEG-Phänomenen noch vor dem Auftreten erster klinischer Anfälle („präventive Therapie“) eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit erzielen und die Entwicklung einer schwer behandelbaren Epilepsie im Verlauf verhindern könnte, gingen S. Jozwiak und Mitarbeiter nach [13].

Von einer Kohorte aus 45 Kindern wurden 31 rasch, aber erst nach der klinischen Manifestation der Epilepsie (IS 11/31 oder/plus komplex fokale Anfälle), 14 bereits beim Auftreten epilepsietypischer Potenziale mit VGB behandelt. Bei einer Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren zeigte sich, dass in der Gruppe der „präventiv“ therapierten Kinder der Anteil anfallsfreier Kinder höher (93 % vs 35 %), die Häufigkeit einer schwer behandelbaren Epilepsie geringer (7 % vs 42 %), eine Polytherapie seltener erforderlich (21 % vs 55 %) und die kognitive Entwicklung ebenfalls besser war. Schwere kognitive Defizite traten in der präventiv behandelten Gruppe in 14 %, in der „Standard-Gruppe“ in 48 % auf. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass als „intellektuell normal“ ein IQ von 69 und darüber angesetzt wurde. Diese Daten sollten zumindest Anlass sein, die Kinder, bei denen bereits pränatal oder unmittelbar postnatal die Diagnose einer TSC gestellt wird, in zum Beispiel vierwöchigen Abständen elektroenzephalographisch zu überwachen und einen frühzeitigen Therapiebeginn zu diskutieren.

Die konzentrischen Gesichtsausfälle als gefürchtete Nebenwirkung der VGB-Therapie werden bei Kindern seltener diagnostiziert als bei Erwachsenen (19 % vs 52 %) [14, 15]. Sie scheinen bei Behandlung mit Vigabatrin im Säuglingsalter nur in Einzelfällen aufzutreten [16, 17]. Genauere Daten wird eine multizentrische Studie unter Leitung von R. Riikonen liefern, bei der die Rekrutierung der Patienten derzeit noch nicht abgeschlossen ist.

Kindes- und Jugendalter

Im Kindesalter und in der Adoleszenz lassen sich fast alle Formen fokaler und/oder generalisierter Anfälle mit tonischer, tonisch-klonischer, klonischer, atonischer und myoklonischer Symptomatik einschliesslich atypischen Absencen registrieren. Lediglich „klassische“ Absencen werden nicht beobachtet [18]. Häufig treten mehrere Anfallsformen bei einem Patienten auf (54 %) einschliesslich der Entwicklung eines Lennox-Gastaut-Syndroms (6 %), die Mehrzahl (62,5 %) erweist sich als pharmakoresistent [19].

In einer Langzeitbeobachtung über 8 Jahre an 291 TSC-Patienten dominierten in den ersten 13 Lebensjahren in der Häufigkeit die komplex fokalen Anfälle vor den infantilen Spasmen und den generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Atonische, tonische, myoklonische Anfälle und atypische Absencen waren seltener beschrieben worden, ein ESES-Syndrom („electrical status epilepticus in sleep“) gilt als Rarität [19].

Therapien

Die medikamentöse Therapie der Anfälle richtet sich wie bei Epilepsien anderer Ätiologien nach der Anfallssemiologie und den EEG-Befunden. Allerdings können klinisch und elektroenzephalographisch generalisiert imponierende Anfälle durchaus einen fokalen Anfallsursprung haben, was in den Therapiekonzepten berücksichtigt werden sollte [18].

Nach einem „Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management“ [20] wurden 2012 folgende Therapieempfehlungen abgegeben:

- Fokale Anfälle:
Vigabatrin bei Anfallsbeginn im 1. Lebensjahr, ab dem 2. Lebensjahr zum Beispiel Carbamazepin oder Topiramid (GABA-Inhibitoren)
- Tonische Anfälle, Sturzanfälle und Lennox-Gastaut-Syndrome: Rufinamid

Vigabatrin wurde erfolgreich (Anfallsfreiheit bzw. Anfallsreduktion > 90 % bei 24,5 % als „add-on“ Therapie) [21] bzw. Anfallsreduktion > 50 % auch bei grösseren Patientenkollektiven (N=100) jenseits des Säuglings- bis zum jungen Erwachsenenalter mit einer Therapiedauer bis zu 5 Jahren eingesetzt. Leider konnten nur 50 % der Patienten ophthalmologisch nachuntersucht werden – dabei bestand bei einem Patienten der Verdacht auf eine VGB-assoziierte visuelle Einschränkung, wobei eine optimale Untersuchung und objektive Perimetrie aufgrund der mangelnden Kooperationsbereitschaft nicht möglich war [22].

In mehreren Studien wurden auch der Einsatz weiterer Antikonvulsiva bei kindlichen TSC-Patienten als wirksam beschrieben, wie Levetiracetam (Anfallsreduktion > 50 % bei 40 % in der Altersgruppe 2-19 Jahre [23], Lamotrigin (Anfallsfreiheit bei 42 %, Anfallsreduktion > 50 % bei 37 %) [24] oder Clobazam, welches erst 2012 auf dem amerikanischen Markt zugelassen wurde (Anfallsreduktion > 50 % bei 69 % therapierefraktärer Patienten) [25].

Aus der oben von C. Chu-Shore [19] beschriebenen Patientengruppe wurde immerhin ein Drittel unter antikonvulsiver Medikation anfallsfrei, bei 37,5 % aus diesem Kollektiv konnte die medikamentöse Behandlung erfolgreich abgesetzt werden. Allerdings lässt sich aus der erwähnten Arbeit nicht ersehen, ob die erfolgreich behandelten Patienten zum Beispiel eine niedrigere Anzahl intrakranieller Tuber zeigte als die pharmakoresistenten Patienten. Für einen diesbezüglichen Einfluss spricht zum Beispiel eine Untersuchung von S. Sparagana, der über eine Anfallsremissionsrate von 14,2 % (anfallsfreie Patienten mit erfolgreich abgesetzter antikonvulsiver Medikation) berichtete. Diese Patientengruppe zeigte einen unauffälligen neurologischen Befund, eine normale kognitive Entwicklung und im MRI nur wenige Tuber (<5) [26].

Epilepsiechirurgie

In den Therapieempfehlungen der Arbeitsgruppe um P. Curatolo [20] nimmt die frühe prächirurgische Evaluation einen hohen Stellenwert bei pharmakoresistenten infantilen Spasmen und fokalen Anfällen ein „...surgery should be considered early because a focus or a limited lesion as dysplasia might manifest as infantile spasms“ (Therapieoption „second line“). Die exakte Lokalisation des epileptogenen Areals stellt bei häufig vorliegenden multifokalen EEG- und MRI-Veränderungen eine grosse diagnostische Herausforderung dar. Lässt sich ein epileptogen agierender Tuber identifizieren, kann eine kortikale Resektion zur Anfallsfreiheit oder zumindest erheblichen Verbesserung der Anfallsituation führen. Es liegen bisher Daten meist kleiner Patientenkollektive vor. Eine chinesische Arbeitsgruppe berichtet von 17 Kindern mit West-Syndrom (9/17 zusätzliche Anfallsformen, meist fokale Anfälle), die im Alter von 18 Monaten und 8 Jahren operiert wurden. Von diesen Kindern wurden 11 postoperativ anfallsfrei (Engel Klassifikation I), 4 zeigten eine deutliche (Engel II) und 2 eine mässige Anfallreduktion (Engel III) [27].

Ein 2012 erschienener Review-Artikel analysierte 20 Artikel mit zwischen 1966 und 2011 publizierten Ergebnissen nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Kindern mit TSC.

Die Prozentzahl anfallsfreier Patienten variierte zwischen 43 % und 100 % – bei genauer Analyse zeigten 69 % einen sehr guten postoperativen Verlauf mit einer Anfallsfreiheit von 56 % (Engel I) und nur noch seltenen Anfällen bei 13 % der Patienten (Engel II) [28]. Das Fehlen generalisierter Anfälle in der Anamnese, eine gute Gesamtentwicklung (normale oder nur leicht eingeschränkte kognitive Entwicklung, unifokale ictale EEG-Muster und eine Konkordanz von EEG- und MRI-Befunden wurden als positive prädiktive Faktoren für einen günstigen postoperativen Verlauf ermittelt [29]. Zur Bedeutung der zugrundeliegenden Pathophysiologie der TSC und der MRI-Befunde auch im Hinblick auf eine operative Therapieentscheidung möchte ich auf den Artikel von H. Holthausen (siehe Seite 28) verweisen.

Vagusnerv-Stimulation (VNS)

Zum Effekt der Vagusnerv-Stimulation bei Kindern und Jugendlichen mit TSC liegen nur wenige Daten vor. Die grösste Kohorte stellten P. Major and E. Thiele 2008 [30] vor (N=16), wobei in dieser Kohorte auch Erwachsene eingeschlossen waren. Immerhin 3/16 (19 %) zeigten eine Anfallsreduktion von > 80 %, 5/16 (31 %) eine Reduktion von 50 - 79 % und 2/16 (13%) eine Anfallsverringerung <50 %. Bei knapp einem Drittel der Patienten blieb die VNS-Implantation ineffektiv. Anfallsfrei wurde kein Patient, was auch bei VNS-Patienten mit anderen Ätiologien als TSC beobachtet wurde. Diese Daten wurden von anderen Arbeitsgruppen bestätigt [31].

Ketogene Diäten

Auch zu den ketogenen Diäten, wie die klassische ketogene Diät (KD) bzw. die modifizierte Atkins-Diät (MAD) liegen nur wenige Daten vor. Kossoff berichtete 2005 über 12 Patienten, die zum Teil bereits epilepsiechirurgisch bzw. mit VNS-Stimulation behandelt worden waren. In dieser pharmakoresistenten Gruppe liess sich durch die KD innerhalb von 6 Monaten bei 11/12 Kindern (92 %) eine Anfallsreduktion > 50 % erzielen, 8/12 zeigten sogar eine Verminderung der Anfallsfrequenz von >90 %. Fünf Kinder wurden vorübergehend anfallsfrei, wenn auch nur über einen Zeitraum von 5 Monaten [32]. Bei einer 2006 publizierten prospektiven Studie an 3 Kindern mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien zeigte die klassische ketogene Diät ebenfalls positive Effekte: 2/3 der Kinder bei einer Langzeitbeobachtung bis 31 Monate anfallsfrei, eines zeigte eine Anfallsreduktion >50 % [33]. Neuere Daten bzw. Studien mit grösseren Patientengruppen fehlen aber bisher.

Neue Wege – kausale Behandlung?

Seit einigen Jahren wird in Tiermodellen und in klinischen Studien der Einsatz der Stoffgruppe der **mTOR-Inhibitoren** (mTOR – „mammalian target of rapamycin“) bei Patienten mit TSC geprüft. mTOR fungiert als zentraler Regulator von Zellwachstum, -teilung und -stoffwechsel und beeinflusst die Angiogenese. Mutationen mit Funktionsverlust der mTOR-Inhibition, wie TSC1/2-Mutationen, führen zu überschüssendem Zellwachstum, Zellteilung und Angiogenese bei gleichzeitig verringerter Apoptose. mTOR-Inhibitoren werden in klinischen Studien zur medikamentösen Behandlung der sog. SEGA („subependymal giant cell astrocytoma“) eingesetzt, die bei 10-15 % der TSC-Patienten im 2. Lebensjahrzehnt auftreten und zu einem Hydrozephalus führen können. Eine Regresssion der Tumorgrosse wurde in mehreren Studien beschrieben [34 - 36]. Als „Nebeneffekt“ wurden bei diesen Patienten auch eine deutliche Verbesserung der Anfallsituation [36] und längere anfallsfreie Intervalle beobachtet (eigene Beobachtung). Eine Studie mit der Indikation der Epilepsitherapie mit mTOR-Inhibitoren wurde in den USA (Cincinnati, DN Franz, mündliche Mitteilung) begonnen. Der Ansatz erscheint erfolgversprechend, wenn man zudem die Ergebnisse einiger Therapieversuche im Tiermodell mit berücksichtigt: bei Mäusen verhinderte die Behandlung mit mTOR-Inhibitoren die Entwicklung einer Epilepsie (antiepileptogener Effekt) bzw. führte sowohl zu einer Verringerung der Anfallshäufung (epileptische Spasmen), als auch zu einer Verbesserung des Lernverhaltens und einem Rückgang autistischer Verhaltensweisen [37, 38].

Die Untersuchungen bei der SEGA-Therapie haben gezeigt, dass vermutlich eine lebenslange Behandlung mit dieser auch immunsuppressiv wirkenden Substanz

Perspektive Neuropädiater

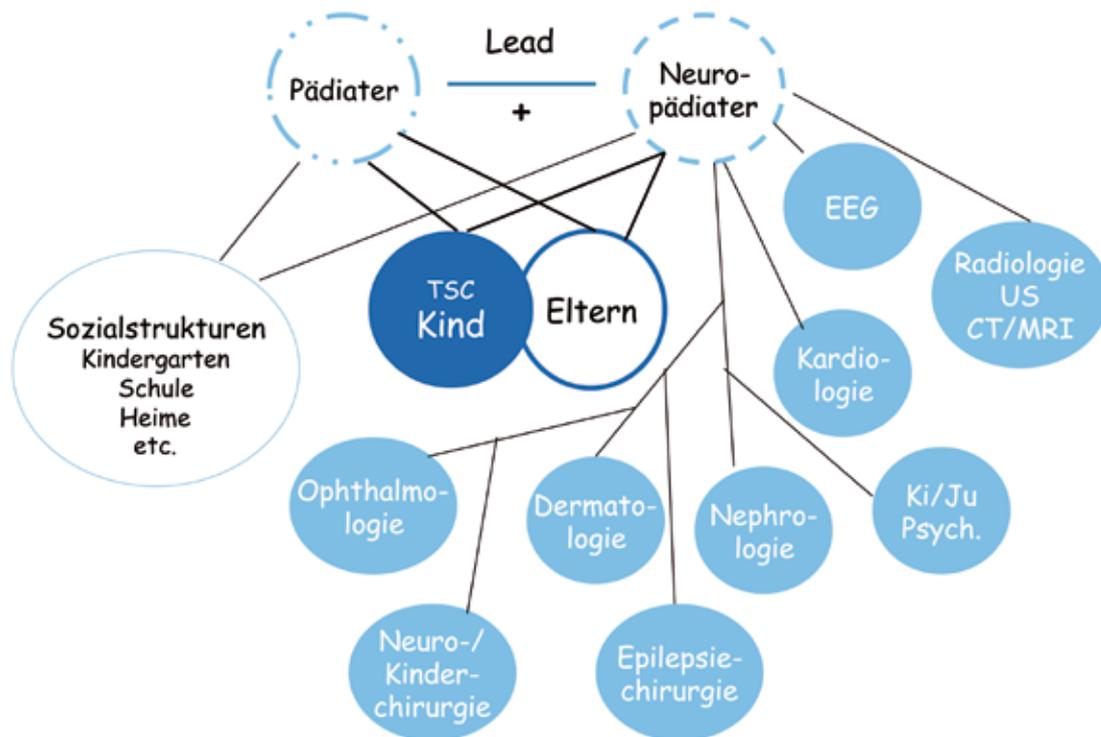


Abbildung 4: Perspektive Neuropädiater

Perspektive Neurologe/Internist

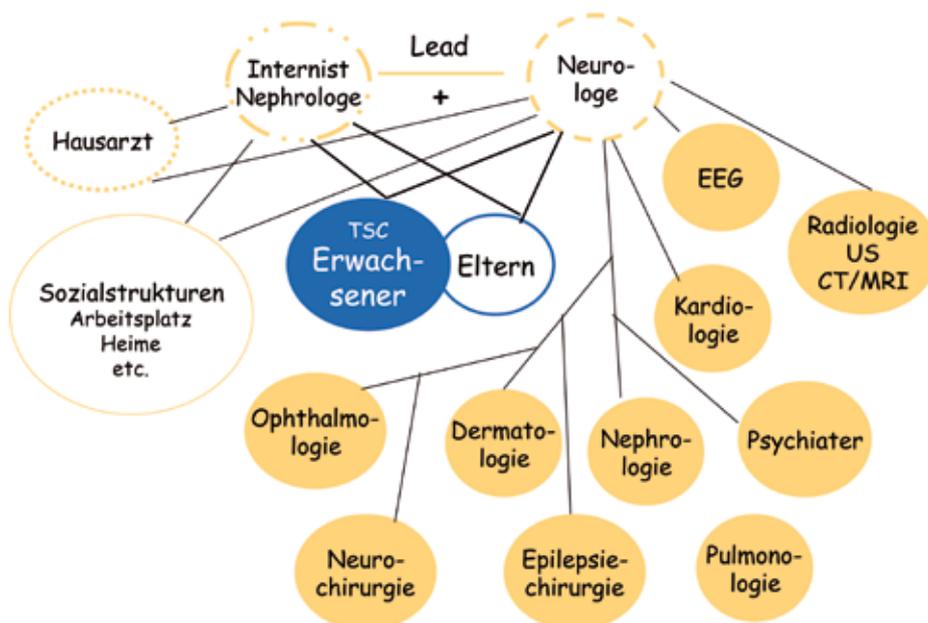


Abbildung 5: Perspektive Neurologe/Internist

erforderlich ist, um ein erneutes Tumorwachstum zu verhindern. Das wirft vor allem für die Therapie bei Kindern einige noch ungelöste Fragen auf:

- Ist eine lebenslange Therapie erforderlich oder nur in „kritischen“ Phasen der Epilepsie-Entstehung?
- Welche Auswirkung hat eine mTOR-Inhibitor-Behandlung auf einen wachsenden, sich entwickelnden Organismus?
- Benötigt eine immunsuppressive Therapie eine Antibiotikaphylaxe?
- Wie kann der Impfschutz der Kinder gewährleistet werden? Lebendimpfungen sind unter immunsuppressiver Therapie nicht möglich.
- usw.

Netzwerke

Wie im Editorial erwähnt, leiden 6 - 8 % der Gesamtbevölkerung an einer seltenen Erkrankung („orphan disease“) [39], zu denen auch die TSC zählt. Die Vielfalt der Krankheitssymptome bei dieser Erkrankung mit Multiorganbeteiligung, aber variabler Expression, erfordert die Integration verschiedenster Fachdisziplinen zur bestmöglichen Versorgung sowohl der kindlichen wie auch erwachsenen Patienten mit TSC.

Wie T. Voigtländer in seinem ausführlichen Artikel über „orphan diseases“ [39] anmerkt, lässt sich „... an der niedrigen Zahl von Experten und Patienten nichts ändern, an ihrer isolierten Stellung in der Versorgungslandschaft schon“. Seine „... Zauberformel lautet – Brücken bauen durch Vernetzung“.

Dieser Idee wird mit dem Aufbau interdisziplinärer Netzwerke unter Beteiligung aller medizinischer Fachbereiche (Neuropädiater, Pädiater, Neurologen, Internisten, Kardiologen, Nephrologen, Dermatologen, Pulmonologen, Neurochirurgen, Radiologen, Psychologen, Psychiater) bereits Rechnung getragen. Angehörige, wie auch die Personen, die in den wesentlichen Sozialstrukturen (Kindergarten, Schule, Internat, Heim etc.) (Abbildungen 3 und 4) die tägliche Betreuung und Förderung dieser Patienten gewährleisten, sollten eng eingebunden werden. Dieses Netzwerk wurde für den Raum Zürich bereits installiert – zur landesweiten Vernetzung ist eine TSC-Plattform Schweiz im Aufbau begriffen.

Referenzen

1. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK et al. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000; 15: 652-659
2. Lendvay TS, Marshall FF. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol* 2003; 169: 1635-1642
3. Mettin RR, Bernhard MK, Landgraf M et al. Der Tuberoöse-Sklerose-Komplex. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendmedizin* 2010; 8: 477-484
4. Cross HJ. Neurocutaneous syndromes and epilepsy – issues in diagnosis and management. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 10): 17-23
5. Yates JRW, MacLean C, Higgins JNP et al. The tuberous sclerosis 2000 study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011; 96: 1020-1025
6. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP et al. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 146-155
7. Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX. Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations. *Neuropediatrics* 2010; 41: 199-208
8. Van Eeghen AM, Nellist M, Van Eeghen EE et al. Central TSC2 missense mutations are associated with a reduced risk of infantile spasms. *Epilepsy Res* 2013; 103: 83-87
9. Schmitt B, Hübner A, Klepper J et al. Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom). *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2009; 4: 92-116
10. Fejerman N, Cerosimo R, Carballo R et al. Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 161-165
11. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389-395
12. Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 735-739
13. Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakieta D et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 424-431
14. Maguire MJ, Hemming K, Wild JM et al. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin: a systematic review. *Epilepsia* 2010; 51: 2423-2424
15. Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K et al. Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. *Epilepsia* 2002; 43: 748-756
16. Gaily E, Jonsson H, Lappi M. Visual fields in children exposed to vigabatrin in infancy. *Epilepsia* 2010; 51: 1329-1330
17. Wohlrab G, Leiba H, Kästle R et al. Vigabatrin therapy in infantile spasms: solving one problem and inducing another? *Epilepsia* 2009; 50: 2006-2008
18. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 680-686
19. Chu-Shore CJ, Major P, Camposamo S et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsia* 2010; 51: 1236-1241
20. Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 582-586
21. Friedman D, Bogner M, Parker-Menzer K et al. Vigabatrin for partial-onset seizure treatment in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2013; 118-120
22. Greiner HM, Lynch ER, Fordyce S et al. Vigabatrin for childhood partial-onset epilepsies. *Pediatric Neurol* 2012; 46: 83-88
23. Collins JJ, Tudor C, Leonard JM et al. Levetiracetam as adjunctive antiepileptic therapy for patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective open-label trial. *J Child Neurol* 2006; 21: 53-57
24. Franz DN, Tudor C, Leonard JM et al. Lamotrigine therapy of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42: 935-940
25. Jennesson M, van Eeghen AM, Caruso PA et al. Clobazam therapy of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Research* 2012;

(*epub ahead of print*)

26. Sparagana SP, Delgado MR, Batchelor LL et al. Seizure remission and anti-epileptic drug discontinuation in children with tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2003; 60: 1286-1289
27. Shi-Yong L, Ning An, Mei-Hua Y et al. Surgical treatment for epilepsy in 17 children with tuberous sclerosis-related West syndrome. *Epilepsy Res* 2012; 101: 36-45
28. Ibrahim GM, Fallah A, Carter Snead O et al. Changing global trends in seizure outcomes following resective surgery for tuberous sclerosis in children with medically intractable epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012; (*epub Nov 25*)
29. Fallah A, Guyatt GH, Snead OC 3rd et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery: an individual participant data meta-analysis. *PLoS One* 2013; (*epub*)
30. Major P, Thiele EA. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 357-360
31. Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 29-34
32. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeiffer HH et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 1684-1686
33. Coppola G, Klepper J, Ammendola E et al. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 148-151
34. Jozwiak S, Nabbout R, Curatolo P et al. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *EJPN* 2013; (*epub*)
35. Curran MP. Everolimus: in patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Paediatr Drugs* 2012; 14: 51-60
36. Krueger DA, Care MM, Agricola K et al. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology* 2013; 80: 574-580
37. Zeng LH, Xu L, Gutmann DH et al. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2008; 63: 444-453
38. Talos DM, Sun H, Zhou et al. The interaction between early life epilepsy and autistic-like behavioural consequences: a role for the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *PLoS one* 2012; 5: e35885
39. Voigtländer T. „Orphan diseases“. Warum seltene Erkrankungen ein Netzwerk brauchen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2012; 9: 863-875

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Gabriele Wohlrab

Neuropädiatrische und Neurophysiologische Abteilung

Universitäts-Kinderspital

Steinwiesstrasse 75

CH 8032 Zürich

Tel. 0041 44 266 75 92

Fax 0041 44 266 71 65

gabriele.wohlab@kispi.uzh.ch