

**Redaktionskommission**

Christian Damsa | Genf  
 Thomas Dorn | Zürich  
 Jürgen Drewe | Basel  
 Jean-Marc Fritschy | Zürich  
 Hennric Jokeit | Zürich  
 Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)  
 Klaus Meyer | Tschugg  
 Margitta Seeck | Genève  
 Adrian M. Siegel | Zürich  
 Gabriele Wohlrab | Zürich

**Beirat**

Fabio Baronti | Tschugg  
 Andrea Capone Mori | Aarau  
 Paul-André Despland | Lausanne  
 Giovanni B. Foletti | Lavigny  
 Jean-Marc Fritschy | Zürich  
 Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri  
 Christian W. Hess | Bern  
 Kazimierz Karbowski | Muri b. Bern  
 Max Kaufmann | Basel  
 Günter Krämer | Zürich  
 Theodor Landis | Genève  
 Christoph Pachlatko | Zürich  
 Markus Schmutz | Basel  
 Franco Vassella | Bremgarten  
 Jean-Guy Villemure | Lausanne  
 Markus Weissert | St. Gallen  
 Heinz-Gregor Wieser | Zürich

**Inhalt**

<b>Editorial</b>	<b>1</b>
<b>Epilepsiebehandlung in der neuropädiatrischen Praxis: Was ist möglich?</b> <i>Max Kaufmann</i>	<b>2 – 7</b>
<b>Neue Antiepileptika im Kindesalter: Erwartungen und Realität</b> <i>Ritva A. Sälke-Kellermann</i>	<b>8 – 13</b>
<b>La chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant: résultats et pronostics</b> <i>Margitta Seeck</i>	<b>14 – 19</b>
<b>Vagusnervstimulation zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien im Kindes- und Jugendalter</b> <i>Jürgen Sperner</i>	<b>20 – 24</b>
<b>„famoses“ – ein Schulungsprogramm für Kinder mit Epilepsie und ihre Eltern</b> <i>Gabriele Wohlrab</i>	<b>25 – 29</b>
<b>Epilepsie in Armenien: Die Versorgung der Kinder</b> <i>Bernhard Schmitt und Ernst Leumann</i>	<b>30 – 33</b>
<b>Les épilepsies réflexes de l'enfant</b> <i>Virginia Chaves-Vischer</i>	<b>34 – 41</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>42 – 44</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>45 – 46</b>



### Généralités

Le journal « Epileptologie » publie des articles adressés au journal, commandés ou non, se rapportant à tous les thèmes de l'épileptologie. Dans la règle, seuls les articles qui n'ont pas encore été publiés sont acceptés. Les articles, ou parties intégrantes d'articles, ne doivent pas avoir été soumis parallèlement à d'autres éditeurs, ni avoir été déjà acceptés par d'autres éditeurs. Tous les manuscrits feront l'objet de deux expertises. Il n'y aura pas de tirages à part des articles, par contre ils seront publiés sur la page web de la Ligue ([www.epi.ch](http://www.epi.ch)) et disponibles pour téléchargement sous forme de fichier « pdf ».

### Correspondance

Les manuscrits non commandés (ainsi que la correspondance à l'éditeur) doivent être envoyés à: **Madame M. Becker, Rédaction Epileptologie, Ligue Suisse contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich. Tél. 043/488 67 79, fax 043/488 67 78, e-mail: [info@epi.ch](mailto:info@epi.ch).**

### Indications pour la rédaction des manuscrits

Seuls les manuscrits correspondant aux critères suivants seront acceptés. Les manuscrits qui ne seront pas rédigés correctement seront renvoyés avant l'expertise.

1. **Langue:** En plus de l'allemand, les articles en français et en anglais sont acceptés.
2. **Style:** En allemand, les formes alémaniques avec « z » et « k » (par exemple « Karzinom ») sont valables, les termes spécialisés en latin conservent leur orthographe (par ex. arteri carotis).
3. **Format:** L'ensemble du texte, y compris les références littéraires, les tableaux et légendes, doit être dactylographié et formaté de la façon suivante:
  - Papier DIN-A4, recto (interligne 1<sup>1/2</sup> ou 2 avec un maximum de 30 lignes par page)
  - Renvoi à la littérature dans l'ordre d'apparition dans le texte, numérotation arabe apparaissant dans le texte dans des parenthèses carrées.
  - Les tableaux et illustrations doivent être numérotés consécutivement par des chiffres arabes.
4. **Ordre:** 1. Page de titre (incluant le cas échéant, les remerciements aux personnes et/ou institutions qui ont contribué au travail), 2. Résumé en allemand, français et anglais. 3. Texte. 4. Littérature. 5. Tableaux. 6. Légendes des illustrations. 7. Illustrations.
  - La page de garde contient le titre entier du travail (français et anglais), les noms et titres des auteurs, les institutions pour lesquelles les auteurs travaillent ainsi que les coordonnées complètes de l'auteur principal,

- avec numéro de téléphone, fax et e-mail.
- Résumé et abstract en anglais (avec le titre du travail): Sans référence, ni acronyme, ni abréviation inhabituelle (maximum 250 mots).
- 3 à 6 mots clés.
- **Texte:** Disposition dans les travaux originaux : Introduction, méthodes (y compris matériel d'examen, patients, animaux de laboratoire, le cas échéant les autorisations, resp. respect de la Déclaration d'Helsinki, y compris le vote du comité d'éthique), résultats et discussion. Les abréviations doivent être écrites en entier à leur première apparition dans le texte.
- **Références:** Les références de la littérature doivent être citées à la fin du travail dans l'ordre d'apparition dans le texte et citées suivant le modèle ci-dessous. Les communications personnelles, les résultats non publiés et/ou les manuscrits adressés à la publication ne sont pas acceptés, mais doivent être mentionnés de façon appropriée dans le texte. Les citations « à l'impression » resp. « in press » ne se rapportent qu'aux travaux qui ont été acceptés (en ajoutant le nom du journal, le numéro et l'année de parution, si connus). La citation de travaux « en préparation » n'est pas autorisée. Les communications de congrès ne seront prises en considération que sous forme d'abstract ou d'article de « Proceedings-Journal ».
- **Tableau :** Chaque tableau doit apparaître sur une nouvelle page avec un titre explicatif court. Les abréviations et les signes doivent être expliqués en pied de page.
- **Légendes d'illustrations :** La légende de chaque illustration doit être sur une nouvelle page ; les abréviations et les signes doivent y être expliqués.
- **Illustrations :** Dessins, dessins en dégradé ou photographies (noir/blanc ou couleurs).
- **Modèle de citation :** Article de journal : Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (nommer les 4 premiers auteurs; abréviation des journaux selon la « List of Journals indexed in Index Medicus »); Livres: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapitres de livres: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102

### Que devez-vous envoyer à la rédaction?

Tous les manuscrits doivent être envoyés en trois exemplaires, y compris les illustrations et tableaux. L'envoi de fichiers électroniques (MS Word) est préférable, comme alternative, l'envoi de trois exemplaires imprimés et d'une disquette (pour les illustrations et les tableaux mentionner le programme utilisé) est possible.



Dr. med. Gabriele Wohlrab

Epilepsien zählen zu den häufigsten Krankheitsbildern in der Neuropädiatrie. Ein besonderer Aspekt im Kindesalter, nämlich die rasche Entwicklung und Reifung des Nervensystems intrauterin und in den ersten Lebensjahren, spiegelt sich im weiten Spektrum der klinischen Symptome und Syndrome, wie auch in der Variabilität der Krankheitsverläufe wieder. Das Bild reicht von so genannten „benignen“ Epilesiesyndromen, die keine oder nur kurzzeitige Therapie erfordern (zum Beispiel benigne familiäre Neugeborenanfälle, Rolando-Epilepsien mit zentro-temporalen Spikes etc.), bis hin zu schweren, oft pharmakoresistenten Krankheitsbildern (zum Beispiel West-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom).

Dieser Entwicklungsaspekt beeinflusst alle therapeutischen Entscheidungen. In der medikamentösen Basisbehandlung stellt sich oft die Frage: Ist eine Therapie überhaupt nötig? Wenn ja, welches Medikament beeinträchtigt die motorische und kognitive Entwicklung des epilepsiekranken Kindes am wenigsten? Wie rasch müssen bei pharmakoresistenten kindlichen Epilepsien weitere Therapiemethoden diskutiert und eingesetzt werden?

Die Beiträge der aktuellen Ausgabe von „Epileptologie“ beschäftigen sich mit einer Fülle von Themen, die den medizinischen Alltag im Umgang mit kindlichen Epilepsien, ihre Folgen für die kognitive und motorische Entwicklung wie der sozialen Integration umfasst. Viele Kinder mit aus medizinischer Sicht unkomplizierteren Epilepsieformen werden in pädiatrischen beziehungsweise neuropädiatrischen Praxen behandelt. Deren therapeutische Möglichkeiten und Grenzen beleuchtet Max Kaufmann, der diesbezüglich über eine jahrzehntelange Erfahrung verfügt. Exemplarisch für Epilepsiesyndrome, die rasch die therapeutischen Grenzen aufzeigen, berichtet Virginia Chaves-Fischer über kindliche Reflexepilepsien, Anfallsformen, die die Lebensqualität im Alltag der betroffenen Kinder erheblich beeinträchtigen. In wie weit sich diese und andere schwer therapierbare Epilepsieformen im Kindesalter durch die neu-

en Antiepileptika erfolgreich beeinflussen lassen, analysiert Ritva Sälke-Kellermann. Resultate der therapeutischen Alternativen bei pharmakoresistenten Epilepsien beleuchtet Margitta Seeck für den chirurgischen Bereich. Die Ergebnisse der Behandlung mittels Vagusnervstimulation, eine in der Schweiz bislang nur bei einer kleinen pädiatrischen Patientengruppe eingesetzten Therapiemethode, stellt Jürgen Sperner (Lübeck, D) vor, der die Daten aus dem gesamten deutschsprachigen Raum zugrunde legen kann.

Etwas in Randgebieten der kindlichen Epileptologie bewegen sich die Beiträge über das Programm „famoses“, ein Konzept zur Schulung von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie und deren Eltern (Gabriele Wohlrab). Den Aspekt der Erkrankung „kindliche Epilepsien“ über die geographischen Grenzen hinweg beleuchten Bernhard Schmitt und Ernst Leumann mit ihren Impressionen aus Armenien.

In der Themenwahl spiegelt sich der Facettenreichtum der Problematik wider, die sich aus der Diagnose Epilepsie im Kindesalter ergibt. Die Krankheit trifft einen sich entwickelnden Organismus. Aspekte der raschen Diagnosestellung und Behandlung, Erfassung kognitiver Funktionsstörungen und ihre Therapie, Beratung und Stützung der Eltern und weiterer Bezugs- und Betreuungspersonen prägen den Praxis- beziehungsweise klinischen Alltag aller, die sich dieser Patientengruppe verpflichtet fühlen.

Mein Dank gilt allen Autorinnen und Autoren dieses Themenheftes sowie Margret Becker für die anregende Zusammenarbeit bei der Entstehung dieser Ausgabe. Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, wünsche ich eine interessante und anregende Lektüre.



Gabriele Wohlrab

*Maximilian Kaufmann, Facharzt FMH für Pädiatrie,  
speziell Neuropädiatrie, Basel*

### Zusammenfassung

Im kurzen Überblick wird versucht, Möglichkeiten und Grenzen der Epilepsie-Behandlung in der neuropädiatrischen Praxis anhand einiger Patientenbeispiele zu skizzieren.

**Epileptologie 2005; 22: 2 – 7**

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Behandlung, Neuropädiatrie, Praxis

### Possibilities and Limits of Treating Epilepsy in a Neuropediatric Practice

This brief overview attempts to outline the possibilities and limits of treating epilepsy in a neuro-pediatric practice using actual patient case studies.

### Einleitung

Aus persönlicher Sicht und aufgrund langjähriger Erfahrung sollen Inhalt, Möglichkeiten und Grenzen der Epilepsiesprechstunde in der neuropädiatrischen Praxis diskutiert werden unter dem Motto: „Pflicht für Jeden: Immer strebe zum Ganzen, und kannst du selber kein Ganzes werden, als dienendes Glied schliesst an ein Ganzes dich an“ (Friedrich Schiller, aus „Votivtafeln“).

### Voraussetzungen

Zeugnisse der Faszination, welche epileptische Ereignisse bewirken, sind seit dem Altertum bekannt. Die Abhandlungen, welche Hippokrates zugeschrieben werden, sind ein bekanntes Beispiel. Spätere Dokumente sind unter anderem Berichte von Aristoteles, Avicenna, Galen, bis zu Beginn der Neuzeit Samuel Auguste Tissot mit seiner Publikation „Traité de l'épilepsie“ Fundamente für die moderne Epileptologie gelegt hat. Auch in zahlreichen literarischen Auseinandersetzungen und Werken der darstellenden Kunst wird das beeindruckende Geschehen epileptischer Anfälle dargestellt. Raphael verbindet in einem letzten unvollendeten Werk die Darstellung der Heilung des

mondsüchtigen Knaben mit der Erscheinung des Herrn auf dem Berge Tabor. Die Anfallsschilderung des Fürsten Myschkin in „Der Idiot“ von F. M. Dostojewskij oder die Anfallsbeschreibungen in „Die Buddenbrooks“ und in „Die Bekenntnisse des Hochstaplers Felix Krull“ von Thomas Mann gehören neben anderen zu den bekanntesten literarischen Bearbeitungen des Themas. Volkstümliche Ex-Voto-Bilder (**Abbildung 1**) oder Nothelferstatuen sind ebenso ergreifende Dokumente der Betroffenheit von Anfallskranken und ihren Angehörigen wie aktuelle Kinderzeichnungen.

Der Facettenreichtum der Epilepsie und der mit ihr verbundenen Probleme ist auch für in der freien Praxis niedergelassene Neuropädiater eine faszinierende Herausforderung. Die Abklärung, Behandlung und Langzeit-Betreuung anfallskranker Kinder und Jugendlicher ist eine der häufigsten Aufgaben einer neuropädiatrischen Praxis. Erinnern wir uns, dass rund die Hälfte der Epilepsien bereits vor dem 10. Altersjahr und insgesamt zwei Drittel mit Erreichen der Adoleszenz manifest werden.

Es ist selbstverständlich, dass für eine kompetente und erfolgreiche ärztliche Arbeit mit Epilepsiepatienten die entsprechende Ausbildung mit zertifiziertem Abschluss und regelmässiger Fortbildung auf dem Gebiet der Epileptologie Voraussetzung ist. Zur elementaren technischen Ausrüstung der neuropädiatrischen Praxis gehört das EEG-Labor für Wach- und Schlafableitung mit Video, betreut von einer EEG-Assistentin, die nicht nur geschickt und einfühlsam mit Kindern und Jugendlichen umzugehen weiss, sondern auch berufliche Erfahrung aus früherer Tätigkeit an einer Kinderklinik oder einem Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche mitbringt. Zusammen mit den heute zur Verfügung stehenden und ambulant einsetzbaren modernen medizinischen Technologien mit bildgebenden Verfahren und Labordiagnostik für metabolische, genetische und molekulargenetische Abklärungen sind aus der Praxis eine weitgreifende Basisdiagnostik bei Anfallspatienten durchführbar und die Therapieeinleitung möglich. Für die dankbare Aufgabe der Behandlung steht uns eine Palette wirksamer und in der Regel gut verträglicher medikamentöser Werkzeuge zur Verfügung, die eine erfolgreiche ambulante Langzeitbetreuung ermöglichen.

Die Epilepsiesprechstunde in der neuropädiatrischen Praxis basiert vorwiegend auf der Zuweisung von Kindern und Jugendlichen durch ihre Kinder- und Hausärztinnen oder -ärzte, sei es zur Abklärung, Mitbetreuung oder Übernahme für Behandlung und weitere



Abbildung 1: Ex voto, 1773, Kapelle St. Antonius, Haidelfing  
(aus Epilepsie im Bild, Dokumentation Geigy-Pharma, Wehr 1985/86)

Begleitung. Ebenso erfolgen Zuweisungen von der Kinderklinik von Patienten, die eine Weiterbetreuung in der Praxis wünschen.

Eingespielte Zusammenarbeit, regelmässige persönliche Kontakte zu den praktizierenden Ärzten, der Kinderklinik oder dem Epilepsiezentrum und Kenntnisse der Möglichkeiten des jeweiligen Partners sind Voraussetzung für die gemeinsame erfolgreiche Patientenbetreuung.

An einigen exemplarischen Patientenbeschreibungen soll im Folgenden die konkrete Arbeit in der epileptologischen Sprechstunde der neuropädiatrischen Praxis dargestellt werden.

### Möglichkeiten

M. wird als 5 Jahre altes Mädchen von ihrer Kinderärztin zur Epilepsieabklärung zugewiesen.

Die Eltern beobachten seit einigen Monaten bei ihrer Tochter zunehmend kurze Episoden, gekennzeichnet durch leeren Blick, fehlende Reaktion auf Ansprechen und ausbleibende Wahrnehmung der Umgebung. In der Familie und eigenen Vorgeschichte keine Besonderheiten. Das körperlich altersgemäss entwickelte, mental aufgeweckte Mädchen ist neurologisch unauffällig. Das EEG zeigt durch Hyperventilation aktivierte generalisierte 3/sec Spike-Wave-Paroxysmen, welche bis 5 Sekunden dauern. Sie werden von typischer, mit Video festgehaltener Absence begleitet. Mit Valproattherapie wird rasch Anfallsfreiheit und Normalisierung des EEGs erreicht. Die Behandlung wird

nach knapp zwei Jahren ohne Nachteile abgesetzt. Das Mädchen bleibt weiterhin frei von Anfällen und besucht die Regelschule.

Diese für Mädchen besonders typische Epilepsieform im Kindesalter mit pyknoleptischen Absencen (kindliche Absencenepilepsie) stellt für die epileptologische Sprechstunde in der Praxis eine häufige und erfolgreich lösbare Aufgabe dar. In der Regel geben Diagnostik, Therapie und Betreuung keine Probleme. Die Beratung bezüglich Krankheitsverlauf, Prognose, Lebensführung ist unkompliziert.

Im Alter von 10<sup>3/2</sup> Jahren wird T. zur neuropädiatrischen Abklärung überwiesen. In einer Französischstunde sind bei ihm plötzlich Zuckungen um das rechte Auge aufgetreten, übergreifend auf die Wange, Kiefersperre, Speichelfluss, Artikulationshemmung und anschliessend leichtes Zittern der Arme. Wenige Minuten habe das Ereignis gedauert. Ein Cousin mit Epilepsie ist bekannt. Der Knabe T. war bisher nie krank, ist altersgemäss entwickelt und aufgeweckter Regelschüler. Allgemein klinisch und klinisch-neurologisch kein abnormer Befund. Im Wach-EEG bei normaler Grundaktivität rechts zentro-temporaler Sharp-Wave-Fokus. Bei stabilem Gesundheitszustand und unauffälliger Entwicklung treten in den folgenden Jahren in unregelmässigen Abständen insgesamt acht gleichartige Anfallsrezidive auf. Der zentro-temporale Sharp-Wave-Fokus persistiert im EEG. Das MRI-Neurokranium ist normal. Die Anfallsereignisse stören den Jüngling kaum, die Eltern sind nicht wesentlich beunruhigt über die Geschehnisse, sodass in gegenseitiger Absprache die weitere Betreuung vorerst ohne medikamentöse Behandlung erfolgt.

Die benigne fokale Epilepsie des Jugendalters mit Rolando-Fokus (Rolando-Epilepsie) ist sicher das häufigste Epilepsiesyndrom in der neuropädiatrischen Praxis. Die Abklärung und Diagnose dieses Epilepsiesyndromes ist ohne besonderen technischen Aufwand möglich und eine allfällige medikamentöse Therapie unkompliziert. Die initiale Aufklärung über das Anfallsgeschehen mit guter Prognose und die Beratung des zunächst beunruhigten Patienten und seiner besorgten Eltern erfordern eingehende Gespräche.

Mit 12 Jahren wird B. von seinem Kinderarzt zugewiesen, nachdem während eines Fussballspiels ein unerklärlicher Ohnmachtsanfall aufgetreten war. 10 Tage später erneutes Anfallsgeschehen während Fernsehen mit plötzlichem Sturz vom Stuhl, generalisierter Verkrampfung und anschliessend leichtem Zucken der Arme und Hände.

Seit dem Alter von 5 Jahren ist der aus Mazedonien stammende Knabe mit seiner Familie in der Schweiz. Familiär sind keine Anfallskrankheiten bekannt. Die eigene Vorgeschichte ist nicht von gesundheitlichen Problemen belastet, die bisherige Entwicklung unauffällig. Als mässiger Schüler besucht B. die Regelprimar-klasse.

Klinisch-neurologisch und internmedizinisch ist der altersgemäss entwickelte Jüngling unauffällig.

Das Wach-EEG zeigt bei normaler Grundaktivität einen mässig aktiven Spike-Wave-Fokus links temporoparietal und intermittierend gelegentlich generalisierte hohe Theta-Paroxysmen. Im MRI subkortikaler Substanzdefekt links parieto-okzipital mit Erweiterung des linken Seitenventrikel-Hinterhorns. Als Ursache wird ein pränataler vaskulärer Insult angenommen.

Die Therapie wird mit Carbamazepin begonnen und wegen ungenügenden Effekts auf Valproat gewechselt. Bei schwacher Compliance wird keine Anfallsfreiheit erreicht. Eine Verdünnung der Anfallsfrequenz und Milde-rung der Intensität wird mit der Kombination Valproat-Topiramamat erreicht. Beim Fussballspiel tritt aber immer wieder während Sekunden Orientierungslosigkeit auf. Dazu kommt eine Verschlechterung der Schulleistungen. Eine bis jetzt persistierende Anfallsfreiheit wird mit dem Wechsel auf Valproat-Lamotrigin erreicht. Psychisch stabilisiert sich der Jüngling. Er fasst wieder Vertrauen und Mut, seinen sozialen Rückzug gibt er auf und nimmt das Fussballspiel wieder auf. Bei normaler Grundaktivität bleibt die epileptogene Störung im EEG aktuell unterdrückt.

Epileptologisch stellt dieser Patient keinen komplizierten oder schwierigen Fall dar. Mit geringem Aufwand lässt sich die Epilepsie mit fokalen, sekundär generalisierten Anfällen diagnostizieren, die Ätiologie mit Bildgebung einer umschriebenen zerebralen Ursache zuordnen und auf Umwegen eine medikamentöse Kombinationstherapie finden, welche bei guter Verträglichkeit Anfallsfreiheit und Normalisierung von Gesundheitszustand und Patientenbefindlichkeit bringt.

Anfänglich war es ausserordentlich schwierig, bei diesem aus einem anderen Kulturkreis stammenden Knaben die als beschämend und diskriminierend empfundene Krankheit aufzuarbeiten. Zweifel der Angehörigen an der Richtigkeit der Diagnose, der Notwendigkeit einer medikamentösen Behandlung und Bedenken wegen Nebenerscheinungen haben anfänglich die Compliance beeinträchtigt. Durch wiederholte, einfühlsame und geduldige Beratung musste dem Patienten und seinen Eltern Mut gemacht werden, Krankheitsbild und Behandlung zu akzeptieren und die Therapie konsequent durchzuführen. Wegen Phasen von Leistungsver-schlechterung in der Schule waren ausführliche Lehrer-gespräche notwendig und die Organisation von pädagogischer Unterstützung. An der depressiven Entwicklung wegen der Beeinträchtigung durch die Anfallsergebnisse, verbunden mit sozialem und gesellschaftlichem Rückzug, musste gearbeitet werden, In seiner Peergroup im sozial einfachen Wohnquartier wurde der Jüngling wegen seiner Aussetzer und Desorientierungen beim Fussballspiel gemobbt. Erfreulicherweise konnte sich der Patient nach Erreichen der Anfallsfreiheit auffangen und die sportliche Tätigkeit wieder aufnehmen. Aktuell stehen nun Fragen der Berufsfindung und des Führerscheinerwerbs neben anderen sozialen Fragen bei der Betreuung im Vordergrund.

Zur neuropädiatrischen Beurteilung wird die 5 Jahre

alte I. von ihrem Kinderarzt überwiesen, weil ihre Eltern durch ein nächtliches Anfallsgeschehen erschreckt wurden. Sie finden I. mit offenen Augen, nicht weckbar. Lippen blass, Kind steif, allmählich aufwachend. I. erbricht und ist anschliessend unauffällig, am folgenden Tag etwas weniger aktiv. Die Eltern erinnern sich an ein gleichartiges Ereignis ein Jahr früher. Das aufgeweckte, altersentsprechend entwickelte und klinisch unauffällige Mädchen hat eine unauffällige Familienvorgeschichte und in der eigenen Anamnese lediglich ein leichtes Schädelhirntrauma (Commotio cerebri) im Alter von 3 Jahren. Bei normaler Grundaktivität zeigt das Wach-EEG eine aktive epileptogene Störung mit einzelnen isolierten oder gruppiert auftretenden, hochgespannten „sharp-slow-waves“ links temporo-okzipital mit Phasenumkehr. Davon unabhängig einzelne wenige auch rechts temporal Mitte mit unterschiedlicher Ausbreitung. Nie generalisiertes Auftreten. Als irrelevante Befunde im MRT eine grosse Cisterna magna und links hochparietal eine kleine Arachnoidalzyste.

Das Zustandsbild wird als Epilepsie des Kindesalters mit okzipitalen Paroxysmen, Early-Onset-Variante, klassifiziert. Wegen der bisher seltenen Anfallsmanifestation wird vorläufig auf eine medikamentöse antiepileptische Therapie verzichtet und der weitere Verlauf beobachtet.

Seit dem Alter von 2 Jahren wird T. in Zusammenarbeit mit seinem Hausarzt wegen einer rechtsseitigen spastischen Hemiparese und psychomotorischen Entwicklungsverzögerung neuropädiatrisch betreut, mit Physio- und später Ergotherapie behandelt und heilpädagogisch unterstützt. Ursache der Behinderung ist ein Zustand nach pränatalem vaskulärem Insult im Bereich der A. cerebri media links. Im Alter von 5<sup>1/2</sup> Jahren treten fokale, klinisch rechtsseitige, sekundär generalisierte epileptische Anfälle auf. Im Intervall-EEG intermittierender links zentraler Sharp-Wave-Fokus mit unspezifischem Herdanteil bei Grenzbefund gegen eine leichte unspezifische Allgemeinveränderung der Hintergrundaktivität. Unter Carbamazepintherapie treten in mehrmonatigen Abständen Anfallsrezidive auf, daher Therapiewechsel auf Lamotrigin.

Beim neuropädiatrisch bereits mitbetreuten Patienten stellen sich im Rahmen seiner Grundkrankheit fokale epileptische Anfälle ein, deren Behandlung gut in die neuropädiatrische Gesamtbetreuung einbezogen werden kann.

## Grenzen

In speziellen Fällen genügen die Ressourcen der neuropädiatrischen Praxis nicht. Wenn sich ein Anfallsgeschehen ätiologisch nicht klar einordnen oder die Ursache epileptischer Anfälle Fragen offen lässt, ist die Kinderklinik oder das Epilepsiezentrum mit neuropädiatrischer Abteilung gefragt mit seinen speziellen neurophysiologischen Technologien und der Möglichkeit sta-

tionärer Patientenbeobachtung. Das Gleiche gilt für den Fall, dass die Möglichkeit einer epilepsiechirurgischen Behandlung erwogen wird oder dass bei resistenten, schweren und häufigen Anfällen mit raschem Therapiewechsel eine geeignete Kombination gesucht werden soll, was permanente ärztliche Präsenz erfordert.

Mit 6 Monaten wird M. durch seinen Hausarzt zur Beurteilung zugewiesen, weil die Mutter seit einem Monat bei M. gelegentlich starres Innehalten bemerkt und an Intensität und Frequenz zunehmende 2-3 Minuten dauernde, sich mehrmals täglich einstellende Anfallssequenzen sieht. Beobachtet werden dabei ein abwesender Blick, propulsive Bewegungen des Kopfes im Liegen oder Nickbewegung im gehaltenen Sitz, Hochwerfen beider Arme mit teilweise leichtem rhythmischem Zucken. Vorgeschichte und bisherige Entwicklung sind unauffällig, in der Familie keine Anfallsleiden bekannt.

Bei der EEG-Aufzeichnung zeigt das Mädchen die von der Mutter beschriebenen Anfälle, und das Wach-EEG dokumentiert ein generalisiertes, mässig synchronisiertes, spitzenpotenzialreiches, fast kontinuierliches Hypsarrhythmiepattern. In Anbetracht der sonst unauffälligen klinischen Symptomatologie wird die Behandlung mit Valproat sofort aufgenommen und das Mädchen zur stationären Abklärung auf die neuropädiatrische Station der Universitätsklinik eingewiesen. Die Diagnose Epilepsie mit Blitz-Nick-Salaam (BNS)-Anfällen und Hypsarrhythmiepattern im EEG (West-Syndrom) wird bestätigt. Die umfassende weitere Diagnostik ergibt bis auf schwächtiges Corpus callosum im MRI keinen abnormen Befund.

Wegen Anfallspersistenz wird die medikamentöse Therapie durch Zugabe von Vigabatrin erweitert und die Patientin für die Weiterbetreuung in die neuropädiatrische Sprechstunde in der Praxis zurückgegeben.

Die Anfälle sistieren allmählich, und das EEG normalisiert sich. Nach knapp einem Jahr wird Vigabatrin abgesetzt, drei Jahre nach Behandlungsbeginn die medikamentöse Therapie beendet.

Wegen passagerer Entwicklungsverlangsamung wird M. mit Physiotherapie und heilpädagogischer Frühförderung unterstützt und später im Alter von 3 Jahren wegen manueller Ungeschicklichkeit, schmaler Frustrationsbreite bei guter kognitiver Grundbegabung durch Ergotherapie gefördert. Inzwischen hat M. ihr Entwicklungsdefizit weitgehend aufgeholt, die ophthalmologischen Befunde sind normal, und M. besucht den Regelkindergarten.

Durch initiale Abklärung in der neuropädiatrischen Epilepsiesprechstunde in der Praxis konnte eine korrekte Diagnose gestellt und die initiale Therapie begonnen werden. Da die frühkindliche Epilepsie mit BNS-Anfällen und Hypsarrhythmiepattern eine umfassende Diagnostik erfordert und sich die Therapieeinstellung oft als schwierig erweist, ist es ratsam, die neuropädiatrische Abteilung der Kinderklinik zu involvieren. Bei unproblematischem Verlauf kann die Patientin wieder für weite-

re Betreuung übernommen werden. Obwohl die umfassende Diagnostik keine gravierenden organischen Störungen zeigte und sich die Therapie rasch erfolgreich gestaltete, war eine intensive Betreuung der durch die Diagnose geschockten und von Zukunftsängsten geplagten Eltern notwendig. Aufwändiger als die eigentliche Anfallstherapie gestaltete sich die Behandlung und Unterstützung der passager verzögerten psychomotorischen Entwicklung des Mädchens.

Mit 9 Jahren wird N. vom betreuenden Kinderarzt zur Beurteilung zugewiesen, weil seit einigen Tagen bis mehrmals täglich kurze, ca. eine Minute dauernde Anfälle auftreten. Das Mädchen zeigt ein kurzes Innehalten, ängstlichen Gesichtsausdruck, aufgerissene Augen, öffnende und schliessende Mundbewegungen, stöhnende Lautgabe und ein Hochziehen des linken Beines. Familienanamnese, eigene Vorgeschichte und bisherige Entwicklung unauffällig. Internmedizinisch und neurologisch kein richtungsweisender Befund. Im Wach-EEG dokumentiert sich während Hyperventilation das beschriebene Anfallsgeschehen durch eine initiale kritische Alpha-Rhythmisierung rechts zentral mit allmählichem Übergang in generalisierte Theta-Rhythmen, die abrupt mit Sistieren des Anfalls enden. MRI-Neurokranium und elementare Labordiagnostik unauffällig. Mit der Diagnose Epilepsie mit komplex fokalen Anfällen vorläufig unbekannter Ätiologie wird eine Therapie mit Carbamazepin begonnen und wegen fehlendem Ansprechen mit Valproat kombiniert. Ungenügender Therapieerfolg, unklare Ätiologie, zunehmend auftretende Teilleistungsschwächen mit Leistungsabfall in der Regelprimarschule sind Anlass für Zuweisung an das Epilepsiezentrum zur Reevaluation und Mitbeurteilung.

Seither wird die Betreuung und Begleitung der Patientin und Angehörigen gemeinsam vor Ort durch die Epilepsiesprechstunde in der Praxis und das entfernte Epilepsiezentrum geführt. Passagere Verbesserungen mit Abnahme der Anfallsfrequenz wechseln mit Phasen gehäufte r nächtlicher und täglicher Anfälle nach beschriebenem Muster, wobei gelegentliche Übergänge in generalisierte konvulsive Anfälle vorkommen. Einführen von Topiramaten in die Kombinationsbehandlung Oxcarbamazepin-Valproat bringt Hoffnung förderndes Sistieren der Anfälle über längere Zeit, jedoch mit dem Preis rapider Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Patientin ist in der Regelschule nicht mehr tragbar und Versetzung in Kleinklasse mit heilpädagogischer Begleitung die Folge. Nach Absetzen von Topiramaten rezidivieren die Anfälle, und weitere Behandlungsversuche mit teils neueren Antiepileptika (Levetiracetam, Sultiam, Felbamaten) sind bis jetzt nicht ermutigend. Nachdem durch verschiedene Institute durchgeführte MRT-Untersuchungen wie auch PET-Diagnostik unauffällig waren, konnte die schon lange postulierte organische Grundlage der Epilepsie durch erneute MRT mit höherem Auflösungsvermögen aufgedeckt werden mit dem Nachweis einer kortikalen Dysplasie in der rechten Inselregion.

Bei dieser Patientin mit ihrer diagnostisch schwierig fassbaren und therapeutisch problematischen Epilepsie sind den Möglichkeiten für die alleinige Betreuung in der Praxis Grenzen gesetzt. Aufwändige Abklärung mit Einsatz von Video-Langzeit-EEG, Infrarot-Nachtregistrierung, radiotelemetrischer Diagnostik unter stationären Bedingungen und umfassender neuropsychologischer Testung ist erforderlich. Aufgabe des Neuropädiaters in der Praxis sind das Mittragen des Anfallsleidens mit der Patientin und ihrer Familie, Aufbringen von Verständnis und Kreieren von Ideen im Umgang mit täglichen Sorgen, Begleiten der Therapie mit klinischen und Laborcontrollen sowie Verfolgen der körperlichen, psychischen und mentalen Entwicklung. Ferner als permanenter Ansprechpartner zur Verfügung zu stehen für Fragen und Soforthilfe bei Therapieproblemen und Nebenerscheinungen, sowie für Informationsgespräche mit Lehrkräften, Schulpsychologen und Therapeuten, Mit-hilfe bei Organisation geeigneter Schulplatzierung, pädagogischer Unterstützung, Regelung sozialer Massnahmen und Verhandlung mit Leistungsträgern und dies in Zusammenarbeit mit dem Epilepsiezentrum.

### Stellenwert der Epilepsiesprechstunde in der freien Praxis

Die kurz skizzierten Patientengeschichten beleuchten die Leistungsmöglichkeiten und Grenzen der Epilepsiesprechstunde in der Praxis.

In vielen Fällen überweisen Kolleginnen und Kollegen Patienten mit Anfallssymptomen, um diese ätiologisch interpretieren, die Diagnose sichern oder bestätigen zu lassen. Bei Kleinkindern stellen Affektkrämpfe oder rezidivierende Infektkrämpfe („Fieberkrämpfe“) den häufigsten Anlass für gewünschte Beurteilung durch den Spezialisten in der Praxis dar. Bei Schulkindern sind vagovasale oder orthostatische Synkopen häufiger Grund für die Zuweisung, besonders wenn bei diesen Ereignissen kurze myoklonische Zuckungen oder tonische Verkrampfungen beobachtet wurden. Kinder- und Jugendpsychiater schicken gelegentlich Patienten zur Beurteilung wegen paroxysmaler Auffälligkeiten oder episodischer Verhaltensstörungen mit Fragestellung nach eventuell zugrunde liegender epileptogener Ursache. Abgrenzen von Tagträumen gegenüber Absenzen oder von nächtlichen Anfällen gegenüber Pavor nocturnus und Alpträumen sind weitere häufige Fragestellungen.

Bei Schulkindern gehören generalisierte Epilepsien mit Absenzen (Pyknolepsie) und die benignen fokalen Anfälle des Jugendalters zum Alltagsgeschäft der Praxis-Epilepsiesprechstunde.

Auch viele jugendliche Anfallspatienten mit einfachen oder komplexen fokalen Anfällen, deren Ursache mit Bildgebung abgeklärt auf einer zerebralen Residualläsion oder Dysplasie basiert, können in der Praxis diagnostisch erfasst und meistens erfolgreich behan-



delt und betreut werden. Dasselbe gilt für unproblematische Verläufe weniger häufiger Epilepsie-Syndrome, zum Beispiel seltenere Formen benigner fokaler Epilepsien, myoklonisch-astatische Epilepsie (Doose-Syndrom), juvenile myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom), Epilepsie mit kontinuierlichen Spike-Wave-Entladungen im synchronisierten Schlaf (ESES) oder Anfallsprobleme im Rahmen von beispielsweise Rett- oder Angelman-Syndrom.

Grenzen gesetzt sind bei Anfallsproblemen, welche sich mit Basisdiagnostik ursächlich nicht klassifizieren lassen, zum Beispiel ein Lennox-Gastaut-Syndrom, oder bei Anfallsleiden im Rahmen wahrscheinlich prozesshafter neurologischer oder metabolischer Problematik, ferner Epilepsien mit schweren und häufigen Anfällen mit schwieriger Therapieeinstellung und natürlich bei Fragen nach der epilepsiechirurgischen Behandlung.

Eine saubere Diagnostik, wenn nötig mit zusätzlichem Einsatz moderner Technologien, und Aufnahme sowie Führung medikamentöser antiepileptischer Therapie sind Fundament der Epilepsiebetreuung. Ebenso bedeutend, für die Betroffenen noch wesentlicher, ist der Aufbau auf diesem Fundament. Dazu gehört geduldiges, ausdauerndes Eingehen auf Sorgen und Nöte der Betroffenen. Reden über ihre Ängste betreffend Zukunft, Folgeschäden und Genesung und über allfällige von ihnen aufgebaute Abwehrreaktionen mit Verleugnung der Krankheit, Entwicklung von Ritualen, Aggressionen, Projektionen, Schuldgefühlen, Ablehnen von Massnahmen, übertriebene Fürsorge und Aufopferung durch Betreuende. Falsche Erwartungen gegenüber unwirksamen additivmedizinischen Heilmethoden müssen richtig gestellt werden. Verhaltensauffälligkeiten wie Antriebsstörungen, Affekt- oder Trotzreaktionen müssen ebenso ernst genommen werden wie Entwicklungseinbrüche oder Verlangsamung, Erziehungsprobleme ebenso diskutiert werden wie Fragen, welche von Seiten der Kindergärten und Schulen gestellt werden. Dazu gehören auch Informations- und Instruktionsgespräche mit beteiligten Lehrkräften und anderen in die Förderung anfallskranker Jugendlicher Involvierter. Zuweilen sind in Teamsitzungen mit Lehrkräften Förder- und Unterstützungsmöglichkeiten zu suchen und zu organisieren.

Jugendliche interessieren sich vor allem für Fragen im Zusammenhang mit Führerscheinwerb, sportlicher Betätigung, Fernreisen und damit verbundenen Impf- und Medikamentenfragen. Weniger spontan werden Interessen geäußert, welche die Lebensführung betreffen. Jugendliche müssen aufmerksam gemacht werden, regelmässigen Schlaf zu beachten, Alkoholgenuß und Drogen zu meiden, sich eventuell vor Flackerlicht oder anderen anfallsstimulierenden Umständen zu schützen. Ratsam sind frühzeitige Besprechungen im Hinblick auf spätere berufliche Laufbahn, Umgang mit Versicherungen, Bewerbungsschreiben und auch Militärdiensttauglichkeit. Bei Adoleszenten werden Themen im Zusammenhang mit Partnerschaft, Verhütung,

Schwangerschaft, Geburt und Kinderwunsch aktuell. Ausführliches Eingehen auf die sozialmedizinischen Aspekte der Anfallskrankheit hilft, Befindlichkeit und Lebensqualität Betroffener zu verbessern, und fördert ihr Vertrauen in medizinische Massnahmen, eine Voraussetzung für die erfolgreiche Behandlung. Inwieweit diese notwendigen und zeitaufwändigen Beratungen auch in Zukunft durchführbar sein werden, hängt vom Verständnis und von der Bereitschaft der Leistungsträger ab, diese auch tariflich berücksichtigen zu wollen.

Aus verschiedenen Gründen wird nach eigener subjektiver Einschätzung und den Erfahrungen, welche niedergelassene Neuropädiater im In- und Ausland mitteilen, das Angebot einer epileptologischen Sprechstunde in der Praxis von Jugendlichen und Angehörigen geschätzt. Hervorgehoben wird der Vorzug kontinuierlicher Betreuung durch einen frei gewählten Arzt über Jahre, die Überschaubarkeit und Intimität einer Praxis mit persönlicher Note und Konstanz des Praxispersonals, ausserdem die geringere Hektik und grössere Ruhe in der Praxis, die oft kürzeren Wartezeiten sowie Kenntnisse und persönliche Erfahrungen in der Zusammenarbeit mit den regionalen therapeutischen, psychologischen, pädagogischen und heilpädagogischen Angeboten, Sonderschulen, Schul- und Wohnheimen, sozialen Einrichtungen, Freizeit- und Sportmöglichkeiten, Selbsthilfe- und Elterngruppen und schliesslich auch die leichtere Erreichbarkeit der Praxis durch kürzere Wegdistanzen und Möglichkeit ärztlicher Haus- oder Heimbesuche.

Inwieweit für Neuropädiater in unserem Land die ausserordentlich interessante, spannende und befriedigende Arbeit mit Anfallspatienten in der Praxis weiterhin realisierbar ist, hängt von politischen Entscheidungen ab. Fortgesetzter Kontrahierungszwang kann hier Grenzen setzen und dürfte nicht nur für eine solche Aufgabe vorbereitete Ärztinnen und Ärzte, sondern auch interessierte Patienten und Angehörige im Regen stehen lassen.

**Korrespondenzadresse:**  
**Dr. med. Maximilian Kaufmann**  
**Facharzt FMH für Pädiatrie**  
**Speziell Neuropädiatrie**  
**St. Albananlage 25**  
**CH 4052 Basel**  
**Tel. 0041 61 272 45 45**  
**Fax 0041 61 272 45 30**  
**[praxis.kaufmann@tiscalinet.ch](mailto:praxis.kaufmann@tiscalinet.ch)**

Ritva A. Sälke-Kellermann,  
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

### Zusammenfassung

Im Folgenden werden einige Aspekte aus der Forschung und aus dem klinischen Alltag der acht „neuen“ Antiepileptika, die in den 90er Jahren auf den Markt kamen, beleuchtet. Zulassung und Wirksamkeit der einzelnen Substanzen, Hinweise zur Erweiterung der Behandlungsindikation, Interaktionen, die in Kombinationstherapien eine Rolle spielen, sowie Nebenwirkungen werden diskutiert. Zum Schluss wird der Stellenwert der einzelnen Substanzen aus heutiger Sicht beurteilt.

**Epileptologie 2005; 22: 8 – 13**

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Kinder, neue Antiepileptika, Wirksamkeit, Nebenwirkungen

### New Antiepileptic Drugs in the Treatment of Childhood Epilepsy: Expectation and Reality

Eight „new“ antiepileptic drugs were introduced since 1992 for the treatment of epileptic seizures. In the following, the efficacy of the antiepileptic drugs in different seizure types or epilepsy syndromes, interactions concerning a combination therapy, and ontoward reactions are discussed. At the end, a rating of the individual drugs for the treatment of children with epilepsy is given.

### Einleitung

Es hat mich überrascht, wie schwer es mir fiel, mich auf dieses Thema einzulassen. Was sind die „neuen“ Antiepileptika? Haben wir welche? Die Antiepileptika, die mit „neu“ bezeichnet werden, sind schon mindestens 4 Jahre, die ältesten sogar über 10 Jahre alt. Heute können wir nüchtern rückwärts blicken und zusammentragen, was aus der Euphorie der 90er Jahre für die Epilepsie-Behandlung übrig geblieben ist. Dabei werden andere Behandlungsindikationen wie Schmerzbehandlung oder Migräne nicht berücksichtigt.

### Welche der „neuen“ Antiepileptika sind für Kinder zugelassen?

Bei der Zulassung neuer Medikamente fehlen in der Regel kontrollierte Studien im Kindesalter. In dem Alter, in dem sehr viele, oft schwer behandelbare Epilepsien beginnen, sind die wenigsten neuen Antiepileptika zugelassen. Ist es ethisch zumutbar, jungen Kindern noch nicht zugelassene Medikamente zu geben – oder ihnen lieber eine Chance vorzuenthalten? Wer trägt die Verantwortung? Es fehlt eine öffentliche Diskussion über dieses Thema. Im Schweizerischen Epilepsie-Zentrum haben wir – mit Orientierung nach den Daten aus den Studien bei Erwachsenen – junge Kinder mit schwer therapierbaren Epilepsien auch mit noch nicht zugelassenen Antiepileptika behandelt, wenn die Eltern ihre Zustimmung dazu gegeben haben.

Die aktuelle Zulassung einzelner Antiepileptika bei Kindern ist in der **Tabelle 1** zusammengefasst.

### Wirksamkeit

Alle „neuen“ Antiepileptika wurden nach Tierversuchen in kontrollierten Zulassungsstudien bei fokalen, bis anhin pharmakoresistenten Epilepsien geprüft und für diese Indikation, zum Teil auch für sekundär generalisierte Anfälle, zugelassen. In den Tierversuchen gab es bei einigen Substanzen Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit auch bei generalisierten Anfällen. In einigen klinischen Studien wurden auch Patienten mit generalisierten Anfällen behandelt. Eine Erweiterung der offiziellen Indikation beansprucht aber oft viel Zeit. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom wurden Lamotrigin (LTG), Felbamat (FBM), Topiramamat (TPM) und Levetiracetam (LEV) getestet.

### Vigabatrin (VGB)

Neben einer guten Wirksamkeit wurde bei Vigabatrin mit der Zeit bei einigen Patienten ein Wirkungsverlust festgestellt. Nachdem bekannt wurde, dass VGB eine konzentrische Gesichtsfeldeinschränkung verursachen kann [1], wurde der Stellenwert von VGB neu überprüft. Als dann zwei Jahre später feststand, dass die Nebenwirkung in der Regel irreversibel ist, dass die Häufigkeit bei 40-50% der Behandelten liegt, und dass das Risiko dafür mit der Dauer der Behandlungszeit steigt, wurde klar, dass VGB nicht mehr routinemässig

**Tabelle 1** : Indikation der „neuen“ Antiepileptika und Zulassung im Kindesalter

Medikament und Jahr der Zulassung	Indikation	Zulassung in der Kombinationstherapie	Zulassung in der Monotherapie
Vigabatrin 1992	Fokale Anfälle, infantile Spasmen	Nur in Ausnahmefällen für fokale Anfälle	Zur Behandlung von infantilen Spasmen
Lamotrigin 1993	Fokale Epilepsien ± sek. GTKA, primär GTKA	Ab 2 Jahren	Ab 12 Jahren
Oxcarbazepin 1995	Fokale Anfälle ± sek. GTKA, primär GTKA	Ab 5 Jahren	Ab 5 Jahren
Gabapentin 1995	Fokale Anfälle ± sek. GTKA	Ab 3 Jahren	Ab 12 Jahren
Tiagabin 1997	Fokale Anfälle ± sek. GTKA	Ab 12 Jahren	Keine
Felbamat 1997	LGS	Ab 4 Jahren	Keine
Topiramat 1998	Fokale Anfälle, GTKA, LGS	Ab 2 Jahren	Ab 7 Jahren
Levetiracetam 2000	Fokale Anfälle ± sek. GTKA	Ab 16 Jahren	Keine

GTKA = generalisierte tonisch-klonische Anfälle | LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom

zur Behandlung von Epilepsien eingesetzt werden kann. Bei fokalen Anfällen ist VGB nur noch in besonderen Fällen erlaubt, wenn andere Antiepileptika (AEDs) unwirksam sind. Vorgeschrieben sind regelmässige augenärztliche Kontrollen des Gesichtsfeldes. Der Königsteiner Kreis [2] empfiehlt die erste Kontrolle nach Beginn der Therapie und weitere Kontrollen alle 6 Monate. Bei fehlender Anfallsfreiheit soll VGB abgesetzt werden. Bei Kindern unter 7 Jahren oder bei retardierten und geistig behinderten Patienten ist eine zuverlässige Bestimmung des Gesichtsfeldes kaum möglich. Deswegen soll eine Therapie mit VGB bei Kindern nur unter äusserst strenger Indikationsstellung erlaubt sein.

In der Behandlung der infantilen Spasmen (West-Syndrom), besonders bei tuberöser Sklerose, ist VGB anderen Antiepileptika überlegen [3, 4]. Für diese Indikation ist VGB nach wie vor zugelassen. Die Behandlung soll möglichst kurz bleiben, damit ein Gesichtsfelddefekt nach Möglichkeit vermieden wird.

### Lamotrigin (LTG)

Neben der Wirksamkeit bei fokalen Anfällen gab es in Tierversuchen Hinweise auf ein breiteres Wirkungsspektrum von LTG. In klinischen Studien zeigte sich eine gute Wirksamkeit sowohl bei typischen als auch bei therapierefraktären Absencen bei Kindern [5, 6, 7]. Eigene Erfahrungen brachten ähnliche Ergebnisse. Wirksamkeit wurde auch bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie nachgewiesen [8].

LTG verursacht keine nennenswerte Änderung des Körpergewichts. Bei Kindern und besonders bei Jugendlichen, die unter der Behandlung mit Valproat (VPA) eine unbeherrschbare Gewichtszunahme haben, ist LTG deshalb eine Alternative bei Absencen-Epilepsien und bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie. Bei Mädchen, die voraussichtlich auch nach der Pubertät noch eine antiepileptische Behandlung benötigen, ist zu überlegen, ob man von Anfang an bei generalisierten Epilepsien eher LTG als VPA einsetzen sollte, da VPA bekannterweise mit einem erhöhten Risiko der Teratogenität belastet ist.

## Oxcarbazepin (OXC)

Oxcarbazepin ist wirksam bei symptomatischen fokalen Anfällen. Die Wirksamkeit ist etwa gleich gut wie bei Carbamazepin (CBZ). Gelegentlich vertragen Kinder eine höhere Dosis von OXC, wodurch eine etwas bessere Wirksamkeit erreicht werden kann. OXC verursacht eine geringere Enzyminduktion als CBZ und dadurch etwas weniger Interaktionen in Kombinationstherapien.

## Gabapentin und Tiagabin

Während der klinischen Anwendung hat sich gezeigt, dass eine gute Wirksamkeit sowohl bei Gabapentin als auch bei Tiagabin bei nur wenigen Patienten zu erreichen ist. Diese beiden Medikamente, die keine nennenswerten Vorteile gegenüber älteren Antiepileptika bieten, werden nur noch selten und dann mit besonderer Indikation bei Kindern eingesetzt.

## Felbammat (FBM)

FBM hat ein breites Wirkungsspektrum, kann aber wegen seiner gravierenden Nebenwirkungen (Agranulozytose und Hepatopathie) nur bei Lennox-Gastaut-Syndrom angewandt werden, wenn andere Antiepileptika ungenügende Effektivität gezeigt haben.

## Topiramamat (TPM)

TPM zeigte in kontrollierten Studien eine gute Wirksamkeit bei fokalen Anfällen [9, 10]. Die klinische Anwendung gab Hinweise auf Wirksamkeit auch bei generalisierten Anfällen [11, 12, 13]. Bei Kindern mit Dravet-Syndrom kann TPM dann eine gute Alternative sein, wenn VPA und Brom versagen [14].

Im Epilepsie-Zentrum zeigte TPM bei Kindern mit symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsien oder mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen eine gute Wirksamkeit: einige Kinder mit symptomatischen Epilepsien oder mit einer frühkindlichen Grand mal-Epilepsie wurden anfallsfrei, eine deutliche Anfallsreduktion (>50%) erreichten insgesamt 29 von 45 Kindern.

## Levetiracetam (LEV)

Eine Wirksamkeit von LEV bei Kindern mit fokalen Anfällen wurde nachgewiesen [15]. Nach erfolgreichen Tierversuchen [16] gibt es klinische Beobachtungen über eine Wirksamkeit von LEV bei Myoklonien und Absenzen [17, 18, 19, 20]. LEV war auch bei drei Patienten mit idiopathischen fokalen Epilepsien [21] wirksam.

Im Epilepsie-Zentrum haben wir von inzwischen etwa hundert mit LEV behandelten Kindern die Daten von 82 Patienten ausgewertet [Ritva A. Sälke-Kellermann: Perspektiven für den Einsatz von Levetiracetam in der Pädiatrie. 1. Fortbildungsakademie für Neuropädiatrie, 30. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie und Frühjahrstagung Schweizerische Gesellschaft Neuropädiatrie März 2004, Bern]. Es handelte sich dabei um Kinder mit schwer therapierbaren Epilepsien. Elf Patienten mit fokalen und idiopathischen oder kryptogenen generalisierten Epilepsien (13,4%) wurden anfallsfrei, bei 15 Patienten (18,3%) betrug die Anfallsreduktion >50%. Die durchschnittliche Dosis lag bei 30-45 mg/kg Körpergewicht. Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen dieser Patienten mit deutlicher Besserung oder Anfallsfreiheit betragen 95-112 µmol/l.

## Spezielle Indikationen für „neue“ Antiepileptika

Die Antiepileptika wirken bis auf wenige Ausnahmen eher unspezifisch auf Anfälle. OXC ist nur bei Anfällen mit einem fokalen Ursprung wirksam und kann bei generalisierten Epilepsien Anfälle provozieren. Vigabatrin zeigt eine besonders gute Wirkung bei tuberöser Sklerose (s.o.).

Die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms (LGS) ist nach wie vor ein grosses Problem. FBM, LEV, LTG und TPM wurden bei LGS getestet. FBM ist nur noch für die Behandlung des LGS zugelassen. Es gibt Berichte über erfolgreiche Behandlungen von Kindern mit LGS, mit LTG [22], LEV [23] und TPM [24, 25]. Kriterien zur Beurteilung der Effektivität waren unterschiedlich, zum Beispiel entweder Reduktion der Sturzanfälle oder der generalisierten tonisch-klonischen Anfälle.

## Interaktionen

Interaktionen der „neuen“ Antiepileptika sind bei Kindern bisher nicht systematisch untersucht worden. Es gibt aber klinisch relevante, zum Teil komplexe Interaktionen. Die „neuen“ Antiepileptika haben wenige Interaktionen mit den konventionellen antiepileptischen Medikamenten. OXC kann in hoher Dosis zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Phenytoin (PHT) oder Phenobarbital führen. OXC scheint nicht das Cytochrom P450-System zur Oxidation zu benutzen. Es gibt aber klinische Hinweise darauf, dass VPA und LTG in Kombination mit OXC niedrigere Serumkonzentrationen aufweisen als in Monotherapie.

TPM kann einen Anstieg der Serumkonzentration von PHT und CBZ [26] verursachen. In der Kombinationstherapie mit PHT und CBZ steigt die Clearance von TPM auf das Doppelte und die Eliminationshalbwertszeit sinkt um etwa 50% [27].

VGB kann die Serumkonzentration von PHT reduzieren.

FBM führt zum Anstieg von PHT, CBZ-Epoxid und VPA. Die Serumkonzentration von CBZ wird reduziert. Zugabe von PHT oder CBZ zu FBM führt zur Reduktion der Serumkonzentration von FBM, während VPA das Gegenteil bewirkt. Wegen dieser sehr komplexen Interaktionen sollte eine FBM-Therapie nur unter stationärer Kontrolle begonnen werden.

Enzyminduzierende Antiepileptika können die Serumkonzentration von LTG reduzieren. VPA verlängert die Eliminationshalbwertszeit von LTG auf das Doppelte (von 29 Stunden auf 60 Stunden). Sowohl beim Ein- als auch beim Abdosieren von VPA muss die Dosis von LTG angepasst werden. In einer Kombinationstherapie von VPA und LTG mit einem enzyminduzierenden Medikament entspricht die Pharmakokinetik von LTG etwa der einer Monotherapie. Wenn VPA oder das enzyminduzierende Medikament abgesetzt werden, sind Kontrollen und Anpassungen der Dosis von LTG notwendig. Diese Interaktionen haben eine langsame Dynamik und können so Anfallsrezidive oder neurotoxische Nebenwirkungen verursachen.

## Nebenwirkungen

Zu Beginn einer neuen medikamentösen Therapie gibt es fast regelmässig vorübergehende Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Störungen der Befindlichkeit. Im Folgenden werden häufige klinisch relevante Nebenwirkungen erläutert. Gabapentin und Tiagabin bleiben unberücksichtigt, da diese Medikamente nicht routinemässig benutzt werden.

LTG kann beim Dravet-Syndrom myoklonische Anfälle provozieren, wenn eine Mutation des SCN1A-Gens mit einem Funktionsverlust der Natriumkanäle vorliegt [28]. Somit ist LTG beim Dravet-Syndrom kontraindiziert. Bei einer schnellen Aufdosierung von LTG können potentiell gefährliche Hautreaktionen (zum Beispiel ein Lyell-Syndrom) auftreten, die durch langsames Aufdosieren meistens vermieden werden können. In Kombination mit VPA muss, wegen der Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit auf das Doppelte, die Dosis entsprechend niedrig gewählt werden. In zwei Fällen haben wir beobachtet, dass eine schnelle Dosiserhöhung bei einer bereits seit langer Zeit komplikationslos laufenden Therapie noch einen Hautausschlag ausgelöst hat. Bei akuten Epilepsien mit sehr hoher Anfallsfrequenz ist LTG nicht hilfreich, da die Aufdosierung nur langsam erfolgen kann.

LTG hat auf Kinder oft eine aktivierende Wirkung, was an sich positiv zu betonen ist. Bei eventuellen Einschlafschwierigkeiten sollte die abendliche Dosis reduziert werden. LTG kann Tremor provozieren, der in Kombination mit VPA noch potenziert wird, besonders wenn von beiden Medikamenten höhere Dosen notwendig sind.

Bei LEV sind bis jetzt keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet worden. Idiosynkratische Reak-

tionen wurden bei Kindern nicht gesehen. Häufige Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Kopfschmerzen, Infektionen und Anorexie [29]. Nach eigenen Erfahrungen waren die häufigsten Nebenwirkungen Verhaltensstörungen mit Aggressivität und motorischer Unruhe, selten auch psychotische Episoden mit Halluzinationen, wie von Kossof et al. [30] beschrieben. Absetzen von LEV wegen Nebenwirkungen war notwendig bei 20 Patienten (24,4 %). Die geschilderten Nebenwirkungen sind nach Absetzen voll reversibel. Insgesamt wird das Medikament relativ gut vertragen. In vereinzelt Fällen wurde über Anfallsprovokation oder Wirkungsverlust von LEV berichtet.

Das Nebenwirkungsprofil von OXC ist ähnlich wie bei CBZ. Idiosynkratische Reaktionen sind zu Beginn der Therapie möglich. Dosisabhängig treten Übelkeit, Doppelbilder und Ataxie auf. Die Verträglichkeit von OXC ist etwas besser als die von CBZ, besonders in höherer Dosierung.

Die gute Wirksamkeit von TPM wird mit einer hohen Anzahl von Nebenwirkungen bezahlt. Appetitsverlust und Sprachstörungen gehören zu den häufigsten Problemen. Bei vielen Kindern ist eine Gewichtsabnahme oder Fehlen der zu erwartenden Gewichtszunahme mit dem Wachstum und Fallen von ihrer Wachstumspercentile zu verzeichnen [31]. Regelmässige Gewichtskontrollen gehören deshalb zur Überwachung der Therapie. Unter Umständen muss TPM abgesetzt werden.

In Studien wurden bei TPM Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen, insbesondere der Sprache, festgestellt [32, 33]. Auch bei Kindern, bereits ab 2-3 Jahren, treten Beeinträchtigungen der Sprache und der kognitiven Leistungen auf. Eine Verschlechterung der Schulleistungen kann ein Hinweis darauf sein. Neuropsychologische Testungen vor der Behandlung und nach der Einstellung auf TPM-Medikation sind dringend zu empfehlen. Stellt man neuropsychologische Störungen fest, muss TPM in der Regel abgesetzt werden, da sonst ein erhebliches Risiko für die weitere kognitive und sprachliche Entwicklung besteht. Über diese Nebenwirkung sollten die Eltern gut informiert sein.

Eine weitere Nebenwirkung, die vermutlich noch zu selten erkannt wird, ist eine Hypohidrose [34, 35, 36, 37]. Besonders bei jungen Kindern kann die erhöhte Körpertemperatur als Folge der Hypohidrose problematisch werden.

Weitere mögliche Nebenwirkungen von TPM bei Kindern sind psychotische Episoden, Nierensteine und eine Sehstörung mit Engwinkelglaukom.

Die genannten Nebenwirkungen von TPM können nicht immer durch langsames Aufdosieren oder bei einer Monotherapie vermieden werden, auch wenn die Autoren einiger Publikationen dies behaupten. Bei den meisten Kindern mit den genannten Nebenwirkungen muss TPM abgesetzt werden, da eine Dosisreduktion in der Regel nicht zur Lösung der Probleme führt. Nach Mikaeloff et al. [38] vertragen Kinder unter 4 Jahren TPM

besser als ältere Kinder. Bisherige eigene Erfahrungen können dies nicht bestätigen. Es besteht der Verdacht, dass Nebenwirkungen in einigen Publikationen eher unterschätzt worden sind. Neuere Publikationen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zeigen eher höhere Nebenwirkungsraten als frühere Studien [38, 39].

Wegen Nebenwirkungen ist die Anwendung von VGB und FBM auf spezielle Indikationen beschränkt. VGB kann zu einer erheblichen konzentrischen irreversiblen Gesichtsfeldeinschränkung führen (s.o.). Bei FBM wurden fatale aplastische Anämien und Hepatopathien bekannt. FBM darf deshalb nur in einem Zentrum eingesetzt werden. Bei guter Wirksamkeit kann die Therapie mit zweiwöchentlichen Kontrollen des Blutbildes und der Leberwerte dann ambulant fortgesetzt werden.

## Schlussfolgerung

Die „neuen“ Antiepileptika, ähnlich wie die „alten“, wirken unspezifisch, unabhängig von Ätiologie der Epilepsie, Anfallsformen oder Epilepsie-Syndrome. Solange dies so bleibt, kann ein grosser Durchbruch mit einem „Wundermittel“ nicht erwartet werden. Bei bis dahin therapieresistenten Epilepsien werden mit den „neuen“ Antiepileptika maximal 10-20 % der Kinder anfallsfrei. Ein breites Wirkungsspektrum und wenig Nebenwirkungen sind Vorteile einiger der „neuen“ Antiepileptika. Die „neuen“ Antiepileptika können die Kombinationstherapien bei schwer behandelbaren Epilepsien bereichern, wobei Interaktionen zu berücksichtigen sind. In der Zukunft wird die Pharmakogenetik hoffentlich neue Entwicklungen mit spezifischeren Medikamenten ermöglichen.

In dieser post-enthusiastischen Phase können wir in Ruhe betrachten, was von unseren Hoffnungsträgern der 90er Jahre übrig geblieben ist:

1. Einige der „neuen“ Antiepileptika scheinen ein breites Wirkungsspektrum zu haben. Es fehlen aber kontrollierte Studien für Kinder und entsprechende Zulassungen für solche Indikationen.
2. Die Pharmakokinetik und Interaktionen sind im Kindesalter noch nicht lückenlos untersucht worden.
3. Zur Beurteilung des Nebenwirkungsprofils im Kindesalter fehlen noch kontrollierte Untersuchungen. Eine enge Zusammenarbeit mit den Eltern ist notwendig zur weiteren Erkennung möglicher Nebenwirkungen.
4. Wegen mangelnder Wirksamkeit werden Gabapentin und Tiagabin nur selten eingesetzt.
5. Felbamat und Vigabatrin sind wegen schwerer Nebenwirkungen nur noch unter speziell genannten Indikationen (Lennox-Gastaut-Syndrom beziehungsweise West-Syndrom) und mit zusätzlichen Sicherheitskontrollen anwendbar.
6. Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramat und Levetiracetam bieten eine Bereicherung zur Behandlung der schwer therapierbaren Epilepsien.
7. Lamotrigin scheint ein breites Wirkungsspektrum zu haben. Bei relativ geringen Nebenwirkungen hat das Medikament Chancen, ein First-Line-Antiepileptikum zu werden.
8. Topiramat ist ein potentes Medikament. Wegen der vielfältigen Nebenwirkungen bleibt abzuwarten, ob es im Routinegebrauch einen Platz bekommen wird.
9. Levetiracetam scheint ein breites Wirkungsspektrum bei relativ geringer Nebenwirkungsrate zu haben. Psychische Nebenwirkungen und Verhaltensstörungen sind im Kindesalter häufig. Der endgültige Stellenwert kann erst nach der Zulassung für das Kindesalter beurteilt werden.
10. Zulassungen zur Monotherapie im Kindesalter liegen nur für einige der neuen Antiepileptika vor, wären aber für alle diese Medikamente wünschenswert.

## Referenzen

1. Kälviäinen R, Nousiainen I, Mäntyjärvi M. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology* 1999; 53: 922-926
2. Schmitz B, Krämer G, Schmitt B et al. Stellungnahme des Königsteiner Kreises zu Gesichtsfeldeinschränkungen unter Einnahme von Vigabatrin (Sabril®). *Z Epileptol* 2001; 3: 129-131
3. Chiron C, Dumas C, Jambaque I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389-395
4. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 1627-1633
5. Buchanan N. Lamotrigine: clinical experience in 200 patients with epilepsy with follow-up to four years. *Seizure* 1996; 5: 209-214
6. Buoni S, Grosse S, Fois A. Lamotrigine in typical absence epilepsy. *Brain & Development* 1999; 21: 303-306
7. Frank ML, Enlow T, Holmes G et al. Lamictal (Lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* 1999; 40: 973-979
8. Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1996; 5: 149-151
9. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E et al. A double-blind, randomized trial of topiramate for partial-onset seizures in children. *Neurology* 1999; 52: 1338-1344
10. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD et al. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 82-85
11. Biton V, Montouris GD, Ritter F et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999; 52: 1330-1337
12. Kugler SL, Mandelbaum DE, Traeger EC et al. Broad-spectrum efficacy of topiramate in children. *Epilepsia* 1998; 39: 164
13. Rosenfeld WE, Schaefer PA, Lippmann SM. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 139
14. Ceulemans B, Boel M, Claes L et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy:

- toward an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004; 19: 516-521
15. Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia* 2002; 43: 518-524
  16. Gower AJ, Hirsch E, Boehrer A et al. Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic models of epilepsy. *Epilepsy Res* 1995; 22: 207-213
  17. Lagae L, Buyse G, Deconinck A, Ceulemans B. Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy. *Eur J Paed Neurol* 2003; 7: 123-128
  18. Crest C, Dupont S, Leguern E et al. Levetiracetam in progressive myoclonic epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 640-643
  19. Krauss GL, Betts T, Abou-Khalil B et al. Levetiracetam treatment of idiopathic generalised epilepsy. *Eur J Paed Neurol* 2003; 12: 617-620
  20. Genton P, Gélisse A. Antimyoclonic effect of levetiracetam. *Epileptic Disord* 2000; 2: 209-212
  21. Bello-Espinosa LE, Roberts SL. Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes – three cases. *Seizure* 2003; 12: 157-159
  22. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JFV et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *N Eng J Med* 1997; 337: 1807-1812
  23. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomised, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 80-87
  24. Montouris GD, Biton V, Rosenfeld WE et al. Nonfocal generalised tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. *Epilepsia* 2000; 41: 77-81
  25. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F et al. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open label treatment of patients completing a randomised controlled trial. *Epilepsia* 2000; 41: 86-90
  26. Mack CJ, Kuc S, Mulcrone SA et al. Interaction of topiramate with carbamazepine: two case reports and a review of clinical experience. *Seizure* 2002; 11: 464-467
  27. Bialer M, Dose DR, Murthy B et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 763-780
  28. Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508-512
  29. Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia* 2002; 43: 518-524
  30. Kossof EH, Bergey GK, Freeman JM et al. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1611-1613
  31. Reiter E, Feucht M, Hauser E et al. Changes in body mass index during long-term topiramate therapy in paediatric epilepsy patients – a retrospective analysis. *Seizure* 2004; 13: 491-493
  32. Lee S, Sziklas V, Andermann F et al. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 339-347
  33. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003; 54 : 171-178
  34. Arcas J, Ferrer T, Roche MC et al. Hypohidrosis related to the administration of topiramate to children. *Epilepsia* 2001; 42: 1363-1365
  35. De Carolis P, Magnifico F, Pierangeli G et al. Transient hypohidrosis induced by topiramate. *Epilepsia* 2003; 44: 974-976
  36. Ben-Zeev B, Waternberg N, Augarten A et al. Oligohidrosis and hyperthermia: pilot study of a novel topiramate adverse effect. *J Child Neurol* 2003; 18: 254-257
  37. Sälke-Kellermann RA, Kröll Seger J, Novak S, Krämer G: Topiramate-induzierte Hypohidrose. *Akt Neurol* 2004; 31: 307-309
  38. Mikaeloff Y, de Saint Martin A, Mancini J et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2003; 53: 225-232
  39. Christensen J, Andreassen F, Poulsen JH, Dam M. Randomized, concentration-controlled trial of topiramate in refractory focal epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 1210-1218

**Korrespondenzadresse:**  
**Dr. med. Ritva A.Sälke-Kellermann**  
**Leitende Ärztin**  
**Schweizerisches Epilepsie-Zentrum**  
**Bleulerstrasse 60**  
**CH 8008 Zürich**  
**Tel. 0041 1 387 61 11**  
**Fax 0041 1 387 63 97**  
**ritva.salke@swissepi.ch**

*Margitta Seeck, Programme « Neurologie et Neurochirurgie fonctionnelle Vaud-Genève »  
Clinique de Neurologie, HUG, Genève*

### Résumé

De plus en plus souvent, il faut envisager le traitement chirurgical de l'épilepsie chez les enfants ayant une épilepsie sévère qui ne répond pas au traitement médicamenteux, même chez les patients très jeunes. L'évaluation préchirurgicale comprend une grande variété d'investigations techniques et doit rester autant que possible non invasive. L'enregistrement Vidéo-EEG et l'imagerie par résonance magnétique à haute résolution sont des examens d'une importance capitale dans l'évaluation, pourtant l'absence d'anomalie à l'IRM n'est pas une contre-indication à l'évaluation préchirurgicale. D'autres examens d'imagerie fonctionnelle (PET, SPECT, MR-spectroscopie, IRM fonctionnelle, localisation des sources par EEG) peuvent également fournir une information localisatrice, particulièrement si la myélinisation incomplète des structures cérébrales limite l'analyse de l'IRM structurelle. Les techniques utilisées et le but de l'évaluation préchirurgicale de l'épilepsie chez les enfants sont similaires à ceux de l'évaluation chez les adultes, toutefois, quelques aspects varient entre les deux groupes et nous les discutons ici. La probabilité de guérison suite à un traitement chirurgical varie entre 50 et 90% selon la pathologie sous-jacente. L'application de l'imagerie anatomique et fonctionnelle précise et leur concordance est corrélée à une plus grande probabilité de guérison de crise en postopératoire. Bien que la localisation du foyer épileptique soit déjà bien développée, menant à de meilleurs résultats aussi bien chez les enfants que chez les adultes, une bonne estimation de l'évolution des fonctions cognitives à long terme chez les (jeunes) enfants qui ont subi une intervention chirurgicale pour l'épilepsie est encore insuffisante.

**Epileptologie 2005; 22: 14 - 19**

**Mots clés :** épilepsie, chirurgie, évaluation préchirurgicale, IRM fonctionnelle, EEG, localisation, foyer.

### Surgical Treatment of Epilepsy: Indications, Diagnostics, Evolution

Surgical treatment of epilepsy is more readily considered in children, even in very young children, who are suffering from severe epilepsy, which does not respond to drug treatment. Presurgical evaluation comprises a

large number of techniques, which should remain non-invasive where possible. Video-EEG monitoring and high-resolution imaging are the most important exams, however, the absence of an MRI anomaly does not preclude a presurgical evaluation. Other techniques (PET, SPECT, MR-spectroscopy, functional MRI, EEG source localization) may provide also excellent localizing information, in particular if MRI analysis is difficult due to incomplete myelination. The employed techniques and the goals of any presurgical evaluation are similar in children and adults, however, some aspects vary between both groups and will be discussed in this article. The likelihood of a perfect seizure control varies between 50 and 90%, depending of the underlying pathology. The use of structural and functional imaging and the concordance of their results are related to a higher likelihood of postoperative seizure-freedom. Although the localization of the seizure focus has been more and more improved, leading to better results in both children and adults, the long-term outcome with respect to cognitive functions is still not very well known in (very young) children who underwent epilepsy surgery.

### \* Remerciements

Cette étude a été supportée par les subsides FNS 31-052933, 31-067105, 31-065323, 32-068105.02. Nous remercions également la Dre O. Prilipko et Mme A. Roehrich pour leur assistance dans la version française.

### Introduction

Dans la société occidentale, 0.5 à 1% de la population souffre de l'épilepsie et environ un tiers de ces patients persistent à avoir des crises malgré les traitements médicamenteux antiépileptiques (AED). Malgré l'apparition de nouveaux médicaments, ces chiffres semblent inchangés, même si les antiépileptiques de seconde génération ont un profil d'effets secondaires plus favorable. Dans les deux tiers de la population de patients épileptiques, la maladie commence dans l'enfance, et un nombre de plus en plus important d'enfants est mal contrôlé malgré un traitement médicamenteux adapté. Dans ces cas, comme chez les patients adultes, la chirurgie de l'épilepsie est une alternative thérapeutique importante et la seule pouvant potentiellement guérir l'épilepsie. Ceci est particulièrement important pour les patients pédiatriques étant donné que l'impact de l'épilepsie sur le développement et la vie socioprofes-



sionnelle est plus élevé pendant l'enfance qu'à l'âge adulte. Il a été démontré pour certains groupes de patients qu'un début précoce de l'épilepsie et une persistance des crises sont corrélés à un déclin cognitif [1,2] et que l'arrêt des crises entraîne une amélioration du pronostic développemental [3]. A côté du déclin des fonctions cognitives, la persistance de l'épilepsie est également un facteur de risque de traumatismes, d'accidents et même de mort subite [4], qui doit également être prise en considération si les risques de la chirurgie sont controversés.

Pourtant, hormis quelques cas rapportés dans les années 50, l'histoire de la chirurgie pédiatrique de l'épilepsie est relativement jeune et remonte seulement à dix voire quinze ans en arrière, suite à une étude importante des années 70 [5]. Le manque d'enclen au traitement chirurgical a plusieurs origines :

- a) la difficulté à définir les syndromes épileptiques nécessitant un traitement plus agressif tel que la chirurgie et quelle condition amènera le syndrome à évoluer spontanément de manière favorable,
- b) raisons psychologiques, à savoir que la résection de structures cérébrales pour des raisons non vitales peut être perçue comme inacceptable,
- c) connaissances insuffisantes pour reconnaître un candidat potentiel à la chirurgie. Ce dernier aspect particulièrement est difficile à apprécier par le médecin traitant. Il est souvent pensé à tort qu'une lésion à l'IRM doit être présente ou que tous les médicaments disponibles sur le marché doivent d'abord avoir été essayés avant d'envisager un traitement chirurgical. Cette définition de la « pharmacorésistance » peut être inappropriée pour les syndromes épileptiques sévères, particulièrement chez les enfants, et peut entraîner un délai excessivement long jusqu'à la chirurgie avec une aggravation neuropsychologique développementale consécutive (**tableau 1**).

Il est évident qu'une compétence experte en épilepsie, neurophysiologie et neuropsychologie pédiatrique devraient être à disposition dans un centre d'épilepsie pédiatrique, mais cette compétence ne devrait réduire en rien la nécessité de réaliser des études cliniques détaillées avec imagerie cérébrale similaires à celles réalisées chez les adultes. Le but primaire chez les enfants est le même que chez les adultes : la délimitation précise du foyer épileptique et la possibilité de sa résection sans risque de compromettre d'autres fonctions cérébrales.

Toutefois, il y a plusieurs différences significatives entre l'épilepsie pharmacorésistante chez l'adulte et chez l'enfant, qui doivent être prises en considération en prévision d'un traitement chirurgical. En général, l'épilepsie pharmacorésistante chez les enfants a tendance à être associée à une fréquence de crises plus élevée que chez les adultes. Non seulement les crises récurrentes,

**Tableau 1 :**

**Qui est candidat à une chirurgie ?**

1. Crises épileptiques invalidantes malgré des taux sanguins suffisants d'antiépileptiques de choix (3 ou plus) et/ou après deux ans de traitements. Chez les enfants avec épilepsie catastrophique, un grand nombre de médicaments antiépileptiques est souvent essayé dans un temps plus court.
2. Localisation du foyer épileptique bien définie.
3. Région épileptogène se situant dans le cortex « silencieux », à savoir que la résection de cette région n'entraînera pas de déficit neurologique surajouté inacceptable (déficit que l'enfant n'avait pas en préopératoire).  
Les points 2 et 3 sont déterminés par l'évaluation préchirurgicale de l'épilepsie dans un centre spécialisé.

elles-mêmes, mais également les traitements antiépileptiques (souvent en polythérapie) ont un effet délétère sur le développement. D'un autre côté, la plasticité cérébrale peut être espérée jusqu'à un certain degré, en particulier pour les fonctions vitales telles que le langage. Il n'a pas encore pu être défini si cette plasticité dépend d'une différence de capacité d'adaptation aux tissus dysfonctionnels du cerveau immature ou si ce fait est lié à une différence sous-jacente des syndromes épileptiques chez les enfants et chez les adultes. Il existe des syndromes épileptiques qui sont rarement retrouvés chez les jeunes enfants, comme l'épilepsie temporale mésiale associée à la sclérose hippocampique, mais qui sont relativement fréquents chez les adultes. En contrepartie, des épilepsies sévères dans le contexte de dysplasies corticales sont prédominantes chez les enfants, mais commencent rarement à l'âge adulte.

**Tableau 2 :**

**Crises pharmacorésistantes : Différences entre les adultes et les enfants.**

- Crises souvent plus fréquentes chez les enfants
- Effets délétères des crises sur le développement
- Effets délétères des antiépileptiques sur le développement
- Plasticité développementale chez les enfants
- Syndrome épileptique sous-jacent différent
- Chirurgie extra-temporale plus probable

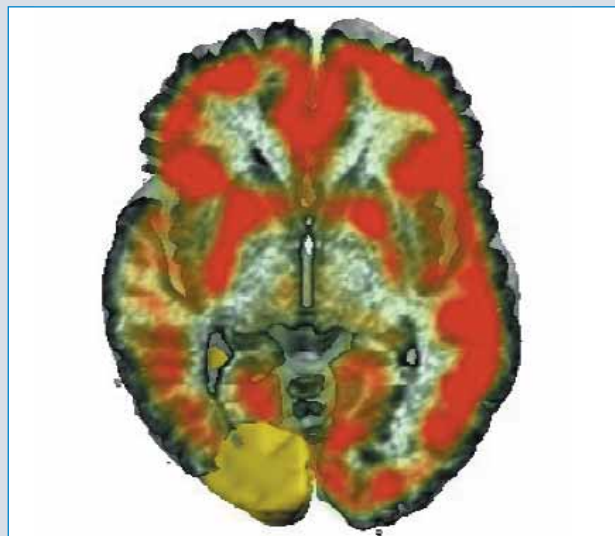
Divers changements ont conduit à une meilleure prise en charge des enfants épileptiques. Premièrement, le pronostic d'une atteinte épileptique donnée

est mieux compris aujourd'hui. D'autre part, un travail considérable a été effectué permettant de définir les syndromes dit « bénins » qui montrent généralement une rémission soit spontanée, soit par un traitement médicamenteux antiépileptique efficace, et à l'inverse, reconnaître les syndromes avec un mauvais pronostic, permettant de proposer un traitement chirurgical plus tôt, dans ces cas-là. Enfin, le développement de nouvelles techniques d'imagerie cérébrale permet la localisation non invasive du foyer épileptique, ce qui est préférable chez les enfants. En conséquence, la localisation précise du foyer mène à des interventions chirurgicales plus ciblées et finalement, à un meilleur pronostic.

### Evaluation diagnostique

L'évaluation et le traitement par des experts restent le fondement de l'épileptologie. Le traitement chirurgical est devenu une méthode reconnue pour certains patients souffrant d'une épilepsie focale pharmacorésistante, enfants et adultes, sélectionnés correctement [6]. L'évaluation préchirurgicale comprend l'évaluation des différentes étapes essentielles de l'anamnèse, l'examen clinique et neurologique, l'enregistrement Vidéo-EEG prolongé, l'évaluation neurologique et neuropsychologique pendant les phases interictales et postictales. Parallèlement, des examens complémentaires d'imagerie structurale et fonctionnelle sont actuellement à disposition pour la localisation du tissu cérébral épileptogène. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est hautement contributive pour la détection d'anomalies cérébrales structurales. Les examens IRM détaillés, pour lesquels des protocoles particuliers sont proposés [7], contribuent à la détection des anomalies structurales telle que la sclérose hippocampique et les malformations du développement cortical qui sont souvent associés à l'épilepsie pharmacorésistante [8]. L'IRM à haute résolution peut identifier des lésions qui sont indétectables à l'IRM standard [9, 10, 11]. Ainsi, l'absence de lésion à l'IRM n'est pas une contre-indication pour l'évaluation préchirurgicale de l'épilepsie. De même, des anomalies structurales diffuses peuvent être associées à un foyer circonscrit. Chez les jeunes enfants, la myélinisation incomplète rend l'interprétation de l'IRM anatomique difficile et d'autres outils de localisation sont alors nécessaires. La tomographie par émission de positron (TEP - PET) a un rôle bien établi dans la localisation non invasive du foyer épileptique. Elle permet de latéraliser et régionaliser les régions potentiellement épileptogènes en particulier chez les enfants et les patients qui ont une IRM cérébrale normale [12]. Il existe plusieurs études chez les enfants épileptiques démontrant la contribution du PET dans les spasmes infantiles [13] ou dans le syndrome de Sturge-Weber [14]. Une étude effectuée chez nous, portant sur 50 patients pédiatriques opérés de différentes pathologies, a démontré chez 82% des patients en clas-

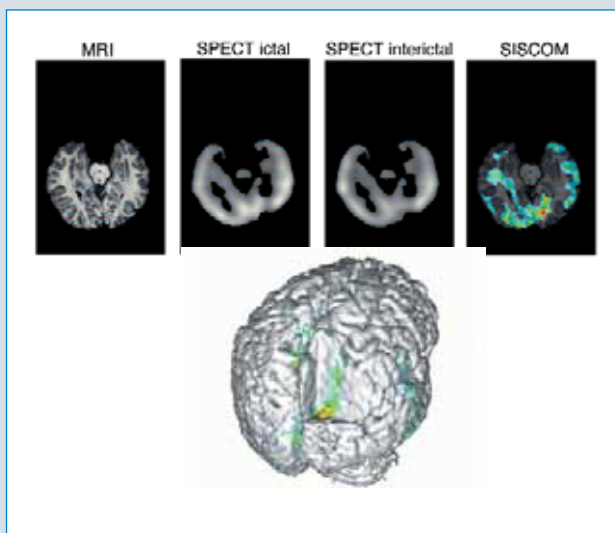
ses I et II de pronostic post-chirurgical, une concordance entre le maximum d'hypométabolisme au PET et le tissu réséqué, prouvant que cette concordance est un bon facteur pronostique (figure 1).



**Figure 1:** Reconstruction en 3D de la zone de résection (jaune) occipitale gauche. Patient de 15 ans, polymicrogyrie occipitale gauche. Visualisation en coupe de l'hypométabolisme temporo-occipital au PET superposée à la coupe IRM correspondante.

La tomographie par émission de monophotonique (TEMP - SPECT) est une autre technique additionnelle très utile pour l'évaluation préchirurgicale d'enfants et d'adultes ayant une épilepsie pharmacorésistante de différentes étiologies, si l'examen est effectué dans la période ictale et qu'il peut être comparé à un examen effectué en phase interictale [15, 16, 17, 18]. L'examen interictal seul permet la localisation du foyer épileptique dans seulement 50% des cas [19]. Des études récentes ont démontré que l'analyse digitale de soustraction du SPECT co-registré avec l'IRM (SISCOM) augmente la pertinence de l'examen SPECT [20, 21, 22, 23] dans les épilepsies temporales et extra-temporales [24, 25] (figure 2). Un degré de concordance de 90% et plus a été rapporté dans les groupes pédiatriques [24, 25]. Dans notre expérience, le degré de concordance est probablement un peu inférieur : l'étude de 42 cas d'enfants évalués par un SPECT ictal a révélé que 75% des patients ayant bénéficié d'une chirurgie montrait une hyperperfusion concordant avec le site opéré. Pour les deux examens SPECT et PET, leur fusion avec l'IRM et l'analyse de l'échelle de couleur sont très contributives pour la détermination du maximum d'anomalies. Ceci s'est montré particulièrement utile chez les patients présentant des anomalies corticales multiples ou diffuses telles que, par exemple, la sclérose tubéreuse. Dans l'ensemble, si les deux examens PET et SPECT concordent avec le site d'opération prévu, la probabilité d'un contrôle complet des crises en postopératoire est plus

élevée que si seulement un des examens est concordant. Ceci a également été démontré chez les adultes : la concordance du début électroencéphalographique ictal avec l'anomalie sur l'IRM et d'autres techniques d'imagerie cérébrale augmente significativement le pronostic de guérison postopératoire [26]. Plus récemment, la localisation de sources électriques par EEG, la spectroscopie et l'IRM fonctionnelle (IRMf) déclenchée par l'EEG ont également été introduits dans l'évaluation préchirurgicale. Nous avons pu démontrer que les enregistrements EEG à 128 canaux et la localisation de sources électriques des anomalies interictales co-registrée avec l'IRM des patients est correcte dans 90% des cas pour les enfants et les adultes [27]. La spectroscopie à la base de l'IRM a été bien établie en tant qu'outil de latéralisation chez des patients ayant une épilepsie temporale. Son rôle dans l'épilepsie extra-temporale est moins bien reconnu, mais l'utilisation de CSI (= Chemical Shift Imaging ; mesure par voxel multiples sur une coupe déterminée d'IRM) semble améliorer la performance de cet examen [28, 29]. Chez les jeunes enfants, il est important d'être conscient du fait que les métabolites liés à la fonction neuronale ou gliale sont sujets à des changements physiologiques. Chez ces patients, un rapport diminué de Cho/CR et un rapport augmenté de NAA/Cho ou NAA/CR ont été observés [29] et des changements par rapport au pattern adulte sont notés jusqu'à l'âge de 16 ans. Par conséquent, l'analyse spectroscopique dépend fondamentalement de la comparaison des données d'un même patient, c'est-à-dire la comparaison du côté gauche par rapport au côté droit.



**Figure 2 :** Mise en évidence par normalisation et soustraction de la différence entre le SPECT ictal et le SPECT interictal chez un patient de 8 ans (polymicrogyrie pariéto-occipitale droite). De gauche à droite, après alignement coupes de l'IRM anatomique 3D T1, du SPECT ictal, du SPECT interictal, et du SISCOM. Localisation du maximum de différence dans la reconstruction 3D du cerveau du patient.

L'IRMf triggée par l'EEG est une technique relativement nouvelle et non invasive de localisation du foyer épileptique. Elle est basée sur la comparaison d'images obtenues lors de la détection simultanée d'une activité épileptique enregistrée à l'EEG, avec les images IRM sans ces anomalies [30, 31]. Cette technique permet la mise en évidence de changements subtils du flux sanguin liés à l'activité épileptique. Jusqu'à présent, nous avons investigué 12 patients de moins de 20 ans (entre 8 et 18 ans). Chez 8 patients, les résultats ont été concordants avec l'EEG intracrânien/de scalp ou la site de résection. La restriction principale de cet examen dans l'évaluation de l'épilepsie chez les enfants est la nécessité de collaboration du patient, c'est-à-dire que l'enfant doit pouvoir rester immobile pendant 30 ou 45 minutes. Ceci est impossible avec les tout jeunes enfants ou les enfants retardés ; toutefois, la sédation pouvant interférer avec la survenue d'anomalie épileptogène, elle est, de ce fait, difficile à appliquer dans ce contexte.

### Techniques chirurgicales

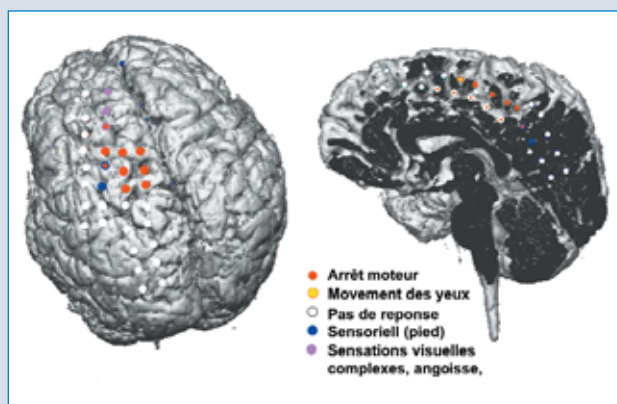
Comme chez les patients adultes, plusieurs approches chirurgicales sont à disposition. Elles peuvent être classifiées en deux groupes : chirurgie de résection ou chirurgie fonctionnelle. La résection du tissu temporal ou extra-temporal dysfonctionnel, telle qu'une léSIONECTOMIE ou une cortectomie plus extensive, est la procédure la plus utilisée. Chez les adultes et les adolescents, la sclérose hippocampique est la pathologie la plus fréquemment retrouvée. Toutefois, chez les enfants, cette pathologie est souvent associée à une dysplasie corticale : dans une étude récente, cette double pathologie a été trouvée dans 2/3 des patients opérés [32]. Les interventions chirurgicales fonctionnelles impliquent plus une modification de la fonction cérébrale et de la propagation des crises qu'une résection du cortex. Les hémisphérectomie/hémisphérotomie, callosotomie ou transection sous-piale (résection des fibres corticales transverses en laissant les fibres verticales intactes) appartiennent à cette catégorie d'interventions chirurgicales fonctionnelles.

Une résection extra-temporale peut nécessiter, en cas d'absence de lésion à l'imagerie en particulier, une détermination invasive du foyer et du cortex vital, nécessitant l'implantation d'électrodes intracrâniennes, sous-durales ou profondes, par un neurochirurgien spécialisé (figure 3).

### Evolution

Il n'existe que peu d'études pédiatriques larges sur l'évolution suite à la chirurgie de l'épilepsie. Celles-ci concernent surtout la fréquence des crises postopératoires plutôt que l'évaluation neuropsychologique postopératoire. Les chances d'être libéré des crises va-

rient entre 40 et 90% et dépendent surtout de la nature de la pathologie sous-jacente. La résection d'une dysplasie corticale au niveau du cortex extra-temporal entraîne un arrêt des crises dans 50 à 55% des cas [33, 34]. Des chiffres plus importants sont obtenus dans la chirurgie de l'épilepsie temporale associée à une sclérose hippocampique ou à une tumeur du cortex temporal ou extra-temporal, entraînant la guérison de 75 à 87% de patients [33, 34]. Dans notre expérience, la chirurgie de dysplasie corticale a été associée à un pronostic de classe I (arrêt des crises) pour 10 enfants sur 12 (83%) avec un suivi de plus d'une année (12-76 mois moyenne : 17.6 mois). L'âge au début de l'épilepsie, la durée de la maladie, l'âge à l'opération ou la technique employée ne semble pas influencer l'évolution postopératoire chez les enfants, candidats à une chirurgie de l'épilepsie.



**Figure 3 :** Résultats de localisation des fonctions par stimulation électrique des électrodes sous-durales. Les contacts rouges indiquent des réponses motrices, les bleues des réponses somato-sensorielles, les jaunes des réponses motrices dans le champ oculomoteur frontal, les roses des réponses affectives.

Les observations faites chez les enfants contrastent avec les résultats obtenus chez les adolescents et les adultes comme l'a démontré une étude récente de 175 patients (173/175 plus âgés que 13 ans) [35]. La plupart d'entre eux (84%) ont subi une lobectomie temporale. Le suivi a été de 20 ans. Les chances d'arrêt de crises étaient significativement plus élevées ( $p < .001$ ) si la durée de l'épilepsie (en moyenne 16.3 années !) était plus courte. Alors que les populations sous-jacentes de patients et les syndromes épileptiques étaient très différents, un nombre significatif des patients étudiés avaient une épilepsie ayant débuté dans l'enfance ou l'adolescence (moyenne d'âge lors de la chirurgie : 27.6 ans) et avaient été suivis au départ par un pédiatre/neuropédiatre. Une prise en charge précoce par un centre spécialisé aurait pu prévenir la longue durée de ces épilepsies, ce qui augmenterait ces résultats et, finalement, diminuerait les risques de rechute après la chirurgie.

Les résultats d'évolution postopératoire développementale/neuropsychologique sont peu nombreux

et souvent limités à des petits groupes de patients choisis [36]. Chez les enfants plus âgés ou les adolescents, les mêmes principes d'interprétation de performance neuropsychologique que chez les adultes peuvent être employés (par exemple organisation des fonctions mnésiques). Dans le but de mieux comprendre l'impact de la chirurgie de l'épilepsie sur la vie future de ces patients, des études sur les très jeunes enfants épileptiques sont nécessaires. Dans les cas d'épilepsie sévère à début précoce et, en particulier, avec une anomalie structurelle, la réorganisation des fonctions complexes, telle que le langage, est souvent retrouvée [37]. L'IRM fonctionnelle est de plus en plus utilisée dans le but de localiser ces domaines cognitifs de manière non invasive [38], à condition qu'une certaine collaboration avec l'enfant peut être établie.

## Références

1. Besag FMC. Cognitive deterioration in children with epilepsy. In: Trimble MR, Reynolds EH (eds): *Epilepsy, Behavior and Cognitive Function*. Chichester: J Wiley & Sons, 1988: 113-127
2. Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizures onset. *Epilepsia* 2001; 42: 268-274
3. Czochanska J, Langner-Tyszka B, Losiowski Z, Schmidt-Sidor B. Children who develop epilepsy in the first year of life: a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 345-355
4. Nashef L, Fish DR, Garner S et al. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia* 1995; 36: 1187-1194
5. Davidson S, Falconer MA. Outcome of surgery in 40 children with temporal-lobe epilepsy. *Lancet* 1975; 1: 1260-1263
6. Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy in pediatric patients. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 106-110
7. Kuzniecky R, Ho SS, Martin R et al. Temporal lobe developmental malformations and hippocampal sclerosis: epilepsy surgical outcome. *Neurology* 1999; 52: 479-484
8. Dupont S, Baulac M. Contribution of MRI for the exploration of partially refractory epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 91-97
9. Goyal M, Bangert BA, Lewin JS et al. High-resolution MRI enhances identification of lesions amenable to surgical therapy in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 954-959
10. Grant PE, Barkovich AJ, Wald LL et al. High resolution surface coil MR of cortical lesions in medically refractory epilepsy: a prospective study. *AJNR Am J Neuroradiology* 1997; 18: 291-301
11. Bronen RA, Knowlton R, Garwood M et al. High resolution imaging in epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 11-18
12. Juhasz C, Chugani HT. Imaging the epileptic brain with positron emission tomography. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13: 705-716
13. Chugani HT, Shields W, Shewmon D et al. Infantile spasm: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990; 27: 406-413
14. Chugani HT, Mazziotta JC, Phelps ME. Sturge-Weber syndrome: a study of cerebral glucose utilization with positron emission tomography. *J Pediatr* 1989; 114: 244-253
15. Lawson JA, O'Brien TJ, Bleasel AF et al. Evaluation of SPECT in the

- assessment and treatment of intractable childhood epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 1391-1393
16. Chiron C, Vera P, Kaminska A et al. Single photon emission computed tomography: ictal perfusion in childhood epilepsies. *Brain Dev* 1999; 21: 444-446
  17. Kaminska A, Chiron C, Ville D et al. Ictal SPECT in children with epilepsy: comparison with intracranial EEG and relation to postsurgical outcome. *Brain* 2003; 126: 248-260
  18. Gupta D, Raja S, Kotagal P. Ictal SPECT in children with partial epilepsy due to focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 89-95
  19. Newton MR, Austin MC, Chan JG et al. Ictal SPECT using technetium-99m-HMPAO: methods for rapid preparation and optimal deployment of tracer during spontaneous seizures. *J Nucl Med* 1993; 34: 666-670
  20. Vera P, Kaminska A, Cieuta C et al. Use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI for optimising the localisation of seizure foci in children. *J Nucl Med* 1999; 40: 786-792
  21. O'Brien TJ, So EL, Cascino GD et al. Subtraction SPECT coregistered to MRI in focal malformations of cortical development: localization of the epileptogenic zone in epilepsy surgery candidates. *Epilepsia* 2004; 45: 367-376
  22. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP et al. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2000; 55: 1668-1677
  23. Valenti MP, Froelich S, Armpach JP et al. Contribution of SISCOM imaging in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy related to dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Epilepsia* 2002; 43: 270-276
  24. Harvey AS, Bowe JM, Hopkins JJ et al. Ictal 99mTc-HMPAO single photon emission computed tomography in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 869-877
  25. Harvey AS, Hopkins JJ, Bowe JM et al. Frontal lobe epilepsy: clinical seizure characteristics and localization using 99m Tc hexamethylpropylenamine oxime. *Neurology* 1993; 43: 1966-1980
  26. Knowlton RC. Multimodality imaging in partial epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 165-172
  27. Michel CM, Grave de Peralta R, Lantz G et al. Spatiotemporal EEG analysis and distributed source estimation in presurgical epilepsy evaluation. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 239-266
  28. Garcia PA, Laxer KD, van der Grond J et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1995; 37: 279-281
  29. Ng TC. Role of proton MR spectroscopy in the localization of childhood epilepsy. In: *Paediatric Epilepsy Syndromes and their Surgical Treatment*. Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H (eds). London: John Libbey, 1997: 620-633
  30. Seeck M, Lazeyras F, Michel CM et al. Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 508-512
  31. Lazeyras F, Blanke O, Perrig S et al. EEG-triggered functional MRI in patients with pharmacoresistant epilepsy. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 177-185
  32. Porter BE, Judkins AR, Clancy RR et al. Dysplasia – a common finding in intractable pediatric temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 365-368
  33. Wyllie E, Comair Y, Kotagal P et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 1998; 44: 740-748
  34. Mathern GW, Giza CC, Yudovin S et al. Postoperative seizure control and antiepileptic drug use in pediatric epilepsy surgery patients: the UCLA experience 1986-1997. *Epilepsia* 1999; 40: 1740-1749
  35. Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH et al. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 61: 445-450
  36. Lassonde M, Sauerwein HC, Jambaque I et al. Neuropsychology of childhood epilepsy: pre- and postsurgical assessment. *Epileptic Disord* 2000; 2: 3-13
  37. Duchowny M, Jayakar P, Harvey AS et al. Language cortex representation: effects of developmental versus acquired pathology. *Ann Neurol* 1996; 40: 31-38
  38. Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH et al. Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology* 1997; 48: 797-800

**Correspondance à :**  
**PD Dresse Margitta Seeck**  
**Unité d'exploration préchirurgicale**  
**des épilepsies**  
**Hôpital Universitaire de Genève**  
**Rue Micheli-du-Crest 24**  
**CH 1211 Genève 14**  
**Tel. 0041 22 372 84 76**  
**Fax 0041 22 372 84 75**  
**[margitta.seeck@hcuge.ch](mailto:margitta.seeck@hcuge.ch)**

Jürgen Sperner für die neuropädiatrische VNS-Arbeitsgruppe, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck

### Zusammenfassung

Diese prospektive, multizentrische Anwendungsbeobachtung, bei der 175 überwiegend behinderte Kinder und junge Erwachsene eingeschlossen werden konnten, zeigt, dass die VNS auch bei Epilepsien mit meist katastrophalem Verlauf effektiv ist. Die Wirksamkeit (definiert als Halbierung der Anfallsfrequenz) konnte bei 50% der Patienten erreicht werden und wurde über einen Verlauf von zwei Jahren dokumentiert.

Verschiedene Teil-Kollektive wie Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom und solche, bei denen schon eine vorausgegangene epilepsiechirurgische Therapie keine befriedigende Anfallskontrolle ergeben hatte, zeigten eine vergleichbar gute Anfallsreduktion wie das Gesamtkollektiv. Kinder mit einem frühen Epilepsiebeginn vor dem ersten Geburtstag profitierten signifikant häufiger von der VNS im Vergleich zu Patienten mit einem späteren Epilepsiebeginn. Auch bei Patienten ohne effektive Anfallsreduktion (< 50%) wurden positive Nebeneffekte auf Vigilanz und Grundstimmung beobachtet

**Epileptologie 2005; 22: 20 - 24**

**Schlüsselwörter:** Vagusnervstimulation, Kinder, Pharmakoresistenz, Epilepsie

### Vagus Nerve Stimulation Therapy of Pharmacoresistant Epilepsy in Childhood and Adolescence

This prospective, open and non randomized multicenter study in children and adolescents (N=175) with pharmacoresistant epilepsy treated with Vagus Nerve Stimulation Therapy presents encouraging long term results with 50% VNS responders up to two years. Patients with Lennox-Gastaut syndrome and those with unsuccessful previous epilepsy surgery did respond as well as the entire cohort. Even in patients with non satisfactory seizure control (seizure reduction < 50%) positive side effects in terms of improvement of mood and cognition were mentioned. Additionally this benefit was stated in terms of seizures being shorter and milder with faster postictal recovery.

### Einleitung

Die Therapie-Alternativen für Patienten mit pharmakorefraktären Epilepsien sind begrenzt. Die wichtigste Option stellt die Epilepsiechirurgie dar, die jedoch nur für 20-30% aller Betroffenen eine kurative Chance eröffnet [1]. Im Kindesalter müssen dann nicht-pharmakologische Verfahren wie die Vagusnerv-Stimulation (VNS) oder die ketogene Diät erwogen werden. Letztere ist für einige definierte Krankheitsbilder (Glukose-Transporter-Defekte, Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel) die Therapie der Wahl [2]. Bei anderen Epilepsien kann diese sehr betreuungsintensive diätetische Therapie, die eine hohes Mass an Compliance erfordert, versucht werden [3]. Für eine breite Anwendung kommt sie aus den genannten Gründen nicht in Frage, hier muss der Einsatz der VNS frühzeitig als ergänzende, palliative Therapieoption wegen ihres vergleichsweise sehr günstigen Nebenwirkungsprofils berücksichtigt werden. Auch schon im frühen Kindesalter ab dem dritten Lebensjahr liegen gute Erfahrungen vor. Von etwa 300 Kindern und Jugendlichen, die im deutschsprachigen Raum in den letzten fünf Jahren eine VNS-Implantation erhielten, sind knapp zwei Drittel in dieser multizentrischen Studie erfasst und über zwei Jahre verfolgt worden.

Die VNS ist bei allen Anfallsformen wirksam, bei fokalen wie auch bei generalisierten Anfällen, bei symptomatischen und bei genuinen, idiopathischen Epilepsien. Bisher ist keine Epilepsiesituation und keine Patientenkonstellation bekannt, die eine erhöhte Effektivität der VNS gegenüber anderen Epilepsieformen gezeigt hätte.

Bis heute konnten viele Effekte der VNS in elektro-physiologischen Untersuchungen [4-6], mit funktioneller Magnetresonanztomographie [7], Positronen-emissionstomographie [8], oder biochemisch im Liquor [9] gefunden werden, der eigentliche Wirkungsmechanismus ist bisher jedoch nicht eindeutig aufgeklärt. Wie bei vielen antiepileptischen Medikamenten ist es leider bis heute nicht möglich, eine prospektive Responderidentifikation durch gezielte Untersuchungen vor der VNS-Implantation durchzuführen.

## Methoden

175 Patienten (164 Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr sowie elf junge Erwachsene bis zum 25. Lebensjahr), deren Epilepsie vor dem 14. Lebensjahr begonnen hatte, wurden in diese Studie eingeschlossen. Die Implantation erfolgte zwischen 1999 und 2003 in einem von 12 Implantationszentren in Deutschland, Österreich oder der Schweiz. Beteiligt haben sich 27 Ärzte aus 22 Institutionen, sowohl in Kinderarzt-Praxen als auch in grossen Epilepsiezentren.

Die Häufigkeit der Anfälle vor der Implantation des VNS-Therapie-Systems wurde verglichen mit der Anfallshäufigkeit drei, sechs, zwölf und 24 Monate postoperativ. Zusätzlich wurden folgende Daten aus der Anfallsanamnese erhoben, um die Ätiologie und Pathogenese der Epilepsie mit dem Therapieerfolg zu korrelieren: Art der Anfälle (elementar fokal, komplex fokal, primär generalisiert, sekundär generalisiert, myoklonisch, Absencen, Sturzanfälle, Auren, andere Anfallsformen), längstes anfallfreies Intervall, Alter zu Beginn der Anfälle, Alter bei VNS-Implantation, Epilepsie-Syndrom, Begleiterkrankungen und MRT-Auffälligkeiten. Anzahl und Dosis der antiepileptischen Medikamente wurden zu jedem Zeitpunkt erfasst. Veränderungen in der Alltagsbefindlichkeit der Patienten unter VNS wurden in den Bereichen Anfallscluster, postiktaler Zustand, Vigilanz, Gedächtnis, Schule/Beruf, und Grundstimmung erfragt. Mit den Auswahlmöglichkeiten viel besser, besser, unverändert, schlechter, viel schlechter, oder keine Angabe wurde jeweils eine Beurteilung des Verlaufs vorgenommen.

Alle Angaben wurden in einer Datenbank erfasst und mit Hilfe entsprechender statistischer Verfahren (SPSS statistical package, version 11.5, Wilcoxon, Chi-Quadrat) ausgewertet.

## Ergebnisse

Von den 175 dokumentierten Patienten konnten nach drei Monaten 136 (78%), nach sechs Monaten 125 (71%), nach zwölf Monaten 117 (66%) und nach 24 Monaten 76 Patienten (43%) evaluiert werden. Nach 24 Monaten hatten 56 Patienten diese VNS-Dauer noch nicht erreicht, 30 Patienten waren für das Follow-up nicht mehr erreichbar, bei sechs war das VNS-System wegen Wirkungslosigkeit abgestellt, bei vier war das System wegen Infektionen explantiert und drei waren während der VNS-Therapie verstorben. Alle Todesfälle waren im Rahmen einer progredienten, neurologischen Grundkrankheit und nicht in Zusammenhang mit der VNS aufgetreten. 48 der 175 Patienten (27%) wurden in Lübeck und Kiel komplikationslos ambulant implantiert.

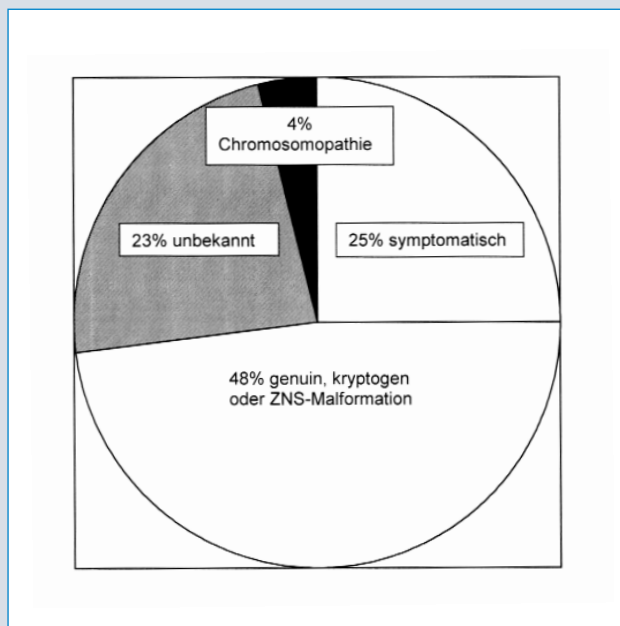
Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der VNS-Implantation lag zwischen drei und 25 Jahren (Median 11), 96 Patienten (63%) waren jünger als zwölf Jahre, elf Pa-

tienten (6%) waren älter als 18 Jahre. Das Alter zu Beginn der Epilepsie lag zwischen 0 und 14 Jahren (Median 0,9 J). Nur 5 Patienten waren zu Beginn der Epilepsie älter als 10 Jahre.

Die Anzahl der antikonvulsiven Medikamente, die bis zur VNS angewendet wurden, lag zwischen 5 und 14 Medikamenten (Median 9). Eine Monotherapie zum Zeitpunkt der VNS-Implantation lag bei 28 Patienten (16%) vor, 79 (45%) hatten eine Kombination aus zwei Antiepileptika (AED), 58 (33%) hatten drei AED und 10 Patienten (6%) nahmen vier AED gleichzeitig ein.

91% aller Patienten hatten eine psychomotorische Retardierung, 59% waren vor der VNS-Implantation in einem prächirurgischen Monitoring evaluiert worden, 17% hatten schon vor der VNS-Implantation einen epilepsiechirurgischen Eingriff, davon 20 Patienten eine Topektomie oder Lobektomie. Nur zwei Patienten wurden im Verlauf der VNS-Therapie wegen unbefriedigender Anfallsreduktion einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen.

Zur Ätiologie der Epilepsien konnten folgende Aussagen gemacht werden (siehe **Abbildung 1**): Bei 25%



**Abbildung 1:** Ätiologie der Epilepsie bei 175 Patienten mit Vagusnerv-Stimulation.

handelte es sich um symptomatische Formen nach erworbenen Hirnläsionen, bei 48% lag eine genuine oder kryptogene Epilepsie vor, hier wurden alle kongenitalen Hirnfehlbildungen subsumiert. Bei 23% blieb die Ätiologie unbekannt, und 4% hatten definierte genetische Syndrome (Angelman, Tuberöse Hirnsklerose, Rett, Chromosomopathien). Die grosse Mehrheit der Patienten hatte fokale oder multifokale Veränderungen im EEG, nur 9% hatten primär generalisierte epilepsietypische Entladungsmuster. 37 Patienten (21%) wurden als Lennox-Gastaut-Syndrom diagnostiziert.

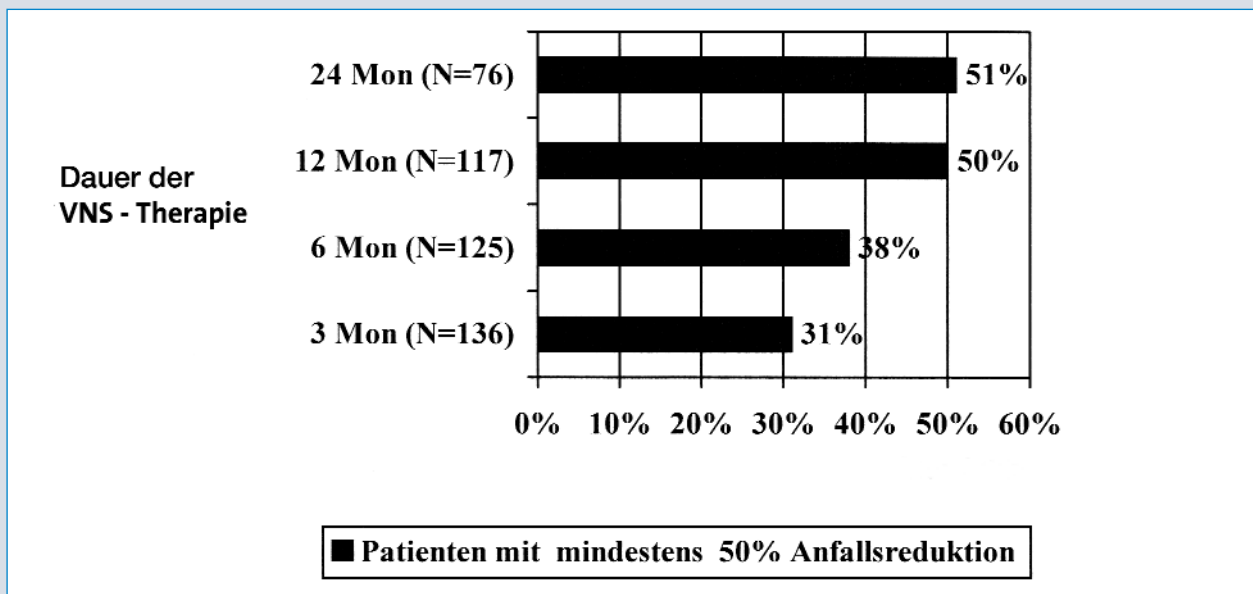
Die Anfallsreduktion der Patienten insgesamt nahm

im Verlauf bis zu zwei Jahren zu. Komplett anfallsfrei wurden nur wenige Patienten (< 5%), keiner der vier anfallsfreien Patienten blieb länger als 18 Monate anfallsfrei.

Der Therapieeffekt der VNS wurde als erfolgreich und ein Patient als VNS-Responder gewertet, wenn eine Anfallsreduktion von mindestens 50% erreicht wurde. Der Prozentsatz der Patienten mit mindestens 50% An-

fallsreduktion lag nach drei Monaten bei 31%, nach sechs Monaten bei 38%, nach einem Jahr bei 50% und nach zwei Jahren bei 51% (siehe **Abbildung 2**). Die Gruppe der Lennox-Gastaut-Patienten erreichte ebenso gute Responder-Anteile, hier zeigten 8 von 16 Patienten (50%) nach zwei Jahren eine Anfallsreduktion von mehr als 50%. In der Gruppe der Patienten mit vorausgegangener Lobektomie (N=20) hatten nach zwei Jahren noch 5 von 11 Patienten (45%) eine Anfallsreduktion von mehr als 50%. Eine Zunahme der Anfallsfrequenz um mindestens 10% wurde nach zwei Jahren VNS-Therapie bei 20 von 76 Patienten (26%) registriert.

Zusätzlich zur Anfallsreduktion wurde die Alltagsbefindlichkeit der Patienten von den Eltern oder Betreuern nach den festgelegten Zeiträumen erfragt. Es ergaben sich über den Verlauf von drei bis 24 Monaten in allen Bereichen nur geringe Schwankungen von weniger als 10%, deshalb werden hier die Veränderungen nach zwei Jahren berichtet. Die Situation der Patienten wurde in folgenden Bereichen mit „besser“ oder „viel besser“ eingeschätzt: Vigilanz: 55% der Patienten, Grundstimmung: 41%, Schule/Beruf: 31%, verbale Kommunikation: 32%, postiktaler Zustand: 30%, Anfallsserien: 23%. Als "schlechter" oder "viel schlechter" wurden in allen Bereichen weniger als 6% der Patienten beurteilt.



**Abbildung 2:** Prozentzahl der Patienten, die unter Vagusnerv-Stimulation nach 3, 6, 12 und 24 Monaten eine Anfallsreduktion von 50% oder mehr erreichten. Anfallsfrei wurden zu jedem Zeitpunkt weniger als 5% der Patienten.

Die Wirksamkeit des Magneteinsatzes zur akuten Beeinflussung von Anfällen wurde bei 10% der Patienten als meistens oder immer effektiv angegeben. Der Prozentsatz von Patienten, die den Magnet nicht benutzten, stieg nach 24 Monaten von 10% auf 30% an. Kein Magneteffekt wurde bei 28%-38% der Patienten beobachtet.

Die VNS-Responder hatten im Vergleich zu den Non-respondern einen signifikant früheren Epilepsiebeginn (Median 1,1 versus 3,5 Jahre;  $p = 0,01$  Chi-Quadrat), alle

anderen untersuchten Patientenvariablen (Alter bei VNS-Implantation, Anfallsform, Ätiologie der Epilepsie, antiepileptische Medikation) ergaben keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen.

## Diskussion

Eine deutliche und anhaltende Anfallsreduktion durch die VNS wurde bei der Hälfte der Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie in dieser multizentrischen Untersuchung gefunden. Damit werden die Ergebnisse anderer pädiatrischer Studien bestätigt, die jedoch bisher nicht an einem so grossen Kollektiv gewonnen wurden, auch pädiatrische Langzeitverläufe über 24 Monate sind bisher nicht berichtet [10-17]. Aktuell wurden Langzeitergebnisse mit VNS-Therapie über fünf und zwölf Jahre bei Erwachsenen publiziert, die zeigen, dass die Wirksamkeit der VNS auch noch nach vielen Jahren gegeben ist [18, 19]. Bei vorausgegangener epilepsiechirurgischer Therapie kann die VNS ebenfalls noch effektiv sein, die hier gefundene Responder-Rate von 45% bestätigt Ergebnisse einer anderen grossen Übersichtsarbeit [20], während Koutroumanidis et al. (2003) berichteten, dass nur drei von 16 Patienten nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff durch die VNS eine signifikante Anfallsreduktion erreichten, fünf Patien-



ten zeigten jedoch deutlich positive psychotrope Effekte [21]. Diese Befunde einer allgemeinen Verbesserung der Alltagsbefindlichkeit und damit auch der Lebensqualität wurden auch bei den überwiegend psychomotorisch retardierten Patienten unseres Kollektivs beobachtet, wie die anhaltenden Verbesserungen in den einzelnen Kategorien Vigilanz und Grundstimmung zeigen. Positive neuropsychologische Befunde wurden in mehreren gut untersuchten Gruppen von Patienten mit pharmakorefraktärer Epilepsie bestätigt [22-24].

Insgesamt wird das Kriterium einer numerischen Anfallsreduktion den Patienten und ihrem Gesamteffekt der VNS nicht gerecht, denn oft sind zwar die Anfallshäufigkeiten nur wenig verändert, aber die Qualität der Anfälle wird so gebessert, dass über Jahre keine Notfallmedikation oder stationäre Krankenhausaufenthalte wegen bedrohlichen Anfallsereignissen mehr notwendig sind. Deshalb müssen in zukünftigen VNS-Studien bessere Untersuchungsinstrumente für Aspekte der Lebensqualität, aber auch Skalen zur Erfassung des Schweregrades von Anfällen eingesetzt werden. Diese Beobachtungen werden in weiteren neuropädiatrischen VNS-Studien genauer untersucht.

#### Studienteilnehmer und Koautoren:

- **B. Altmann** | Flensburg
- **U. Bettendorf** | Hirschaid
- **P. Borusiak** | Kinderklinik Wuppertal
- **C. Bussmann** | Universitätskinderklinik Heidelberg
- **M. Feucht, R. Geldner** | Universitätskinderklinik Wien
- **S. Gannam** | Berlin
- **B. Haffner<sup>†</sup>, E. Haberlandt** | Universitätskinderklinik Innsbruck
- **H. Holthausen, T. Pieper** | Behandlungszentrum Vogtareuth
- **S. König** | Universitätskinderklinik Mannheim
- **B. Kruse, I. Tuxhorn** | Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld
- **S. Kuczaty, R. Sassen** | Klinik für Epileptologie, Universität Bonn
- **H. Lauffer** | Universitätskinderklinik Greifswald
- **B. Püst** | Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg
- **S. Rinnert** | Epilepsiezentrum, Raisdorf
- **R. A. Sälke-Kellermann** | Schweizerisches Epilepsiezentrum, Zürich
- **A. Schulze-Bonhage, S. Rona** | Epilepsiezentrum und Uni-Kinderklinik Freiburg
- **M.G. Shamdeen** | Universitätskinderklinik Homburg/Saar
- **H.-L. Spohr** | Kinderklinik, DRK-Kliniken Westend, Berlin
- **K. Stollhoff** | Institut für Neuropädiatrie, Hamburg
- **B. Weschke** | Kinderklinik Rudolf Virchow Klinikum, Charité Berlin

- **W. Wittmann** | Sozialpädiatrisches Zentrum St. Martin, Regensburg
- **G. Wohlrab** | Kinderspital, Universität Zürich

#### Referenzen

1. Elger CE. Pharmacoresistance: modern concept and basic data derived from human tissue. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 5): 9-15
2. Klepper J, Voit T. Facilitated glucosetransport protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain – a review. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 295-304
3. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ et al. The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics* 2001; 108: 898-905
4. Koo B. EEG changes with vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 434-441
5. Kuba R, Guzaninová M, Brázdil M et al. Effect of vagal nerve stimulation on interictal epileptiform discharges: a scalp EEG study. *Epilepsia* 2002; 43: 1181-1188
6. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F et al. Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology* 2004; 62: 2310-2312
7. Narayanan JT, Watts R, Haddad N et al. Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. *Epilepsia* 2002; 43: 1509-1514
8. Henry TR, Bakay RA, Pennell PB et al. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. Prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 2004; 45: 1064-1070
9. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids, and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995; 20: 221-227
10. Frost M, Gates J, Helmers S et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 1148-1152
11. Helmers S, Wheless JW, Frost M et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001; 16: 843-848
12. Hornig GW, Murphy JV, Schallert G, Tilton C. Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: an update. *South Med J* 1997; 90: 484-488
13. Lundgren J, Amark P, Blennow G et al. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 809-813
14. Murphy J and the Pediatric VNS study group. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *J Pediatr* 1999; 134: 563-566
15. Parker APJ, Polkey CE, Binnie CD et al. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999; 103: 778-782
16. Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM et al. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 2000; 47: 1353-1357
17. Wheless JW, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology* 2002; 59: 21-25
18. Spanaki MV, Allen LS, Mueller WM, Morris GL. Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy center. *Seizure* 2004; 13: 587-589
19. Uthman BM, Reichl AM, Dean JC et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. *Neurology* 2004; 63:

1124-1126

20. Amar AP, Apuzzo ML. Vagus nerve stimulation therapy for patients with persistent seizures after epilepsy surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 80: 9-13
21. Koutroumanidis M, Binnie CD, Hennessy MJ et al. VNS in patients with previous unsuccessful resective epilepsy surgery: antiepileptic and psychotropic effects. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 117-121
22. Elger G, Hoppe C, Falkai P et al. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42: 203-210
23. Aldenkamp AP, Van de Verdonk SHA, Majoie HJM et al. Effects of six months of treatment with vagus nerve stimulation on behavior in children with Lennox-Gastaut syndrome in an open clinical and nonrandomized study. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 343-350
24. McLachlan RS, Sadler M, Pillay N et al. Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: is seizure control the only contributing factor? *Eur Neurol* 2003; 50: 16-19

**Korrespondenzadresse:**

**Prof. Dr. med. Jürgen Sperner**

Leiter des Bereichs Neuropädiatrie

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Campus Lübeck

Ratzeburger Allee 160

D 23538 Lübeck

Tel. 0049 451 500 26 05

Fax 0049 451 500 60 64

[sperner@paedia.ukl.mu-luebeck.de](mailto:sperner@paedia.ukl.mu-luebeck.de)

Gabriele Wohlrab\*, Neurophysiologische und Neuropädiatrische Abteilung, Universitäts-Kinderspital, Zürich

### Zusammenfassung

„famoses“ (modulares Schulungsprogramm Epilepsie für Familien) ist ein neu entwickeltes Schulungsprogramm für Kinder mit Epilepsie und ihre Eltern. Es hat sich zum Ziel gesetzt, epilepsiespezifisches Wissen zu vermitteln. Durch die angestrebte Verringerung von Informationsdefiziten sollen die Compliance kindlicher Patienten und ihrer Eltern erhöht, deren Eigeninitiative unterstützt und die innerfamiliäre Krankheitsbewältigung erleichtert werden. Dies wird als ein Baustein betrachtet, den Weg für eine möglichst günstige Entwicklung betroffener Kinder zu bereiten. Das Programm wurde bereits in verschiedenen deutschen Epilepsiezentren evaluiert. Die ersten Kurse beziehungsweise Schulungen in der Schweiz sind für Oktober 2005 vorgesehen.

**Epileptologie 2005; 22: 25 - 29**

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Familie, Schulungsprogramm, Langzeitperspektive

### „famoses“ (Modular Service Package Epilepsy for Families)

„famoses“ (modular service package epilepsy for families) is a new educational program for children with epilepsy and their parents. It was developed to improve pediatric patients' and caregivers' knowledge and understanding about epilepsy, its treatment and psychosocial consequences. The program intends to strengthen childrens' and caregivers' own initiative and self-esteem to manage the psychosocial, developmental and everyday life problems associated with the disease.

### Danksagung

Die Finanzierung der Programmentwicklung erfolgte über den Förderverein „famoses“ e.V., der eine inhaltlich unabhängige Gestaltung ermöglichte. Er wurde in Deutschland vom Bundesverband der Krankenkassen (BKK) und verschiedenen pharmazeutischen Firmen unterstützt. Die Einführung des Schulungsprogramms in der Schweiz wird bislang dank finanzieller Förderung durch die Firmen GlaxoSmithKline AG und UCB möglich.

\*Mitglied der „famoses“-Projektgruppe

### Einleitung

Das Wissen um ihre Erkrankung ist für Patienten mit Epilepsie eine wesentliche Voraussetzung, um den Alltag mit immer komplexer werdenden sozialen Anforderungen zu bewältigen. Verschiedene Studien zeigen jedoch, dass die Kenntnisse erwachsener Patienten bezüglich ihrer Erkrankung, deren Behandlungsmöglichkeiten und Folgen oft lückenhaft sind beziehungsweise auch Fehlinformationen und Vorurteile bestehen [1, 2]. Untersuchungen bei Kindern oder Angehörigen epilepsiekranker Menschen liegen nicht vor. Eine Flut von Informationen wird mittlerweile via Internet, Rundfunk und Fernsehen, Fachbücher etc. angeboten. Als direkter Weg der Wissensvermittlung und des Erfahrungsaustausches wurden in den letzten Jahren verschiedene Schulungsprogramme entwickelt [3, 4]. Eines dieser im deutschsprachigen Raum verbreiteten Programme ist MOSES, das modulare Schulungsprogramm Epilepsie. Es ist als interaktives Programm konzipiert, das einerseits der Wissensvermittlung dient, andererseits den psychosozialen Aspekten dieser Erkrankung breiten Raum lässt.

### MOSES – „famoses“

MOSES wendet sich ausschliesslich an erwachsene Patienten mit Epilepsie. Die Problematik des mangelnden Wissens und der Krankheitsbewältigung im Alltag betrifft aber Kinder mit Epilepsie und ihre Eltern beziehungsweise Betreuungspersonen in gleichem Masse. Deshalb wurde von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe aus Kinderärzten (Neuropädiatern), Psychologen, Sozial- und Heilpädagogen\*\* das am MOSES-Konzept orientierte Schulungsprogramm „famoses“ (MOSES für Familien) entwickelt. Alle an der Programmgestaltung Beteiligten verfügen über eine langjährige Erfahrung in Therapie und Umgang mit epilepsiekranken Kindern, eine Mitarbeiterin auch mit eigenem anfallskrankem Kind.

Die Aspekte der Informationsdefizite, der Integrationsprobleme im Alltag beinhalten bei Kindern mit Epilepsie noch eine weitere Dimension: Wie wirkt sich die Krankheit auf die körperliche und kognitive Entwicklung, wie auf die Zukunftsperspektive aus? Dies ist

\*\* „famoses“-Projektgruppe: Dr.med. U. Bettendorf, Hirschaid D; Dipl. Psych. H. Fischbach, Bethel-Bielefeld D; Dipl. Psych. G. Heinen, Berlin D; Dipl. Psych. K. Jacob, Dresden D; Dipl. Soz. Päd. P. Klein, Regensburg D; Dr. med. G. Kluger, Vogtareuth D; Dipl. Psych. M. Pfäfflin, Bethel-Bielefeld D; Heilpäd. D. Rahn, Kehl-Kork D; Dr. med. S. Rinnert, Düsseldorf D; Dipl. Soz. Päd. R. Winter, Fürth D; Dr. med. G. Wohlrab, Zürich CH

eines der Themen (Module), die im „famoses“-Programm aufgegriffen werden.

## Ziele

Ziele des Programms sind die Wissensvermittlung über die Krankheit Epilepsie bei Kindern, die Verbesserung des Krankheitsverständnisses und die Förderung der Eigeninitiative zur Krankheitsbewältigung. In anderen Worten wollen die Schulungen durch ausgebildete Trainer betroffenen Familien helfen, günstige Voraussetzungen für die Entwicklung ihrer erkrankten Kinder zu schaffen und mehr Lebensqualität für die ganze Familie (zurück-)zu gewinnen (**Tabelle 1**). Die Schulungen sollen unter anderem dazu beitragen, Befürchtungen und unangemessene Einschränkungen der anfallskranken Kinder und der Familien abzubauen. In der Langzeitperspektive sollen die psychosoziale Situation durch Reduktion der Anfallshäufigkeit, und damit der Fehlzeiten in der Schule oder Berufsausbildung günstig beeinflusst sowie erforderliche Spitalaufenthalte seltener werden. Es wird also auch ein gesundheitsökonomischer Aspekt im Hinblick auf krankheitsbezogene Folgekosten angestrebt.

**Tabelle 1**

### Ziele des „famoses“-Programms

- Wissensvermittlung über die Erkrankung Epilepsie
- Reduktion von Informationsdefiziten und Fehlinformationen bei Betroffenen und ihren Angehörigen
- Verbessertes Krankheitsverständnis einschliesslich der emotionalen und sozialen Auswirkungen
- Erleichtertes Krankheits- „Management“ im Alltag
- Stärkung von Eigeninitiative betroffener Kinder und ihrer Angehörigen
- Unterstützung einer gesundheitsfördernden Entwicklung von Kindern und Jugendlichen

## „famoses“

„famoses“ besteht aktuell aus zwei Teilen: dem Kinderprogramm und dem Programm für Eltern und Betreuungspersonen, im Weiteren der Einfachheit halber nur Elternprogramm genannt. Ein so genanntes Jugendlichen-Programm ist konzipiert und in einzelnen Modulen noch in der Entwicklung begriffen. Die Materialien, bestehend jeweils aus einem Arbeits- und Lese-Teil und einem Trainerordner für die Kinder- und Erwachsenenschulung sind aufeinander abgestimmt. Geplant sind Schulungseinheiten von etwa 60 bis 90 Minuten. Der zeitliche Rahmen umfasst 10 bis 14 Zeitstunden. Die Schulungen werden durch extra ausgebildete "Trainer" durchgeführt. Diese werden aus einem Personenkreis rekrutiert, der sich professionell mit an Epilepsie erkrankten Kindern auseinandersetzt (ÄrztInnen, PsychologInnen, HeilpädagogInnen, EEG-AssistentInnen etc.) und über eine mehrjährige Berufserfahrung verfügt.

### „famoses“-Kinderprogramm

Dieses Programm wendet sich an Kinder zwischen etwa 7 und 12 Jahren, also an Schulkinder, die lesen und schreiben können. Dabei ist aber der Entwicklungsstand entscheidender als das Lebensalter. Auch Kinder mit erheblichen Teilleistungsproblemen, wie sie bei anfallskranken Kindern gehäuft zu finden sind, können daran teilnehmen. Im Kinderprogramm wird der Terminus „Schulung“ durch „Kurs“ ersetzt, um bei den Kindern nicht die Assoziation eines Schulunterrichts zu erwecken.

Der Kurs ist als virtuelle Schiffreise konzipiert, auf die sich die Kinder zusammen mit ihren Trainern begeben. Die Reise steht unter dem Motto des englischen Sprichworts „Ein Schiff ist sicher im Hafen, aber dafür werden Schiffe nicht gebaut“ (**Abbildung 1**). Dieses Sprichwort greift einen Grundkonflikt auf, der mit jeder chronischen Erkrankung verbunden sein kann: Der Wunsch, die Kinder vor den Risiken der Krankheit zu schützen, kann dazu führen, dass „das Schiff im Hafen bleibt“ und sein Kapitän nicht lernt, mit Wind und Wellen, also mit den zahlreichen Anforderungen des Lebens zurecht zu kommen. Ziel der Reise ist, Kapitän auf dem eigenen Lebensschiff zu werden.

Auf der *Felseninsel* wird zum Beispiel besprochen, wie viele Menschen eine Epilepsie haben, welche Probleme damit verbunden sein können, und dass es für Probleme auch häufig Lösungsmöglichkeiten gibt, wenn man aktiv danach sucht. Es werden Regeln besprochen, die mit einer Epilepsie verbunden sind, wann diese Regeln sinnvoll, wann unnötig sind.

Auf der *Vulkaninsel* wird erklärt, wo und wie die Anfälle im Gehirn entstehen, wie unterschiedlich Anfälle sein

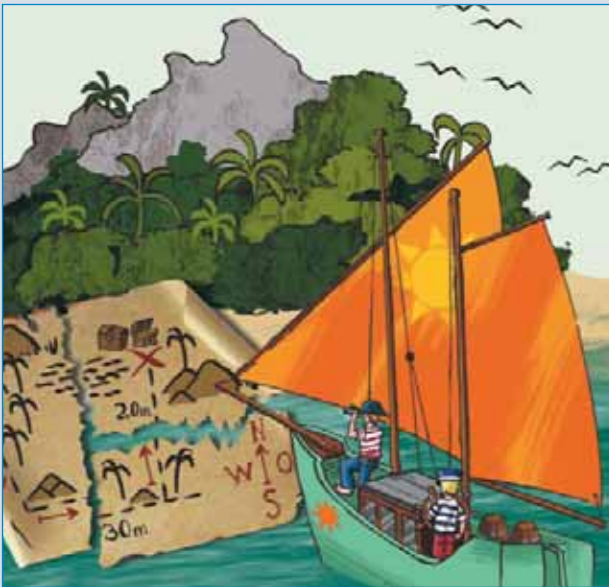


Abbildung 1: „Ein Schiff ist sicher im Hafen, aber dafür werden Schiffe nicht gebaut.“

können und welche Ursachen zugrunde liegen können.

Auf dem *Fungus Rock* werden die Behandlungsmethoden, in erster Linie die medikamentöse Therapie besprochen. Der Weg der Medikamente durch den Körper wird bildlich dargestellt, spielerisch nachvollzogen und die Notwendigkeit der regelmässigen Tabletteneinnahme betont.

Auf der letzten Station erreichen die Kinder die *Leuchtturminsel*. In Quizform werden die wichtigsten Informationen, die im Kurs vermittelt wurden, noch einmal wiederholt. Die Kinder erhalten ihr Kapitänspatent und kehren zum Hafen zurück.

Kurz zusammengefasst vermittelt der Kurs medizinisches Wissen, das den Kindern erleichtern soll, die Symptome der Krankheit, ihre Behandlung und manche Besonderheiten der Lebensgestaltung besser zu verstehen. Die Kinder können zudem ihre eigenen Kompetenzen im Umgang mit Epilepsie trainieren, zum Beispiel lernen, wie sie anderen ihre Krankheit erklären können.

Die gewählte Methodik und Didaktik orientiert sich an der Entwicklungsstufe der Kinder. Sie sind in ihrem Denken auf konkrete Anschauung und Erfahrung angewiesen. Die Sachverhalte werden deshalb in einer gut verständlichen Sprache erklärt und graphisch veranschaulicht (Grafik: T. Meilhammer, Regensburg). Das theoretische Wissen muss im Handeln erfahrbar sein und soll Spass machen. Dies geschieht durch Rollen- und andere abwechslungsreiche Spiele, Gruppenarbeit, Malen etc.

## „famoses“-Elternprogramm

Parallel zum Kinderprogramm wird der „Elternkurs“ angeboten, der auch Betreuern epilepsiekranker Kinder, zum Beispiel in Heimen, Schulen etc. offen steht. Er wendet sich an Eltern, die bereits über längere Zeit mit dem Thema Epilepsie vertraut sind, die ihr Wissen vertiefen möchten und nach Strategien suchen, die Krankheit im Alltag besser zu bewältigen. Es werden aber auch Eltern von Kindern mit neu diagnostizierter Epilepsie angesprochen. Ihnen wird die Möglichkeit geboten, sich breiteres Wissen bereits bei Krankheitsbeginn zu erwerben. Die Kinder- und Elternschulungen sind nicht strikt aneinander gekoppelt. Das heisst es können auch die Eltern teilnehmen, deren Kinder zu jung sind oder aufgrund einer geistigen Behinderung nicht in das Schulungsprogramm einbezogen werden können.

Neben den medizinisch und wissensorientierten Modulen „Basiswissen“, „Diagnostik“ und „Therapie“ enthält das Programm Kapitel wie „Leben mit Epilepsie“, die in breitem zeitlichem Rahmen psychosoziale Aspekte besprechen, wie die Auswirkung der Anfälle auf die täglichen Lebensgewohnheiten, Sinn und Unsinn von Ge- und Verboten, die Ängste der Kinder und Eltern, die Stellung der erkrankten Kinder und der gesunden Geschwister innerhalb der Familie usw. Das Modul „Entwicklung und Prognose“ befasst sich vor allem mit der Auswirkung der Epilepsie und ihrer erforderlichen medikamentösen Behandlung auf die motorische und kognitive Entwicklung, auf mögliche soziale und schulische Integrationsprobleme. Das Programm weist direkt in der Schulung und im Lesetext des Elternprogramms auf „Hilfen zur Selbsthilfe“ hin, die Unterstützung bei finanziellen, juristischen Fragen und sozialen Integrationsproblemen, zum Beispiel im Bereich Schule und Kindergarten bieten.

## Erwarteter Schulerfolg

Für das MOSES-Programm wurde in einer kontrollierten, randomisierten Studie unter anderem der signifikante Wissenszuwachs, ein verbessertes Krankheitsverständnis, eine reduzierte Anfallsfrequenz und verbesserte Medikamentenverträglichkeit gezeigt [5]. Ähnliches wird auch für das „famoses“-Programm erwartet (**Tabelle 2**). Im Vordergrund steht dabei die Erwartung einer besseren Compliance bezüglich der konsequenten medikamentösen Behandlung. Daraus sollte ein Rückgang an Notfallsituationen beziehungsweise ein verbessertes Management in der häuslichen Umgebung und eine seltener erforderliche Hospitalisierung resultieren. Als Folge des Wissenszuwachses der betroffenen Kinder und Jugendlichen wird eine grössere Selbständigkeit der Kinder im Umgang mit ihrer Erkran-

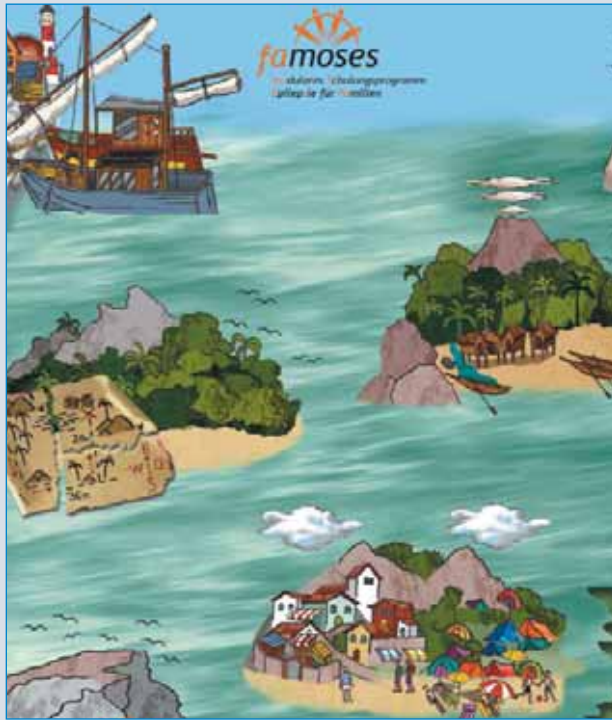


Abbildung 2: Die Reiseroute

kung, zum Beispiel Mitverantwortung bei der täglichen Medikamenteneinnahme, Einsicht in erforderliche Aktivitätseinschränkungen („Freinächte“ etc.), offener Umgang mit Epilepsie im Gespräch mit Freunden etc. erhofft. Auf der anderen Seite kann durch die Analyse von unsinnigen Alltagsbeschränkungen auch mehr Freiraum entstehen – Stichwort: Verminderung von „Überbehütung“. Durch Stärkung der Eigeninitiativen und des Wissens um Unterstützungsmöglichkeiten wird eine Erleichterung der sozialen Einbettung epilepsiekranker Kinder und ihrer Familien erwartet.

Es ist geplant, diese Erwartungen mit einer prospektiven Studie zu überprüfen.

## Evaluation

Das Programm wurde nach Probeschulungen im Winter 2003 bis Frühjahr 2004 im Rahmen eines Forschungsprojektes des Rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbundes Niedersachsen/Bremen vom Zentrum für Klinische Psychologie und Rehabilitation der Universität Bremen (Dipl. Psych. J. Rau, PD Dr. D. Heubrock und Prof. Dr. F. Petermann, Bremen D; Prof. Dr. U. Stephani, Kiel D) evaluiert. Die Daten liegen aktuell noch nicht vor und werden noch gesondert publiziert.

## Tabelle 2: Erwarteter Schulungserfolg

- Wissenszuwachs
- Verbesserte Compliance bei der medikamentösen Therapie
- Weniger Notfallsituationen und Spitalaufenthalte
- Grössere Selbständigkeit und Eigenverantwortlichkeit von Kindern und Jugendlichen
- Vorbeugung sozialer Probleme für das Kind und die gesamte Familie

## Kritische Anmerkung

Die Evaluationsschulungen haben gezeigt, dass der Wissensstand vor allem in den „Elterngruppen“ sehr heterogen ist. Einerseits nahmen Elternteile an den Schulungen teil, die bereits über eine langjährige Erfahrung mit Epilepsie verfügten. Daneben gab es Eltern (mehr Mütter als Väter, was auch das häusliche Krankheitsmanagement widerspiegelt), bei deren Kindern die Diagnose Epilepsie erst vor wenigen Monaten gestellt wurde. Neben dem unterschiedlichen Kenntnisstand und Erfahrungsschatz der Bewältigungsstrategien, der sich innerhalb der Gruppe als sehr bereichernd erwies, erschien die Perspektive der möglichen schwierigen Langzeitverläufe für die neu mit Epilepsie konfrontierten Eltern oft erschreckend.

## Start

Die ersten Schulungen in der Schweiz werden im Oktober 2005 im Rahmen der Tagung der Elternvereinigung epilepsiekranker Kinder (ParEpi) angeboten. Weitere Informationen sind über ParEpi – die Elternorganisation von Epi-Suisse (Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich) oder direkt bei der Autorin erhältlich.

## Referenzen

- 1 Goldstein H, Minchin L, Stubbs P et al. Are what people know about their epilepsy and what they want from an epilepsy service related? *Seizure* 1997; 6: 435-442
- 2 Long L, Reeves AL, Moore JL et al. An Assessment of epilepsy patients' knowledge of their disorder. *Epilepsia* 2000; 41: 727-731
- 3 Huber B, Seidel. PEPE: an educational program for patients with epilepsy and learning disabilities. In: Pfäfflin M, Fraser RT, Thorbecke R et al. (eds). *Comprehensive Care for People with Epilepsy*. London: John Libbey, 2001: 155-162
- 4 Nelen W. Five-day epilepsy program. In: Pfäfflin M, Fraser RT, Thorbecke R et al. (eds): *Comprehensive Care for People with Epilepsy*. London: John Libbey, 2001: 197-202
- 5 May TW, Pfäfflin M. The efficacy of an educational treatment program for patients with epilepsy (MOSES): results of a controlled, randomized study. *Epilepsia* 2002; 43: 539-549

### **Korrespondenzadresse:**

**Dr. med. Gabriele Wohlrab**  
**Neurophysiologie/Neuropädiatrie**  
**Universitäts-Kinderspital**  
**Steinwiesstrasse 75**  
**CH 8032 Zürich**  
**Tel. 0041 1 266 77 01**  
**Fax 0041 1 266 75 61**

*Bernhard Schmitt, Abteilung für klinische Neurophysiologie, und Ernst Leumann, vorm. Leiter Nephrologie, Universitäts-Kinderspital, Zürich*

### Zusammenfassung

Armenien ist ein kleines Land im Kaukasus, welches mit den wirtschaftlichen Folgen eines schweren Erdbebens 1988 und der Auflösung der sowjetischen Wirtschaftsstrukturen zu kämpfen hat. Im Rahmen einer seit 1988 bestehenden Kooperation zwischen dem Kinderspital Zürich und dem Arabkir Children's Hospital in Eriwan fanden dort erstmals im September 2004 ein Fortbildungskurs in pädiatrischer Epileptologie und verschiedene Workshops zu diesem Thema statt. Der Kurs wurde von 100-150 Teilnehmern, vorwiegend Pädiatern, Neuropädiatern und Neurologen, besucht. Die Fallvorstellungen in den Workshops und Gespräche mit armenischen Kolleginnen und Kollegen ergaben erste Einblicke in die Verfügbarkeit und Qualität vorhandener diagnostischer Möglichkeiten, in die therapeutische Versorgung mit Antiepileptika und in den Ausbildungsstand der Ärzte. Obwohl die Neuropädiaterinnen hochmotiviert sind und zum Teil über ein gutes Basiswissen verfügen, sind spezifische Fortbildungsprogramme in pädiatrischer Epilepsie und in der Neuropädiatrie erforderlich. Auch EEG und bildgebende Verfahren sind technisch verbesserungsbedürftig, und für die korrekte Interpretation der Befunde ist ein spezifisches Training notwendig. Unverzichtbare und preiswerte Medikamente wie zum Beispiel Ethosuximid, rektales Diazepam und i.v. Benzodiazepine fehlen in Armenien und müssen zur Verfügung gestellt werden. Insgesamt ist aber die Ausgangssituation für eine fruchtbare Kooperation gut. Laufende Projekte im Bereich Kinderneurologie und Radiologie haben gezeigt, dass in überschaubaren Zeiträumen Strukturen aufgebaut werden können, die sich mit mitteleuropäischen Standards vergleichen lassen und vom Land zunehmend selbst getragen werden können.

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Kinder, Lehren

### Epilepsy in Armenia: Report on a Teaching Course in Yerevan

Armenia is a small country in the South Caucasus that had suffered a severe earthquake in 1988 and an economic collapse after the disintegration of the former Soviet Union. Since 1988 a close cooperation exists between the University Children's Hospital Zurich and the Arabkir Children's Hospital in Yerevan. Within the scope of this cooperation a training course and several workshops on paediatric epileptology were held in Yere-

van in September 2004; 100-150 paediatricians, neuro-paediatricians and neurologists attended them. Case presentations and communications with the Armenian colleagues gave first insights into the medical structures, the availability and quality of the diagnostic tools, the supply with antiepileptic drugs and the knowledge on paediatric epileptology. Although younger neuropaediatricians have some well-founded knowledge and were highly motivated, specific knowledge in paediatric epileptology and neuropaediatrics has to be improved. Diagnostic tools such as EEG and neuroimaging need optimisation and specific training in interpretation. Certain essential and inexpensive drugs (i.e. ethosuximide, rectal diazepam, i.v. benzodiazepines) are not available in Armenia and have to be introduced. The other ongoing projects in child nephrology and radiology have shown that European medical standards can be achieved within reasonable periods at a sustainable level, even in an emerging country.

**Epileptologie 2005; 22: 30 - 33**

### Das Land

Armenien ist ein kleines Land, ungefähr zwei Drittel der Grösse der Schweiz, östlich der Türkei liegend und zusätzlich an Georgien, Aserbeidschan und den Iran angrenzend. Das Land hat eine alte christliche Tradition. Es ist steinig mit fruchtbaren Landstrichen, besitzt kaum Bodenschätze und hat keinen Anschluss ans Meer. Die Geschichte der letzten 16 Jahre war von verschiedenen Katastrophen, Umbrüchen und Kriegen geprägt, die das Land phasenweise völlig ruiniert und lahmgelegt haben. Bei einem schweren Erdbeben mit über 25'000 Toten im Dezember 1988 wurden wesentliche Teile der Infrastruktur zerstört. Zusätzlich trug die kurz danach erfolgte Auflösung der Sowjetunion zum völligen Zusammenbruch der bis dahin zentral und streng sowjetisch organisierten Wirtschaft bei. Streit um Gebietsansprüche (Region Berg-Karabach) im Zusammenhang mit dem Zusammenbruch der Sowjetunion führte zur kriegerischen Auseinandersetzung mit Aserbeidschan und in der Folge zu einem Handelsembargo durch die Türkei und Aserbeidschan – einem Embargo, welches bis heute anhält. Trotz dieser widrigen Umstände ist es in den letzten Jahren gelungen, die Wirtschaft und die Lage zu stabilisieren und die Infrastruktur schrittweise wieder aufzubauen. Armenien ist heute ein Land im Übergang vom sowjetischen zum westlich orientierten Denken.



## Kooperation Kinderspital Zürich und Arabkir-Kinderspital in Eriwan

Seit 16 Jahren besteht eine Zusammenarbeit zwischen dem Kinderspital Zürich, initiiert von Ernst Leumann, und dem Arabkir-Kinderspital in Eriwan, Professor Ara Babloyan. Die Kooperation begann nach einem Notfalleinsatz im Zusammenhang mit dem Erdbeben 1988. Es wurde damals rasch klar, dass es sehr viel mehr zu tun gibt, insbesondere da sich die wirtschaftliche Situation und damit auch die medizinische Versorgung in den Folgejahren zunächst weiter drastisch verschlechterte. Gemeinsam konnte über die Jahre eine gut funktionierende Klinik für Kinder mit Nieren- und Harnwegserkrankungen eingerichtet werden. Arabkir wurde mit Hilfe dieser Kooperation in vielen pädiatrischen Bereichen zum Referenzzentrum und zur Ausbildungsstätte für ganz Armenien.

Während sich das Arabkir-Kinderspital stetig weiterentwickelte, blieben andere Kinderspitäler zurück beziehungsweise stehen. Ende 2002 wurde ein völlig heruntergewirtschaftetes benachbartes Kinderspital in das Arabkir-Spital eingegliedert. Mit dieser Fusion wurden auch neue Aufgabenbereiche wie zum Beispiel die Neuropädiatrie und Epileptologie übernommen.

## Kooperation im Bereich EEG/Epilepsie

Für den weiteren Ausbau der Kooperation wurde 2004 ein vom Kanton Zürich und dem „Verein Armenienhilfe Direkt – VAD“, siehe website: [www.vad.ch](http://www.vad.ch), und anderen Sponsoren finanziertes Projekt unter der Trägerschaft des hiesigen Kinderspitals beschlossen. Ziel des Projektes ist es, die bislang noch nicht modernisierten Bereiche der Kinderklinik in Eriwan beziehungsweise aufzubauen. Dabei stehen Prävention und eine umfassende Betreuung der kranken Kinder im Vordergrund. Ein Schwerpunkt gilt der verbesserten Betreuung epilepsiekranker Kinder. Eine im September 2004 durchgeführte dreitägige Fortbildungsveranstaltung mit Vorträgen und Workshops über häufige pädiatrische epileptologische Probleme war der Einstieg in diese Ausbauphase. Ziel des Kurses war eine möglichst praxisnahe Vermittlung von Basiswissen über pädiatrische Epileptologie. Neben Diagnostik und Behandlung wurde den psychosozialen Aspekten breiten Raum gegeben. Organisiert wurde der Kurs vor Ort von der Neuropädiatrie/EEG-Equipe des Arabkir-Kinderspitals und den Neurologen des Erebouni Medical Center, dem einzigen Epilepsiezentrum Armeniens. Teilnehmer waren vorwiegend Pädiater und Neurologen aus beiden Spitälern. Einführung und Vorsitz hatten Professor Vahagn Darbinyan, Chef der Neurologischen Klinik des Erebouni Medical Center und derzeitiger Präsident der Armenischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, und Ernst Leumann, Leiter des Projekts. Die tägliche Teilnehmerzahl lag zwischen 100 und 150

Teilnehmern. Da Englisch nicht allen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen geläufig war, wurden die Vorträge vom Englischen ins Russische übersetzt. Dank einer exzellenten Übersetzung durch Fachkollegen ging dies reibungslos und ohne Informationsverlust vonstatten. Eindrucksvoll waren das enorme Interesse der Zuhörerschaft, die vielen Fragen und die aktive Teilnahme an den Diskussionen.

Die am Nachmittag durchgeführten Workshops dienten Fallvorstellungen und exemplarischen Darstellungen von selteneren therapieschwierigen Epilepsieformen (Lennox-Gastaut-Syndrom, schwere myoklonische Epilepsie, Landau-Kleffner-Syndrom). Hier war die Teilnehmerzahl naturgemäss kleiner, der kollegiale Austausch aber um so intensiver. Die vorgestellten Kinder hatten mit Ausnahme eines Patienten alle therapieresistente Epilepsien unbekannter Ursache. Die Präsentation und Besprechung dieser Patienten gab einen guten Einblick in die medizinische Denkweise, den Wissensstand und vor allem in die vorhandenen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten.

## Diagnostische und medikamentöse Möglichkeiten

Die bildgebende Diagnostik ist ein grosser Schwachpunkt in Armenien. Zwar gibt es seit kurzer Zeit ein MRI-Gerät für ganz Armenien, die Qualität der Bilder aber, zumindest soweit sie in den Patientenvorstellungen demonstriert wurden, erlaubt keine sinnvolle Bewertung. Die von den Radiologen gestellten Diagnosen zeigen die geringe Erfahrung und den notwendigen Ausbildungsbedarf. Auch bei den Kinderärzten, Neuropädiatern und Neurologen fehlt das entsprechende Wissen. Die Diagnosen der Radiologen werden deshalb unkritisch übernommen, was letztendlich dazu führt, dass die Bilder mehr zur Verwirrung beziehungsweise Fehldiagnose als zur Aufklärung beitragen.

Im Bereich der Elektroenzephalographie besitzt das Arabkir-Kinderspital zwei EEG-Geräte, einen Papierschreiber und ein neues, von einer Spendenorganisation finanziertes digitales EEG-Gerät. Wegen fehlender Adapter für die Elektrodenhaube wurde das digitale Gerät bislang nicht in Betrieb genommen. Das Papier-EEG wird wegen Papiermangels nur sparsam eingesetzt, Routineableitungen dauern meist nur fünf Minuten, auf Provokationsmethoden wird oft verzichtet. Labortechnisch besteht Optimierungsbedarf, um die Qualität der EEG-Ableitungen zu verbessern. Langzeitableitungen, Ableitungen mit Video und Ableitungen auf der Intensivstation sind nicht möglich, beziehungsweise werden nicht durchgeführt.

Die Versorgung mit Antiepileptika ist typisch für ein armes Land, welches die früheren Bezugsquellen nicht mehr besitzt und diesen Bereich der Marktregulierung überlässt. Lamotrigin und Topiramamat sind erhältlich, aber sehr teuer. Die meisten Patienten können sich die-

se Medikamente nicht leisten. Valproat gibt es auch, ist aber ebenfalls nicht billig. Phenytoin und Phenobarbital sind die einzigen preiswerten Medikamente. Ethosuximid, Mesuximid, Sultiam und Vigabatrin (für Blitz-Nick-Salaam-Anfälle) sind nicht verfügbar. Rektale und intravenöse Applikationsformen für Diazepam, Phenobarbital, Phenytoin und Valproat fehlen. Im Status epilepticus stehen lediglich orale Medikamente zur Verfügung. Die markante Unterversorgung mit essentiellen und preiswerten Antiepileptika und die deutliche Überversorgung mit sehr aktiv vermarkteten teuren Medikamenten tragen zu Unterdosierungen, sinnlosen Kurzbehandlungen, vorzeitigen Therapieabbrüchen (aus finanziellen Gründen) und unnötigen Medikamentenwechseln bei. Hiervon profitieren in erster Linie die Pharmafirmen; die Kinder, insbesondere diejenigen aus finanziell schlecht gestellten Familien, bekommen oft überhaupt keine Therapie, weil bezahlbare Alternativen fehlen.

Ein Krankenkassensystem wie in der Schweiz ist in Armenien unbekannt. Für kleine Kinder erbringt der Staat sehr beschränkte Leistungen, für ältere Kinder zahlen die Familien selbst. Am Arabkir-Kinderspital ist die Zahlung eines sonst üblichen Handgeldes strikte verboten. Die Eltern zahlen nach ihren Möglichkeiten einen Betrag, aus welchem die Angestellten und Einrichtungen finanziert werden. Kranke Kinder mittelloser Eltern werden gratis behandelt, teils mit Unterstützung durch Sponsoren. Das Gesundheitsministerium deckt nur einen geringen Betrag des Spitalbudgets; ein Teil wird durch auswärtige Organisationen gedeckt. Für die Abgabe von Antiepileptika gibt es limitierte, von ausländischen Wohltätigkeitsorganisationen finanzierte Programme, über die in regelmässigen Abständen neu entschieden wird. Dies verunsichert immer wieder die Finanzierung der Behandlung der meist langfristig betroffenen Kinder.

## Die Situation von Behinderten

Die Vorstellung, dass durch Krankheit oder andere Gebrechen behinderte Kinder geschult und in die Gesellschaft integriert werden können, ist für Armenien neu. Behinderte Kinder wurden früher in Waisenhäuser gesteckt. Modellhaft und einzigartig ist deshalb die vom Verein Armenienhilfe Direkt (VAD) aufgebaute Spitalschule mit sonderpädagogischem Ansatz am Arabkir-Kinderspital. Heute existiert in Eriwan auch ein pädiatrisches Rehabilitationszentrum, welches sehr an neuen Impulsen im Bereich der Epilepsie interessiert ist. Besonders benachteiligt sind behinderte Kinder mit Epilepsie, die oft unbehandelt bleibt. Die Einsicht in die Notwendigkeit einer umfassenden Betreuung und damit enger interdisziplinärer Zusammenarbeit musste aber erst entwickelt werden. Zudem fehlten zunächst die hierfür notwendigen Fachpersonen. Mit der bevorstehenden Eröffnung der vom VAD erbauten Tagesklinik

in Eriwan für behinderte Kinder, die dort tagsüber betreut und gefördert werden, aber weiterhin bei ihren Familien wohnen, geht die Integration neue Wege.

## Ärztliche Kompetenz und Ausbildung

Kinderneurologie ist auch in Armenien eine etablierte Subspezialität. Typisch für die armenische Ärzteschaft sind zwei recht gegensätzliche Mentalitäten. Zum einen die alte Schule, wenig offen für neue Entwicklungen, mit kaum oder nur unzureichender Kenntnis moderner diagnostischer und therapeutischer Entwicklungen und kritisch gegenüber den westlichen medizinischen Standards eingestellt. Auf der anderen Seite gibt es eine sehr aktive meist junge Generation von Ärztinnen und Ärzten, mit guten Englischkenntnissen, im Umgang mit Medien und Internet geschult. Sie verfügen über eine bessere Grundkenntnis und sind Neuerungen gegenüber sehr offen. In Armenien ist es ein glücklicher Umstand, dass ein Vertreter der etablierten Epileptologie, Vahagn Darbinyan, seit Jahren diesen neuen Entwicklungen sehr offen gegenüber steht und sich um die Einführung moderner Standards bemüht. Er hat eine neue Generation engagierter Neurologen und Neuropädiater herangezogen, die im Fortbildungskurs durch sehr gezielte, kompetente und kritische Fragen auffielen. Im neuropädiatrischen Team des Arabkir-Kinderspitals arbeiten zwei ehemalige Mitarbeiterinnen von Vahagn Darbinyan und tragen hier ganz wesentlich zur Modernisierung der Abteilung bei.

## Projektziele und Zukunft

Natürlich kann eine Kooperation nicht alle Probleme angehen oder lösen. Die meisten wird Armenien alleine schultern müssen und auch können. Unser einwöchiger Aufenthalt hat auch nicht ausgereicht, alle Defizite und Notwendigkeiten zu erfassen. Die Zeit hat aber genügt, vorhandene Strukturen besser einschätzen und potentielle Partner für eine fruchtbare Kooperation finden zu können. In der ersten Phase dieser neuen Kooperation gilt es, die grosse Motivation der aufgeschlossenen Kolleginnen und Kollegen und die vorhandenen Ressourcen vor Ort zu unterstützen und auszubauen. Die Ausbildungsarbeit im Erebouni Medical Center soll hierbei berücksichtigt und in das Kooperationsprojekt eingebunden werden. Der Ansatz wird eine ergänzende spezifische Ausbildung im pädiatrischen Bereich sein. Da das Arabkir-Kinderspital ein Ausbildungsspital ist und das neuropädiatrische Team schon jetzt regelmässig Sprechstunden in Gjumri (früher Leninakan), der zweitgrössten Stadt Armeniens, unterhält, werden die Resultate dieser Kooperation auch auf andere Teile Armeniens ausstrahlen.

Die wichtigsten Schwerpunkte in den nächsten Jahren:

1. Die Ausbildung im Bereich pädiatrische Epileptologie hilft, die beschränkten technischen und medikamentösen Ressourcen sinnvoll einzusetzen. Ausbildungsziele sind: Kenntnis möglichst vieler pädiatrischer epileptologischer Krankheitsbilder, sinnvolle diagnostische Untersuchungen und bestmögliche Behandlung. Parallel dazu bedarf es einer fundierten Ausbildung im pädiatrischen EEG und der Vermittlung von epilepsiespezifischen neuroradiologischen Grundkenntnissen. Hierzu gehören regelmässige Fortbildungsveranstaltungen in Armenien, mehrmonatige Gastarzttaufenthalte in unserem pädiatrischen Epilepsiezentrum am Kinderspital Zürich und vor Ort die Schaffung eines besseren Zugangs zu den weiterbildenden Medien (Internet, Zeitschriften) und der Möglichkeit rascher und regelmässiger Kommunikation über E-mail.
2. Um eine sinnvolle Behandlung zu gewährleisten, muss die Versorgung mit preiswerten und wenn notwendig auch teureren Antiepileptika sichergestellt werden. An dieser Stelle soll nicht einer „Billigtherapie“ zweiter Klasse in armen Ländern das Wort geredet werden. Das in Armenien fehlende Ethosuximid wird auch bei uns häufig eingesetzt (bei Absence-Epilepsie ist es nach wie vor Mittel der ersten Wahl, bei negativem Myoklonus ist es ohne Alternative und unverzichtbar). Da das Medikament billig ist, wurde es entweder vom Markt genommen (wie zum Beispiel Suxinutin in der Schweiz) oder in den postsowjetischen Ländern gar nicht auf den Markt gebracht (in Bosnien-Herzegowina ist die Situation ähnlich).
3. In Anbetracht der Kosten und der knappen Papier-Ressourcen wird eine baldige Umstellung auf digitales EEG angestrebt. Für eine moderne Diagnostik in einem Kinderspital mit Zentrumsfunktion bedarf es zusätzlich einer Möglichkeit zur längeren EEG-Aufzeichnung (Anfallserfassung, subklinische Anfälle), einer synchronen Videoregistrierung und der Möglichkeit eines mobilen Einsatzes, entweder auf Intensivstation oder in den Aussenambulanzen. Hier wird zu prüfen sein, welche Anschaffungen notwendig und sinnvoll sind.
4. Eine technische Verbesserung der bildgebenden Verfahren ist eine Zukunftsperspektive. Voraussetzung für eine sinnvolle Nutzung sind eine gute klinische Ausbildung und, wie erwähnt, die Vermittlung von epilepsiespezifischen neuroradiologischen Grundkenntnissen.

Die Kooperation endet aber nicht mit einer guten epileptologischen Ausbildung. Auch die anderen neuropädiatrischen Bereiche werden im Rahmen dieser Kooperation schrittweise optimiert. Das hohe Niveau der Versorgung nierenkranker Kinder im Arabkir-Kinderspital zeigt, dass westliche Medizin auf mitteleuropäi-

schem Niveau auch in einem Schwellenland in überschaubaren Zeiträumen aufgebaut werden kann. Hierzu muss schrittweise das vorhandene Fundament erweitert und darauf aufgebaut werden. Wir hatten mehrfach Gelegenheit, gut gemeinte, an den Bedürfnissen des Landes aber vorbeigehende, medizinische „Entwicklungshilfe“ kennenzulernen. Ein Beispiel war eine dreitägige, von russischen Kollegen veranstaltete neurologische Fortbildung mit renommierten, international bekannten Persönlichkeiten, abgehalten wenige Tage vor unserem Kurs. Die meisten simultan übersetzten Vorträge gingen aber weit an den notwendigen Ausbildungsbedürfnissen des Landes vorbei, und auf eine Diskussion nach den Vorträgen wurde bewusst verzichtet.

Bleibt zum Schluss anzumerken, dass die Woche in Eriwan auch für die Schweizer Kooperationspartner eine sehr positive Erfahrung war. Nicht nur die überwältigende Gastfreundschaft und die Vitalität der Bevölkerung, auch die hohe Motivation und Wissbegierigkeit der Ärztinnen und Ärzte (bei miserabler Bezahlung) waren eine beeindruckende Erfahrung. Manches von dem, was wir dort erlebt haben, würde man sich auch hier zu Hause wünschen. Man kann optimistisch sein, dass Armenien seinen Weg erfolgreich weitergehen wird. Es ist gut, wenn wir hierzu einen kleinen Beitrag leisten können.

**Korrespondenzadresse:**

**PD Dr. med. Bernhard Schmitt**

**Abteilung für klinische Neurophysiologie**

**Universitäts-Kinderspital**

**Steinwiesstrasse 75**

**CH 8032 Zürich**

**Tel. 0041 1 266 7592**

**Fax 0041 1 266 7165**

**[bernhard.schmitt@kispi.unizh.ch](mailto:bernhard.schmitt@kispi.unizh.ch)**

### Résumé

Les épilepsies réflexes regroupent plusieurs formes d'épilepsies dont les caractéristiques communes sont les crises déclenchées par des stimuli sensoriels spécifiques ainsi que par certains processus cognitifs. Ces crises surviennent seules ou en association avec des crises spontanées. Elles débutent souvent dans l'enfance. On classe ces épilepsies selon le type de stimulus qui provoque les crises ou selon l'étiologie. La photosensibilité et les crises visuellement induites sont soit pures, soit associées à des syndromes épileptiques idiopathiques de l'enfant, soit symptomatiques de maladies métaboliques. Les crises provoquées par les stimulations somatosensorielles se rencontrent dans l'épilepsie du toucher, l'épilepsie à l'eau chaude, l'épilepsie du mouvement et de la marche. L'épilepsie de l'alimentation est particulièrement fréquente au Sri Lanka, et met en jeu des mécanismes sensoriels et végétatifs. Les épilepsies induites par les processus mentaux complexes sont rares chez l'enfant, en raison de l'immaturation des fonctions cognitives. Les épilepsies-sursaut sont souvent symptomatiques de lésions cérébrales et réfractaires aux traitements. Le traitement des épilepsies réflexes est basé sur l'évitement des phénomènes déclenchant les crises, et sur les médicaments antiépileptiques.

**Epileptologie 2005; 22: 34 - 41**

Mots clés: épilepsie, réflexe, enfant, photosensibilité, somatosensoriel

### Reflex Epilepsies in Childhood

Reflex epilepsies are characterized by seizures triggered by sensory stimuli and complex mental processes. They occur alone or in association with spontaneous seizures. Their onset is often in childhood. They are classified according to the nature of the triggering stimuli or to etiology. Photosensitivity and visually-induced seizures can be either pure, associated with idiopathic epileptic syndromes of childhood, or symptomatic of metabolic diseases. Seizures induced by somatosensory stimuli are encountered in tap epilepsy, epilepsy provoked by movement and gait epilepsy. Eating epilepsy is particularly frequent in Sri Lanka and involves sensory and vegetative mechanisms. Epilepsies induced by complex mental processes are rare in childhood due to immaturity of cerebral functions. Startle-epilepsies are often symptomatic of cerebral lesions and refractory to treatment. Treatment of reflex epilepsies is based upon trigger avoidance and antiepileptic medication.

### Introduction

Les épilepsies réflexes désignent une forme rare d'épilepsie dont les crises sont déclenchées par des stimuli spécifiques, naturels ou artificiels, en général externes, de nature sensorielle, ainsi que par certains processus cognitifs. Les crises réflexes surviennent seules (épilepsies réflexes pures) ou associées à des crises spontanées. Elles sont rapportées dans plusieurs syndromes épileptiques décrits dans la classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques [1] et débutent souvent dans l'enfance. Les stimuli sont élémentaires (visuels, somatosensoriels, proprioceptifs, auditifs) ou plus complexes (actions, processus mentaux et émotionnels). Nous donnerons ci-après un aperçu historique des épilepsies réflexes, leur classification, des exemples spécifiques à l'enfant et à l'adolescent, les hypothèses concernant leurs mécanismes physiopathologiques et leur traitement.

### Historique

Bien que les épilepsies soient déjà bien décrites dans l'antiquité, le concept d'épilepsie réflexe n'est apparu qu'au XIXe siècle et n'a été reconnu qu'au XXe siècle. Au XVIIIe siècle, on parlait d'épilepsies « sympathiques » qu'on pensait liées à des perturbations viscérales influençant le cerveau par opposition aux épilepsies « idiopathiques », purement cérébrales. Marshall Hall (1790-1857) a proposé « la théorie réflexe » selon laquelle les causes des épilepsies se situent à distance du système nerveux central et des facteurs externes jouent un rôle important. Ceux-ci agissent sur l'innervation viscérale qui forment la première partie d'un arc réflexe [2]. Déjà au XVIIe siècle, Charles Drélincourt constata qu'on pouvait provoquer des convulsions sur des animaux en stimulant certaines parties de la moelle et du cerveau. Ces observations furent confirmées au début du XXe siècle sur des modèles animaux dont le cortex somatomoteur était rendu hyperexcitable par administration de strychnine. La stimulation de récepteurs sensoriels cutanés correspondant à ces régions cérébrales pouvait déclencher des crises par un mécanisme réflexe [3]. Le développement de la neurophysiologie a amené dans les années 1950 à distinguer deux groupes d'épilepsies réflexes chez l'homme : celles induites par des stimuli sensoriels simples (visuels, somesthésiques ou auditifs) et celles déclenchées par des stimuli complexes cognitifs ou émotionnels [4]. Un apport important dans la compréhension des épilepsies photosensibles a été effectué par l'équipe de Henri Gastaut en 1947 qui a décrit les effets de la stimulation lumineuse intermit-

tente sur l'électroencéphalogramme [3].

## Classification des épilepsie réflexes

La classification des épilepsies réflexes est sujet à débat. Certains auteurs sont partisans de les intégrer dans la classification des syndromes épileptiques développée par l'ILAE en 1989 [5], et de les regrouper selon des critères cliniques, électroencéphalographiques et liés à l'âge. Ils se basent également sur des données étiologiques et distinguent les épilepsies réflexes idiopathiques, ayant une base génétique, chez des patients normaux, et les épilepsies réflexes symptomatiques chez des patients avec lésion ou dysfonction neurologique acquise à différents moments de leur histoire. D'autres auteurs ont classé les épilepsies réflexes selon les types de stimulations qui provoquent les crises (**table 1**), c'est à dire des stimuli élémentaires (lumière, sons, somatosensoriels), des processus moteurs plus complexes (mouvements, locomotion, alimentation) ou des activités cognitives ou émotionnelles élaborées. C'est cette deuxième classification qui est utilisée ici pour décrire les épilepsies réflexes rencontrées chez l'enfant.

### Les crises et les épilepsies induites par des stimuli visuels (épilepsies photosensibles)

#### Photosensibilité

La photosensibilité est un phénomène anormal observé sur l'électroencéphalogramme (EEG) pendant la stimulation lumineuse intermittente (SLI) sous forme de décharges épileptiques ou réponse photoparoxystique (RPP). Les manifestations cliniques de cette photosensibilité sont des crises induites soit par la SLI, soit par des stimuli visuels de la vie quotidienne (scintillement, lumière à travers les arbres, motifs, télévision). La recherche de photosensibilité se pratique avec une méthodologie standardisée : le patient est placé dans un environnement lumineux normal, à 30 cm du stroboscope. On émet des trains de flashes d'une intensité de 1 joule, à fréquence croissante (2 à 60 Hz), au moment de la fermeture des yeux, les yeux fermés puis ouverts. La RPP apparaît en général entre 15 et 18 Hz et lorsque le patient ferme les yeux.

On peut également tester le patient avec des motifs à rayures noires et blanches, colorés, fixes ou mobiles, ou devant un écran de télévision [6]. L'activité épileptique consiste en des pointes ondes occipitales, diffusant antérieurement et de manière généralisée. Elles surviennent de manière synchrone aux flashes. La présence d'anomalies généralisées est clairement corrélées à l'épilepsie. Les patients photosensibles n'ont pas la même sensibilité aux différents stimuli. Certains réagissent à la SLI, d'autres aux couleurs, d'autres encore aux

**Table 1: Classification des épilepsies réflexes chez l'enfant, selon les modes spécifiques de déclenchement**

#### Epilepsies réflexes avec crises provoquées par des stimuli visuels

- a. Epilepsies photosensibles
- b. Epilepsie sensible aux motifs
- c. Epilepsie photogénique pure (TV et jeux vidéo)

#### Epilepsies réflexes avec crises provoquées par des stimuli somatosensoriels

- A. Stimuli extéroceptifs :
  - a. Epilepsie du toucher
  - b. Epilepsie bénigne de l'enfant avec potentiels somatosensoriels géants
  - c. Epilepsie à l'eau chaude
  - d. Epilepsie myoclonique réflexe du nourrisson
- B. Stimuli proprioceptifs :
  - a. Epilepsie du mouvement
  - b. Epilepsie de la marche
  - c. Epilepsie de l'alimentation

#### Epilepsies réflexes avec crises provoquées par des stimuli auditifs

- a. Epilepsie myoclonique réflexe du nourrisson
- b. Epilepsie musicogène ou liée à la chanson

#### Epilepsies réflexes avec crises déclenchées par le goût

#### Epilepsies réflexes avec crises provoquées par les stimuli végétatifs

- a. Epilepsie de la défécation
- b. Epilepsie de l'alimentation

#### Epilepsies avec crises provoquées par des processus mentaux complexes

- a. Epilepsie primaire de la lecture

#### Epilepsie avec crises déclenchées par d'autres stimuli complexes

- a. Epilepsie-sursaut

variations d'intensité lumineuse.

La prévalence de la photosensibilité chez des enfants normaux varie de 0.5 à 8%, ce qui s'explique par les différences méthodologiques des études, une hétérogénéité des critères de recrutement selon le sexe

ou l'âge [7, 8].

La photosensibilité est génétiquement déterminée. Ses modes de transmission ne sont pas encore clairement établis. Elle est présumée autosomale dominante, avec une pénétrance qui dépend de l'âge où apparaît la RPP, maximale entre 5 et 15 ans [9]. Une hérédité multifactorielle a également été proposée [10]. L'expression de la photosensibilité dans les syndromes épileptiques n'est pas entièrement comprise. Elle semble évidente dans plusieurs épilepsies généralisées idiopathiques. Elle a aussi été observée dans certaines épilepsies en relation avec une localisation, cryptogéniques ou symptomatiques. Ses manifestations EEG varient selon l'âge. En effet, la RPP sera plus souvent diffuse dans l'enfance et l'adolescence, mais restreinte aux régions postérieures à l'âge adulte.

### Les épilepsies photosensibles

La plupart des épilepsies photosensibles sont diagnostiquées dans l'enfance. Plusieurs syndromes épileptiques présentent une photosensibilité. Les crises sont soit visuellement induites, soit spontanées, soit les deux. Le plus souvent, les crises sont la manifestation d'une épilepsie idiopathique (crises généralisées tonico-cloniques, absences, crises myocloniques ou partielles du lobe occipital), mais elles peuvent être aussi le symptôme d'une épilepsie lésionnelle (crises partielles toniques, secondairement généralisées, crises myocloniques).

Parmi les épilepsies généralisées idiopathiques, c'est chez les sujets atteints d'épilepsie myoclonique juvénile que la photosensibilité et les crises visuellement induites sont les plus fréquentes (respectivement 40% et 5%) avec une nette prédominance féminine [11]. Ces manifestations sont moins fréquentes dans les cas d'épilepsie absence de l'enfance (18%) et de l'adolescence (7.5%) où l'hyperventilation constitue un autre mode de déclenchement des crises, ainsi que dans l'épilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques au réveil (13%). On la retrouve dans l'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson.

Guerrini a décrit chez des enfants dotés d'une intelligence et d'un examen neurologique normal une épilepsie photosensible du lobe occipital, idiopathique, avec des crises partielles à sémiologie visuelle élémentaire, toujours déclenchées par la télévision et les jeux vidéo [12].

La photosensibilité est retrouvée dans les très rares épilepsies myocloniques progressives. La stimulation lumineuse induit un myoclonus réflexe cortical. Les autres manifestations sont des myoclonies segmentaires ou massives spontanées, des crises partielles ou généralisées, une détérioration neurologique et cognitive. Ces maladies sont caractérisées par des déficits métaboliques génétiquement déterminés [13]. Une photosensibilité avec des crises du lobe occipital ont été décrites

chez des patients souffrant de maladie coeliaque sans manifestation intestinale [14], et dans des syndromes cryptogéniques comme l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet) et l'épilepsie myoclonico-astatique.

### L'épilepsie photosensible pure

L'épilepsie photosensible pure est rare (1 : 4000 de la population générale) [15]. Il s'agit d'une épilepsie généralisée idiopathique. Les crises sont uniquement visuellement induites, au laboratoire ou dans la vie de tous les jours, chez des enfants avec une intelligence et un examen neurologique normal. Leur EEG ne montre que la RPP.

Les épilepsies de la télévision et des jeux vidéo sont une variante d'épilepsie photosensible, avec aussi un mode de déclenchement par la SLI et par des motifs contrastés. Les écrans de télévision ou d'ordinateur accusant une fréquence de balayage inférieure à 70 Hz. sont les plus risqués. Les enfants sont les plus enclins à développer ce type de crises puisqu'ils regardent souvent à la télévision ou lors des jeux vidéo des images aux forts contrastes de lumière, proches de leur visage. Les crises sont de type généralisées tonico-cloniques, absences, myocloniques ou partielles à sémiologie occipitale.

En décembre 1997, environ 700 enfants et adolescents furent hospitalisés pour des crises épileptiques et d'autres manifestations neurologiques alors qu'ils regardaient le dessin animé Pokémon, largement diffusé [16]. Ces crises étaient déclenchées par une alternance rapide d'images rouges et bleues à 12 Hz et à forte luminosité.

L'épilepsie photogénique pure a un bon pronostic et répond bien à l'acide valproïque qu'il est souvent nécessaire d'administrer au delà de l'adolescence, vu la persistance de la photosensibilité et le risque de récurrence.

### L'autostimulation lumineuse

Certains enfants présentant une photosensibilité cherchent à induire des crises par une stimulation visuelle. Il s'agit d'enfants intellectuellement normaux ou retardés mentaux, en général au comportement particulier. Les moyens de stimulation consistent à agiter les doigts devant leur visage tout en regardant le soleil ou une source lumineuse intense. Certains manifestent une attraction compulsive pour la lumière forte (syndrome du tournesol), certains motifs (grillage, stores, motifs de vêtements), ou les écrans de TV. D'autres déclenchent des crises en clignant les paupières ou en fermant lentement les yeux, tout en montant les globes oculaires. Les crises prennent la forme d'absences, parfois associées à des myoclonies palpébrales, faciales, ou

axiales, d'hallucinations visuelles, rarement de crises généralisées. Le but commun de ces enfants est la recherche du plaisir, l'excitation parfois érotique, ou d'échapper à des situations stressantes. L'EEG confirme la photosensibilité et permet de détecter ce type de comportements [17].

### Les crises et épilepsies provoquées par des stimuli somatosensoriels

#### Crises favorisées par des stimuli cutanés (le toucher)

Dans ce type d'épilepsie, les crises sont déclenchées par le tapotement (« tap epilepsy ») de certaines zones cutanées, généralement limitées à la tête et au cou [18]. Elles surviennent en général chez des enfants ayant eu des lésions du cortex sensorimoteur, avec hémiparésie et retard mental, mais également normaux. Certains patients ont une zone de déclenchement très localisée et qui leur est spécifique, dont l'effleurement peut provoquer des auras dysesthésiques, pouvant évoluer en crises motrices jacksonniennes. Les mêmes crises surviennent spontanément ou après un sursaut [19]. L'anticipation ou le fait d'imaginer le toucher peut suffire à les déclencher. Elles sont suivies d'une période réfractaire que le patient utilise à son bénéfice pour prévenir d'autres crises dans une même journée. Holmes a décrit des sujets dont les crises étaient déclenchées par le brossage des dents [20].

Plusieurs auteurs ont décrit une variante réflexe d'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson chez lesquels le fait de toucher certaines zones corporelles, notamment la face, pouvait provoquer des crises myocloniques, ou plus rarement des absences myocloniques. Des stimuli auditifs ou visuels entraînent aussi en jeu. Ces crises débutaient entre 6 et 18 mois et disparaissaient spontanément 6 à 12 mois plus tard. Les patients étaient normaux, pouvaient présenter des myoclonies spontanées ou pendant le sommeil et avaient souvent une histoire familiale de convulsions fébriles [21, 22].

#### Epilepsie partielle bénigne avec potentiels évoqués somato-sensoriels géants

Dans une population de 15000 enfants sans anomalie neurologique, De Marco et Tassinari ont identifié 1% de cas chez lesquels la stimulation tactile de la plante des pieds provoquait des potentiels évoqués somato-sensoriels géants sur l'EEG. Ce phénomène était observé depuis l'âge d'un an jusqu'à l'âge de 13 ans. Il pouvait être suivi par l'apparition de pointes spontanées dans les régions pariétales et parasagittales, d'abord pendant le sommeil puis pendant la veille. Un tiers de ces enfants allait développer des crises spontanées à sé-

miologie motrice ou somatosensorielle [23].

#### Epilepsie à l'eau chaude ou par immersion (hot water epilepsy)

Elle est surtout rapportée dans les pays chauds, spécialement en Inde [24]. Le déclenchement fait intervenir deux modes de stimuli, le toucher et la température. Elle est liée à des pratiques ethno-culturelles lors du bain. Seulement au moment de recevoir de l'eau chaude sur la tête, ces enfants développent des crises partielles complexes secondairement généralisées. Il s'agit d'enfants de tous âges, au développement psychomoteur normal [25]. L'évolution est spontanément bénigne. Une susceptibilité génétique est possible. Il n'est pas toujours facile de distinguer ces crises des syncopes vasovagales ou des convulsions fébriles.

#### Crises induites par le mouvement et épilepsie de la marche

Ces crises sont induites par des mouvements simples des membres, passifs ou actifs, ou par des actions plus complexes comme la marche [26, 27]. Elles sont décrites chez des patients avec déficits neurologiques ou normaux. Elles impliquent la co-activation d'afférences multimodales, proprioceptives et cutanées, et de paramètres centraux de programmation motrice. Ces informations agissent sur un cortex sensori-moteur anormal, hyperexcitable. Ces crises ne sont pas facile à distinguer des mouvements anormaux comme les dyskésies paroxystiques kinésigéniques et non kinésigéniques.

### Crises et épilepsies provoquées par une dysfonction du système nerveux autonome

#### Douleur rectale familiale

Schuber a décrit deux patients d'une même famille chez lesquels des mouvements intestinaux et des stimuli tactiles pendant la défécation provoquaient des crises et suscitaient une appréhension démesurée, avec comme corollaire une rétention fécale. Les attaques consistaient en sensation de brûlures suivies de postures toniques ou collapse complet [28]. Le caractère épileptique de ces phénomènes est controversé vu l'absence de paroxysmes épileptiques sur l'EEG pendant les crises. L'enfant de 9 ans rapporté par Harbord développait des crises partielles complexes une minute après la défécation, associées à des décharges frontotemporales gauches [29].

## Epilepsie de l'alimentation

L'épilepsie de l'alimentation est une forme très rare d'épilepsie réflexe dont les processus de déclenchement sont multiples et complexes, mettant en jeu des mécanismes sensoriels (gustatifs, température, qualité du repas), moteurs inconscients et volontaires (préhension, mastication, déglutition) et autonomes (digestion, sensation de réplétion). La plupart des crises surviennent au tout début du repas, ou immédiatement après. Curieusement, cette forme d'épilepsie réflexe représente le type d'épilepsie la plus fréquente au Sri Lanka, touchant plus volontiers les adolescents et les jeunes adultes [30].

## Crises et épilepsies réflexes induites par des processus mentaux complexes

Ces formes d'épilepsies réflexes sont très rarement rapportées chez l'enfant. Il y a quelques cas dans la littérature d'enfants avec une épilepsie à la lecture. Cette épilepsie est reconnue dans la classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques [1] puisqu'elle est génétiquement déterminée et non lésionnelle. Son expression clinique nécessite la maturation fonctionnelle de circuits neuronaux impliqués dans la lecture. Elle débute donc en général pendant l'adolescence. Les crises sont souvent limitées à des manifestations motrices situées dans la musculature intéressée par la lecture et la parole, c'est à dire des myoclonies des muscles oro-faciaux. Une généralisation secondaire est possible. L'EEG intercritique est normal et l'EEG critique a permis d'enregistrer des crises d'origine temporo-pariétales ou frontales de l'hémisphère dominant. Son pronostic est bénin. Sa signification nosologique est controversée : en effet, on a proposé de l'inclure dans la classe des épilepsies en relation avec une localisation, mais on a aussi retrouvé une association avec l'épilepsie myoclonique juvénile [31].

Herskowitz a décrit un garçon de 2 ans, d'intelligence supérieure, ayant développé des crises motrices de la tête induites par la chanson, la récitation et les calembours et a mis en évidence une activité épileptique dans les régions temporo-occipitales bilatérales, surtout à droite [32].

## Crises induites par les stimuli auditifs, cas particulier des épilepsies-sursaut

Les stimulations auditives peuvent provoquer des crises par différents mécanismes. Le plus couramment évoqué est celui du sursaut. Les épilepsies audiogènes ou musicogènes provoquées par des sons complexes, sont très rarement décrites chez l'enfant et ne seront pas abordées ici.

L'épilepsie-sursaut constitue un groupe particulier d'épilepsie réflexe. Les crises sont provoquées par différents modes de stimuli sensoriels, le plus souvent acoustiques, mais également somatosensoriels (toucher, trébuchement), et rarement visuels. Le facteur essentiel est le caractère inattendu du stimulus qui induit un brusque éveil (sursaut). La répétition ou l'anticipation du stimulus va engendrer une habitude. Le sursaut est une variante d'un réflexe primitif physiologique présent chez les animaux développés [33]. Une manifestation précoce est le réflexe de Moro chez les nouveau-nés. Le sursaut agit comme un stimulus proprioceptif qui va activer un foyer épileptique cortical [34].

Les crises induites par le sursaut appartiennent le plus souvent aux épilepsies symptomatiques. Elles touchent des enfants ayant subi des lésions cérébrales pré-, péri- ou postnatales d'étiologie diverse (encéphalopathie hypoxique ischémique, méningo-encéphalite, maladie de Sturge-Weber, dysplasie corticale [35, 36]. Elles sont fréquentes dans le syndrome de Down [37]. Elles peuvent être le premier symptôme de maladies neuro-dégénératives (maladie de Tay Sachs).

Les crises-sursaut accompagnent une hémiparésie, une tétraparésie spastique ou un retard mental [38]. Elles débutent dans l'enfance ou l'adolescence et sont souvent précédées de crises spontanées. Elles sont de type partiel tonique, généralisé tonicoclonique, ou myoclonique. Chez les enfants hémiparésiques, le sursaut montre un pattern asymétrique prédominant du côté hémiparésique, suivi par une crise partielle tonicoclonique unilatérale qui se propage de l'autre côté.

Des attaques paroxystiques non épileptiques procèdent d'un sursaut pathologique. L'hyperekplexie, maladie génétiquement déterminée, est caractérisée par un sursaut excessif déclenché par des stimuli auditifs, visuels ou tactiles, exprimé par un myoclonus massif, et chez les nourrissons, par une réaction tonique généralisée prolongée, avec apnée, cyanose et bradycardie. Elle est liée à une mutation dans le gène codant pour la sous-unité alpha1 du récepteur de la glycine [39]. Le myoclonus bénin des nourrissons décrit par Fejerman et Lombroso ressemble à un tremblement-frisson du tronc et de la tête, très bref, déclenché par une excitation ou une frustration [40].



## Physiopathologie des épilepsies réflexes

L'étude des épilepsies réflexes au moyen de modèles expérimentaux a fourni une base de réflexion pour comprendre les mécanismes de l'épileptogénèse. Il s'agit de modèles animaux chez lesquels on crée des lésions corticales produisant une hyperexcitabilité neuronale, au moyen de substances convulsivantes appliquées localement (strychnine) ou par voie générale (pénicilline) [41]. On induit des crises réflexes en activant les afférences spécifiques à ces régions. Wyler puis Wieser ont proposé un modèle neurophysiologique au moyen de potentiels évoqués enregistrés chez des patients épileptiques implantés en vue d'une chirurgie de l'épilepsie [42, 43]. Ils décrivent deux types de neurones : les neurones de type 1 agissent comme un pacemaker en produisant des bouffées de potentiel d'action abondantes, à fréquence élevée et régulière. Les neurones de type 2 ont une activité épileptique moins importante, mais sont plus influencés par des signaux sensoriels. Les stimuli externes recrutent ces neurones dans le groupe 1 qui forment une masse critique suffisante pour générer une crise.

Naquet a utilisé le babouin *Papio Papio*, modèle animal naturellement photosensible, pour étudier les épilepsies réflexes génétiquement déterminées [44]. Comme chez l'homme, la SLI déclenche chez ce singe un myoclonus bilatéral. Celui-ci n'apparaît que lorsque les signaux dans le lobe occipital ont atteint le cortex frontolobaire, et les structures sous corticales. Le cortex visuel n'est donc pas à l'origine des crises, mais joue un rôle permissif, permettant au cortex moteur de décharger et de provoquer les manifestations cliniques.

Les observations faites sur des patients épileptiques implantés ont démontré l'origine corticale de l'épilepsie-sursaut [45]. Les mécanismes suggérés sont de deux types : 1) des afférences sensorielles se projettent sur le cortex moteur, prémoteur et sur l'aire motrice supplémentaire, site de convergence pour différents modes de stimuli, 2) le sursaut déclenché par le stimulus active les voies lemniscales qui se projettent sur le cortex épileptogène. Le sursaut est un comportement physiologique qui implique la formation réticulée pontique et les voies réticulospinales. L'absence d'inhibition par le cortex anormal sur les relais sous corticaux est une hypothèse avancée pour comprendre le sursaut pathologique.

## Traitement des épilepsies réflexes

Le traitement des épilepsies réflexes est basé sur les moyens permettant d'éviter ou d'atténuer les phénomènes déclenchant les crises, et sur les médicaments antiépileptiques.

Plusieurs mesures sont conseillées pour prévenir les crises photosensibles et permettent dans la majorité des cas d'éviter un traitement médicamenteux. On peut diminuer l'intensité de la luminosité et des contrastes en portant des lunettes à verres bleus de polarité perpendiculaire [46], ou par l'occlusion d'un œil. La prévention des crises provoquées par la télévision ou les jeux d'ordinateur est possible si l'on respecte une distance minimum de 30 cm par rapport à l'écran, et si l'on utilise un petit écran avec une fréquence de balayage de 100 Hz plutôt que de 50 Hz, placé dans une pièce bien éclairée [47].

La thérapie médicamenteuse est guidée par le type d'épilepsie et la cause sous-jacente. Les principes de traitements issus de la classification internationale des syndromes épileptiques s'appliquent valablement. Les épilepsies généralisées idiopathiques répondent bien à l'acide valproïque, à l'éthosuximide et à la lamotrigine. Les épilepsies symptomatiques et lésionnelles sont sensibles à la carbamazépine et à la phénytoïne. Le traitement de l'épilepsie-sursaut, lorsqu'elle est symptomatique d'une lésion corticale focale, est souvent difficile à conduire et amène à recourir à des médicaments de seconde ligne comme des benzodiazépines [48], ou aux nouveaux antiépileptiques, comme le lamotrigine [49].

La thérapie chirurgicale a été utilisée dans les épilepsies réflexes symptomatiques dans le but d'enlever la zone épileptogène ou de l'isoler des afférences sensorielles [50, 51].

L'autostimulation visuelle répond mal aux traitements vu la mauvaise compliance des patients qui trouvent un bénéfice à leurs crises. Chez ces sujets, on utilise les antiépileptiques qui suppriment la photosensibilité (acide valproïque, lamotrigine) ou des benzodiazépines. Des thérapies comportementales avec renforcement positif, des antagonistes de la dopamine, des médicaments sérotoninergiques parviennent parfois à modifier le comportement impulsif ou compulsif d'autostimulation [52].

## Conclusions

Les épilepsies réflexes constituent un groupe très hétérogène d'épilepsies en raison de la variété de leur manifestations cliniques, des stimuli déclenchant et de leur causes. Les formes pures sont rares, les crises réflexes apparaissant en général dans le cours d'une épilepsie connue. La plupart débutent dans l'enfance et l'adolescence et vont se poursuivre à l'âge adulte. Certains syndromes sont spécifiques à l'enfant comme l'épilepsie myoclonique réflexe du nourrisson, l'épilep-

sie absence avec photosensibilité, et l'épilepsie à l'eau chaude. Les stimuli sensoriels impliqués sont plus élémentaires que chez l'adulte, opérant sur un cortex immature. Hormis les formes idiopathiques, elles sont graves et difficiles à traiter. Elle engendrent un handicap physique et social sévère pour l'enfant et une attitude de surprotection de la part de l'entourage familial et scolaire. La compréhension de leur mécanismes physiopathologiques a permis de mieux apprécier les processus impliqués dans l'épileptogénèse. Après les modèles animaux et les méthodes neurophysiologiques, de nouvelles voies de recherche se dessinent avec la neuroimagerie fonctionnelle, ce qui devrait améliorer la prise en charge de ces patients.

## Références

- Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey, 1992
- Temkin O. *Second period: 1833-1861*. In: *The Falling Sickness. A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginning of Modern Neurology*. Baltimore-London: The Johns Hopkins University Press, 2nd ed, 1994: 278-285
- Gastaut H. *Historical overview on reflex epilepsies with special emphasis on photogenic epilepsy*. In: Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R (eds). *Reflex Seizures and Reflex Epilepsies*. Genève: Ed Médecine & Hygiène, 1989 : 3-5
- Beaumanoir A. *History of reflex epilepsy*. *Adv Neurol* 1998; 75: 1-4
- Striano S, Meo R, Bilo L, Perrone M. *An attempt to classify reflex seizures in accordance to recent proposals for classification of epilepsies*. In: Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R (eds). *Reflex Seizures and Reflex Epilepsies*. Genève: Ed Médecine & Hygiène, 1989: 489-493
- Papathéophilou R, Turland DN. *The electroencephalogram of normal adolescent male: visual assessment and relationship with other variables*. *Dev Med Child Neurol* 1976; 18: 603-619
- Herrlin KM. *EEG with photic stimulation: a study of children with manifest or suspected epilepsy*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1954; 6: 573-589
- Eeg-Olofsson O, Petersén I, Sellén U. *The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years: paroxysmal activity*. *Neuropaediatria* 1971; 2: 375-403
- Walz S, Stephani U. *Inheritance of photosensitivity*. *Neuropediatrics* 2000; 31: 82-85
- Doose H, Giesler K, Völzke E. *Observations in photosensitive children with and without epilepsy*. *Z Kinderheilk* 1969; 107: 26-41
- Binnie CD, Jeavons PM. *Photosensitive epilepsies*. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al. (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey, 1992: 299-305
- Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. *Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy*. *Epilepsia* 1995; 36: 883-891
- Roger J, Genton P, Bureau M et al. *Progressive myoclonus epilepsies in childhood and adolescence*. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al. (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey, 1992: 381-400
- Ambrosetto G, Antonini L, Tassinari CA. *Occipital lobe seizures related to clinically asymptomatic celiac disease in adulthood*. *Epilepsia* 1992; 33: 476-481
- Jeavons PM, Harding GFA. *Photosensitive epilepsy*. In: *Clinics in Developmental Medicine*. London: Heinemann Medical, 1975: 56
- Furusho J, Suzuki M, Tazaki I et al. *A comparison survey of seizures and other symptoms of Pokemon phenomenon*. *Pediatr Neurology* 2002; 27: 350-355
- Tassinari CA, Rubboli G, Rizzi R et al. *Self-induction of visually-induced seizures*. *Adv Neurol* 1998; 75: 179-192
- Deonna T. *Reflex seizures with somatosensory precipitation. Clinical and electroencephalographic patterns and differential diagnosis, with emphasis on reflex myoclonic epilepsy of infancy*. *Adv Neurol* 1998; 75: 193-206
- Brown P, Fish DR, Andermann F. *Normal startle and startle-induced epileptic seizures*. In: Guerrini R, Aicardi J, Andermann F, Hallet M (eds). *Epilepsy and Movement Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002: 141-150
- Holmes GL, Blair S, Eisenberg E et al. *Tooth-brushing-induced epilepsy*. *Epilepsia* 1982; 23: 657-661
- Ricci S, Cusmai R, Fusco L et al. *Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a new age-dependent idiopathic epileptic syndrome related to startle reaction*. *Epilepsia* 1995; 36: 342-348
- Deonna T. *Clinical and electroencephalographic patterns and differential diagnosis, with emphasis on reflex myoclonic epilepsy of infancy*. *Adv Neurol* 1998; 75: 193-206
- Tassinari CA, De Marco P. *Benign partial epilepsy with extreme somatosensory evoked potentials*. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al. (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey, 1992: 225-229
- İncecik F, Özlem Hergüner M, Elkay M et al. *Hot water epilepsy. A report of three cases*. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 731-733
- Ioos C, Fohlen M, Villeneuve N et al. *Hot water epilepsy : a benign and unrecognised form*. *J Child Neurol* 2000; 15: 125-128
- Beaumanoir A. *History of reflex epilepsy*. *Adv Neurol* 1998; 75: 10
- Iriarte J, Sanchez-Carpintero R, Schlumberger E et al. *Gait epilepsy. A case report of gait-induced seizures*. *Epilepsia* 2001; 42: 1087-1090
- Schubert R, Cracco JB. *Familial rectal pain: a type of reflex epilepsy?* *Ann Neurol* 1992; 32: 824-826
- Harbord MG, Mitchell C. *Reflex seizures induced by defecation, with an ictal EEG focus in the left frontotemporal region*. *Epilepsia* 2002; 43: 946-947
- Seneviratne U, Seetha T, Pathirana R et al. *High prevalence of eating epilepsy in Sri Lanka*. *Seizure* 2003; 12: 604-605
- Wolf P, Inoue Y. *Epilepsies réflexes complexes : épilepsie de la lecture et crises induites par des praxies*. In : Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al (eds). *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 3ème éd*. London: John Libbey, 1992: 315-325
- Herskowitz J, Rosnan NP, Geschwind N. *Seizures induced by singing and recitation. A unique form of reflex epilepsy in childhood*. *Arch Neurol* 1984; 41: 1102-1103
- Andermann F, Andermann E. *Excessive startle syndromes: startle disease, jumping, and startle epilepsy*. *Adv Neurol* 1986; 43: 321-339
- Vignal JP, Biraben A, Chauvel PY et al. *Reflex partial seizures of sensorimotor cortex (including cortical reflex myoclonus and startle epilepsy)*. *Adv Neurol* 1998; 75: 207-226
- Caraballo R, Semprino M, Cersosimo R et al. *Hemiparetic cerebral palsy and startle epilepsy*. *Rev Neurol* 2004; 38: 123-127
- Manford MR, Fish DR, Shorvon SD. *Startle provoked epileptic seizures: features in 19 patients*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 151-156

37. Guerrini R, Genton P, Bureau M et al. Reflex seizures are frequent in patients with Down syndrome and epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31: 406-417
38. Saenz-Lope E, Herranz FJ, Masdeu JC. Startle epilepsy: a clinical study. *Ann Neurol* 1984; 16: 78-81
39. Shiang R, Ryan SG, Shu YZ et al. Mutation in the alpha 1 subunit of the inhibitory receptor cause the dominant neurologic disorder, hyperekplexia. *Nat Genet* 1993; 5: 351-358
40. Lombroso CT, Fejerman N. Benign myoclonus of infancy. *Ann Neurol* 1977; 1: 138-143
41. Naquet RG, Valin A. Experimental models of reflex epilepsy. *Adv Neurol* 1998; 75: 15-28
42. Wyler AR, Ward AA Jr. Epileptic neurons. In: *Epilepsy: A Window to Brain Mechanisms*. New York: Raven Press, 1980: 51-68
43. Wieser HG. Seizure induction in reflex epilepsy. *Adv Neurol* 1998; 75: 69-85
44. Menini Ch, Silva-Barrat C. Role of visual afferents in the photosensitive epilepsy of baboons *Papio Papio*. In: Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R (eds). *Reflex Seizures and Epilepsies*. Genève: Médecine & Hygiène, 1989: 39-48
45. Bancaud J, Talairach J, Bonis A. Physiopathogénie des épilepsies-sursaut: à propos d'une épilepsie de l'aire motrice supplémentaire. *Rev Neurol* 1967; 117: 441-453
46. Kepcs MR, Boro A, Haut S et al. A novel nonpharmacologic treatment for photosensitive epilepsy: report of three patients tested with blue cross-polarized glasses. *Epilepsia* 2004; 45: 1158-1162
47. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Martins da Silva A, Ricci S et al. Video games are exciting: a European study of video game-induced seizures and epilepsy. *Epileptic Disord* 2002; 4: 121-128
48. Aguglia U, Tinuper P, Gastaut H. Startle-induced epileptic seizures. *Epilepsia* 1984; 25: 712-720
49. Faught E. Lamotrigine for startle-induced seizures. *Seizures* 1999; 8: 361-363
50. Martinez-Mañás R, Thomas Daniel R, Debatisse D et al. Intractable reflex audiogenic epilepsy successfully treated by peri-insular hemispherectomy. *Seizure* 2004; 13: 486-489
51. Ritaccio AL, Pilcher W, Erba G et al. Somatosensory reflex epilepsy: comprehensive evaluation and surgical intervention. *Epilepsia* 1992; 33: 55-56
52. Beng-Yeong N. Psychiatric aspects of self-induced epileptic seizures. *Austr N Z J Psychiatr* 2002; 36: 534-543

**Correspondance à:**

**Dr. med. Virginie Chaves Vischer**

Service de Neuropédiatrie

Hôpital des Enfants

6 rue Willy Donzé

CH 1211 Genève 14

Tel. 0041 22 736 0607

Fax 0041 22 735 5775

chaves-vischer@cmev.ch

### Ausschreibung – Promotionspreis

#### Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt jährlich einen Preis in Höhe von CHF 2'500

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie. Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga, erstmals 2004.

Bewerbungen sind jeweils **bis zum 31.12.** an die Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga (Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten:

- drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation,
- drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

### Herzliche Gratulation

Epilepsie-Liga-Mitglied PD Dr. med. Margitta Seeck, Unité d'évaluation préchirurgicale des épilepsies „Vaud-Genève“, Hôpital Universitaire de Genève, hat vor kurzem den Forschungspreis der Stiftung Pfizer für ihr Projekt „Ausserkörperliche Erfahrungen und Autoskopie neurologischen Ursprungs“ erhalten.

Herzlichen Glückwunsch!

## Vorschau Epileptologie 2 | 2005

### Editorial

*Prof. Dr. med. Rudolf M. Hess und  
Dr. med. Günter Krämer*

### Nichtepileptische Anfälle des Kindesalters

*Prof. Dr. med. Franco Vassella*

### Pseudo-Lennox-Syndrom

*Prof. Dr. med. Hermann Doose*

### Phänotypische Differenzierung der juvenilen myoklonischen Epilepsie (oder: Komplexität des Einfachen)

*Prof. Dr. med. Dieter Janz*

### Vestibuläre Störungen bei Epilepsiekranken

*Prof. Dr. med. Kazimierz Karbowski*

### Ultraschnelle EEG-Frequenzen als epileptisches Phänomen

*Prof. Dr. med. Ernst Niedermeyer*

### Selective amygdalo-hippocampectomy

*Prof. Dr. med. M. Gazi Yasargil*

### L'inserimento lavorativo di pazienti con epilessia

*Prof. Dr. med. Raffaele Canger*



### Vertrauen verpflichtet

Nach einem genauen Evaluationsverfahren und kleinen Anpassungen in Jahresrechnung und Statuten hat die ZEWO der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie ihr Gütesiegel verliehen. Das Gütesiegel steht für gewissenhaften und sparsamen Umgang mit Spendengeldern und ist für Sponsoren und Gönner eine wichtige Auskunft über die Arbeitsweise der Epilepsie-Liga.



### Geschenktes Leben

Der neue Legatratgeber der Epilepsie-Liga ist ab sofort erhältlich. Die Broschüre **“Geschenktes Leben”** enthält nützliche Informationen über die korrekte Abfassung eines Testaments, über die Tätigkeit der Epilepsie-Liga und über die Situation von Betroffenen in der Gesellschaft. Sie ist sehr ansprechend gestaltet und eignet sich zur Auflage oder zum Weiterreichen an Personen, die sich damit befassen, ihre persönlichen Errungenschaften zu ordnen und in sinnvoller Weise weiterzugeben. Als nicht subventionierte Organisation ist die Epilepsie-Liga auf die Unterstützung von Gönnern angewiesen. Wir sind Ihnen sehr dankbar, wenn Sie als Mitglied die Broschüre **“Geschenktes Leben”** vermitteln an Menschen, welche sich mit der Thematik befassen möchten und von den nützlichen Tipps profitieren könnten.



**Epilepsie-Liga-Mitgliederversammlung**  
Freitag, 29. April 2005  
17.30 – ca. 18.00 Uhr  
Biel | Kongresshaus

### Verleihung Promotionspreis

Anlässlich der **Mitgliederversammlung** vom **29. April** im Bieler Kongresshaus wird der Promotionspreis 2004 der Epilepsie-Liga an Dr. med. Stephan Wieser für seine Arbeit über "Elektrophysiologische Korrelate der Gedächtnisfunktionen" vergeben.

### Ausschreibung – Forschungsförderung

**Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)**

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von maximal CHF 20'000.-- pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

**Termin für die Einreichung von Gesuchen: Ende März 2006**

Formulare und Wegleitung für Gesuchsteller können angefordert werden bei:

**Schweizerische Liga gegen Epilepsie**  
Seefeldstr. 84 | Postfach 1084  
8034 Zürich  
Telefon 043 488 67 77  
Telefax 043 488 67 78  
info@epi.ch

6.-9.4.2005 | München, Deutschland

**Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische Neuropsychologie e.V. (DGNKN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation e.V. (DGNR)**

Information: AKM Congress Service GmbH,  
Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,  
Tel. 0049 / 7621 / 98330, Fax 0049 / 7621 / 78714,  
e-mail: info@akmcongress.com,  
www.akmcongress.com

9.-16.4.2005 | Miami, USA

**57th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting**

Information: AAN Member Services, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116-2325, USA,  
Tel. 001 / 651 / 6952717, Fax 001 / 651 / 6952791,  
e-mail: memberservice@aan.com,  
www.aan.com oder http://am.aan.com/

28.-30.4.2005 | Biel

**175. Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) zusammen mit der 33. Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Intensivmedizin**

Information: Institut für Medizin und Kommunikation (IMK), Münsterberg 1, 4001 Basel,  
Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338,  
e-mail: mail@imk.ch, www.swissneuro.ch

29.4.-1.5.2005 | Tokio, Japan

**International Symposium on Epileptic Syndromes in Infancy and Early Childhood. Evidence-based Taxonomy and its Implications in the ILAE Classification**

Information: Yukio Fukuyama, MD, ISES-8 Secretariat, c/o Child Neurology Institute, 6-12-17-201 Minami-Shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo 140-0004, Japan,  
Tel. 0081 / 3 / 57817680, Fax 0081 / 3 / 37400874,  
e-mail: yfukuyam@sc4.so-net.ne.jp, www.iss-jpn.info

5.-7.5.2005 | Innsbruck, Österreich

**4. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie**

Information: PCO Tyrol Congress - Congress Innsbruck GmbH, Rennweg 3, 6020 Innsbruck, Österreich,  
Tel: 0043 / 512 / 575600, Fax 0043 / 512 / 575607,  
e-mail: epilepsie2005@congress-innsbruck.at,  
www.pco-tyrolcongress.at

5.-8.5.2005 | Melbourne, Australien

**World Congress on Brain Injury**

Information: ICMS Pty. Ltd., 84 Queensbridge St., Southbank, Victoria 3006, Australia,  
Tel. 0061 / 3 / 96820244, Fax: 0061 / 3 / 96820288,  
e-mail: braininjury@icms.com.au,  
www.icms.com.au/braininjury

8.-12.5.2005 | Stockholm, Schweden

**12th European Congress of Clinical Neurophysiology Stockholm 2005 (ECCN)**

Information: Stockholm Convention Bureau, 12th ECCN Congress, PO Box 6911, SE 10239 Stockholm, Schweden,  
Tel. 0046 / 8 / 54651500, Fax: 0046 / 8 / 54651599,  
e-mail: confirmation@stocon.se,  
www.eccn-stockholm-2005.se

18.-22.6.2005 | Wien, Österreich

**15th Meeting of the European Neurological Society (ENS)**

Information: AKM Congress Service,  
Clarastr. 57, 4005 Basel,  
Tel. 0041 / 61 / 6867777, Fax 0041 / 61 / 6867788,  
e-mail: info@akm.ch, www.ensinfo.com

20.-22.6.2005 | Bielefeld-Bethel, Deutschland

**16th International Bethel-Cleveland Clinic Epilepsy Symposium**

Information: Irene Kujath, Epilepsie-Zentrum Bethel, Maraweg 21, 33617 Bielefeld, Deutschland,  
Tel. 0049 / 521 / 1443686, Fax 0049 / 521 / 1444637,  
e-mail: bcs2005@mara.de,  
www.bethel-cleveland-epilepsy-symposium.de

23.-25.6.2005 | Erlangen, Deutschland

**International Symposium „Epileptogenesis and Therapeutic Strategies“**

Information: Prof. Dr. H. Stefan, Neurologische Klinik und Poliklinik, Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE), Universität Erlangen Nürnberg,  
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, Deutschland,  
Tel. 0049 / 9131 / 8534541, Fax 0049 / 9131 8536469,  
e-mail: hermann.stefan@neuro.imed.uni-erlangen.de,  
www.epilepsiezentrum-erlangen.de

24.-26.6.2005 | München, Deutschland

**3rd University of Munich Epilepsy Course**

Information: Petra Wagenbüchler, Sekretariat PD Dr. S. Noachtar, Neurologische Universitätsklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, Marchioninstr. 15, 81377 München, Deutschland,  
Tel. 089 / 70952685, Fax 089 / 70956691,  
e-mail: petra.wagenbuechler@nro.med.uni-muenchen.de,  
www.munich-epi.de

18.-27. Juli 2005 | San Servolo, Venedig, Italien

**International Course (Epilepsy)**

Information: Metella Paterlini  
Fax 0039 / 02 / 700445211  
e-mail: epilepsysummercourse@univiu.org,  
www.ilae-epilepsy.org, www.epilepsy-academy.org,  
www.univiu.org

**21.-26.8.2005** | Innsbruck, Österreich

**20th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry**

Information: Prof. Dr. Alois Saria (chair of LOC)  
Abteilung für Neurochemie, Univ.-Klinik für Psychiatrie,  
Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Österreich,  
Tel. 0043 / 512 / 50423710, Fax 0043 / 512 / 50423716,  
e-mail: p.beart@hfi.unimelb.edu.au,  
www.isn-esn2005.org

**28.8.-1.9.2005** | Paris, Frankreich

**26th International Epilepsy Congress**

Information: ILAE/IBE Congress Secretariat,  
16 Mountdown Road, Walkinstown, Dublin 12, Ireland,  
Tel. 003531 / 4097796, Fax 003531 / 4291290,  
e-mail: info@epilepsycongress.org,  
www.epilepsycongress.org

**17.-20.9.2005** | Athen, Griechenland

**9th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)**

Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier,  
PO Box 1726, 1211 Geneva 1, Switzerland,  
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,  
e-mail: efns2005@kenes.com,  
www.kenes.com/efns2005

**18.-25.9.2005** | Eilat, Israel

**International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy**

Information: e-mail: eilatedu@targetconf.com,  
www.eilat-aeds.com

**30.9.-1.10.2005** | Kitzbühel, Österreich

**11. Arbeitstagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises (DACH-AK) Epilepsie**

Information: Prof. Dr. Bruno Mamoli,  
Neurologisches Krankenhaus Rosenhügel der Stadt  
Wien, II. Neurologische Abteilung,  
Riedelgasse 5, 1130 Wien, Österreich,  
Tel. 0043 / 1 / 88000251, Fax 0043 / 1 / 88000384,  
e-mail: bruno.mamoli@nkr.magwien.gv.at

**27.-28.10.2005** | St. Gallen, Schweiz

**176. Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) gemeinsam mit der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Neurochirurgie**

Information: Annelies Bamert, IMK AG,  
Münsterberg 1, 4001 Basel,  
Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338,  
e-mail: IMK.Annelies.Bamert@imk.ch,  
www.swissneuro.ch

**Meldungen von Veranstaltungen:**

**Bitte spätestens vier Monate im Voraus an die Redaktion.**

## Impressum

**Herausgeber | Administration | Schlussredaktion**

Schweizerische Liga gegen Epilepsie  
Margret Becker, lic. phil. I  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,  
8034 Zürich  
Tel. 0041 43 488 67 79  
Fax 0041 43 488 67 78  
becker@epi.ch

**Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung**

Birgit Depping, Mediendesign  
Pulverstrasse 20b, D-31675 Bückeburg  
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

**Belichtung | Druck**

J.C.C. Bruns Betriebs GmbH  
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

**Auflage**

2.000 Exemplare

**Versand**

Eingliederungs- und Dauerwerkstätte  
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums  
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich

