Epileptologie | 30. Jahrgang

April | 2013 ISSN 1660-3656

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8034 Zürich

Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich
Reinhard E. Ganz | Zürich
Martinus Hauf | Tschugg
Hennric Jokeit | Zürich
Christian M. Korff | Genève
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Kaspar Schindler | Bern
Serge Vulliémoz | Genève
Gabriele Wohlrab | Zürich

Beirat

Andrea Capone Mori | Aarau
Christian W. Hess | Bern
Max Kaufmann | Basel
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Malin Maeder | Lavigny
Klaus Meyer | Tschugg
Christoph Michel | Genève
Christoph Pachlatko | Zürich
Monika Raimondi | Lugano
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Markus Schmutz | Basel
Margitta Seeck | Genève
Urs Sennhauser | Hettlingen
Franco Vassella | Bremgarten

Inhalt

Vorwort *1*

Editorial *2 – 4*

Genetik der infantilen epileptischen Enzephalopathien
Johannes R. Lemke und Sarah E. Bürki *5 – 13*

Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC) – Epilepsie im Kindesalter: ein kurzer Überblick
Gabriele Wohlrab *14 – 21*

Epilepsie bei Tuberöser Sklerose
Thomas Dorn *22 – 27*

Epilepsy Surgery in Patients with Tuberous Sclerosis
Hans Holthausen, Tom Pieper, Hans Eitel and Manfred Kudernatsch *28 – 33*

Das Dravet-Syndrom (DS): neue Erkenntnisse – bessere und umfassendere Therapie?
Reinhard Keimer und Gerhard Kluger *34 – 42*

Das Leben mit einem Kind mit Dravet-Syndrom
Caroline Ubieto *43 – 48*

Epilepsie bei metabolischen Enzephalopathien
Barbara Plecko *49 – 60*

Les spasmes épileptiques à début tardif
Monika Eisermann *61 – 71*

Sind hohe Preise für « Orphan Drugs » ethisch zu rechtfertigen?
Oswald Hasselmann *72 – 78*

Epilepsie-Liga-Mitteilungen *79 – 83*

Kongresskalender *84 – 86*

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Lega Svizzera contro l'Epilessia
Swiss League Against Epilepsy

General

"Epileptologie" publishes requested as well as unasked manuscripts on all aspects of epilepsy. In general only previously unpublished articles are accepted. Manuscripts, or the essence of their content, must be previously unpublished, and may not be under simultaneous consideration by another journal. Two reviews are generally obtained. No reprints of the articles will be made, however, the manuscripts will be published on the homepage of the Swiss League against Epilepsy (www.epi.ch) and can be downloaded as pdf-file.

Submission of Manuscripts

Unasked manuscripts (accompanied by a letter to the editor) should be submitted to: Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Phone: 043 488 67 79, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch. Manuscript preparation Manuscripts are only accepted if they meet the following criteria. Manuscripts which do not comply with these standards will be returned to the authors without detailed review.

1. Language: Besides German also English, French and Italian are possible.
2. Spelling (German): Use the German spelling with "z" and "k" (e.g. Karzinom), Latin technical terms keep their spelling (e.g. Arteria carotis).
3. Form:The whole text including references, tables and figure legends have to be typed as follows:
- DIN-A4-Paper, one-sided (1 1/2- or double-space with a max. of 30 lines each page).
- Arrange references in order of citation in the text and cite all references by Arabic numerals in square brackets in the text.
- Tables and figure legends should be numbered consecutively with Arabic numerals.
4. Order: 1. Title page (if necessary incl. acknowledgements, sources of support from others or funding sources). 2. Summary in German, French and English, with key words, 3. Text, 4. References, 5. Tables, 6. Figure Legends and 7. Figures.
- On the title page provide the full title of the article (German and English), list author(s) with full names, highest degree, academic or professional affiliations, complete address of the lead author with phone, fax and e-mail details.
- Summary in German, French and English (including title of the article). Without literature references, acronyms and unusual abbreviations (with a maximum of 250 words).
- 3 to 6 key words in all three languages.
- Text: Full-length papers should be divided into Introduction, Methods (including research material, patients, experimental animals etc., if necessary also reference that the recommendations from the Declaration of Helsinki have been adhered to, incl. a vote from an ethic committee), Results and Discussions. Abbreviations are to be written in full length when appearing for the first time in the text.
- References: All references cited in the text should be listed at the end of the paper in the same order as they appear in the text and cited according to the example given below. Personal communications, unpublished data (which include manuscripts submitted but not in press) must be given in parentheses in the text, not as references. References cited as "in press" refer only to manuscripts which have already been accepted by a journal (please indicate journal – as far as known – edition and year of appearance). The citation of papers such as "in preparation"is not allowed. Congress communications can only be accepted as cited abstracts or as a contribution to a proceeding-edition.
- Tables: Each table should be on a separate page with a short explanatory title. Abbreviations or symbols should be explained in a footnote.
- Figure Legends: Submit the legend for each figure on a separate page, explaining all abbreviations and symbols.
- Figures: Illustrations or photographs (black and white or colour).
- Form of citation: Articles in journals: 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 (list all authors when there are 4 or fewer; for journal abbreviations use "List of Journals indexed in Index Medicus"); books: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapter: Holthausen H. Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Katagal P, Lüders HO (eds): The Epilepsies. Etiologies and Prevention. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102.

What should be submitted to the editor?

All manuscripts including figures and tables in three copies, with preference by e-mail (wordprocessing: MS Word), alternatively three hardcopies and a disc by postal mail (for figures and tables please indicate the programme used).

10 Jahre

Vorwort zum Jubiläum

Dr. med. Günter Krämer

Mehrere Gründe zum Feiern!

Ich freue mich sehr, Ihnen aus Anlass der jetzt schon zum dritten Mal in der Schweiz stattfindenden gemeinsamen Jahrestagung der drei (vorwiegend) deutschsprachigen Epilepsiegesellschaften bzw. -ligen kurz mehrere Gründe zum Feiern nennen zu können.

Neben der Tagung selbst, die besonders für die „kleine" Schweiz eine gute Gelegenheit ist, sich und die Epileptologie in einem grösseren Rahmen präsentieren zu können, sind dies unsere Zeitschrift und die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (SLgE).

Die Zeitschrift „Epileptologie" der SLgE erscheint in der vorliegenden Form seit zehn Jahren (2003 und 2004 mit drei Ausgaben, seit 2005 mit vier Ausgaben pro Jahr) und insgesamt seit 30 Jahren, in den ersten beiden Jahrzehnten nur zweimal jährlich als kleinformatige Informationsschrift „Epilepsie". Im Editorial der ersten Ausgabe in der vorliegenden Form im Frühjahr 2003 habe ich begründet, warum wir uns im Vorstand der SLgE entschlossen hatten, eine nationale Fachzeitschrift zu etablieren, die das beeindruckende Spektrum international verfügbarer Zeitschriften ergänzen sollte. In erster Linie war dies der sowohl in der Praxis als auch Klinik bestehende Fortbildungsbedarf zu epileptologischen Themen. Die Erfahrung mit den ersten zehn Jahrgängen hat dies eindrucksvoll bestätigt, wie ich aus Rückmeldungen nicht nur aus der Schweiz selbst, sondern auch aus dem Ausland weiss.

Hier geht mein Dank zunächst an die vielen AutorInnen der letzten zehn Jahre. Ich weiss wie mühsam es ist, neben den klinischen und sonstigen Verpflichtungen des Alltags noch die Zeit und Musse zum Schreiben von Artikeln zu finden, erst recht, wenn es sich um ein nicht Medline- bzw. Pubmed-gelistetes und nicht mit hohen Impact-Faktoren versehenes Organ handelt. Dass solche Artikel dennoch Sinn machen, wird auch dadurch deutlich, dass wir regelmässig Beiträge ausländischer KollegInnen oder KoautorInnen veröffentlichen.

Ich danke auch den MitgliederInnen in der Redaktionskommission, die im periodischen Wechsel die Verpflichtung für eine Heftgestaltung mit Gewinnung der entsprechenden Mitarbeiter übernehmen. Ein ganz besonderer Dank geht an Frau Margret Becker, die in der SLgE-Geschäftsstelle mit grosser Sorgfalt und Zuverlässigkeit die redaktionelle Ansprechpartnerin ist. Dem einen oder anderen Leser ist vielleicht überhaupt nicht bewusst, dass die SLgE die „Epileptologie" ohne professionellen Verlag selbst herausbringt (für die professionelle Gestaltung hier ein Dankeschön und Lob an Frau Birgit Depping).

Darüber hinaus hatte ich die Freude, anlässlich des 10. Europäischen Epilepsiekongresses in London im Herbst letzten Jahres für die SLgE von dem Präsidenten der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Prof. Solomon „Nico" Moshé) die auf S. 83 abgedruckte Anerkennungsurkunde für 50 Jahre Tätigkeit der SLgE für Menschen mit Epilepsie entgegennehmen zu dürfen. Wir betrachten diese als Ansporn für die nächsten Jahrzehnte.

Günter Krämer
Präsident der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie

Dr. med. Gabriele Wohlrab, Dr. med. Oliver Maier

“Orphan diseases” are rare, mainly genetically caused symptom patterns, which in Europe affect less than 5 per 100.000 inhabitants. According to estimates of the European Commission there are more than 450.000 people in Switzerland and Austria and more than 4.8 million people in Germany living with a rare disease of this type [1]. Rare diseases are often life-threatening or chronically restricting diseases, which frequently have considerable negative effects on the quality of life of those affected and their families. Some of these “orphan diseases” are combined with types of epilepsy which are difficult to treat. This edition of “Epileptology” takes as its main subject diagnostic and therapeutic aspects of individual rare diseases, which occasionally also require treatment pathways, which extend beyond conventional anticonvulsive drug treatment, although also present ethical considerations on these complexes of themes.

We have primarily allocated a large space to symptoms, which already manifest themselves in childhood, and which in the controlling of the treatment and accompanying of the patients and their families represent a great challenge. Johannes Lemke provides an overview of encephalopathy of genetic origin. The most diverse aspects of the symptoms of “tuberous sclerosis complex (TSC)” and “Dravet syndrome” are dealt with. The main focus areas with TSC are problems and new aspects in the treatment of epilepsy in children (Gabriele Wohlrab) and adults (Thomas Dorn) with TSC as well as the significance of the MRI findings with regard to epilepsy surgery treatment with this patient group (Hans Holthausen). Dravet syndrome is presented in its different facets with regard to epilepsy progress, the therapeutic challenge and development aspects by Reinhard Keimer and Gerhard Kluger. The “other side” – i.e. the essential aspects from the perspective of an affected parent, is presented by Ms Caroline Ubieto, an article which is certainly of particular importance for all doctors, who are treating patients with this symptom pattern.

Barbara Plecko turns the focus to the diagnostic and therapeutic aspects with epilepsy in the context of metabolic encephalopathy.

Until a few years ago the clinical description of epileptic spasms was confined to “infantile spasms” – the spasms in infancy in the context of West syndrome. However, the age range has expanded markedly – Monika Eisermann explores in detail the clinical aspects of this form of seizure in her article about late-onset epileptic spasms.

Oswald Hasselmann in his article describes comprehensively and independent of individual symptoms the ethical aspects in the treatment and the overall care of patients with “orphan diseases”. “Orphan diseases” are rare symptom patterns, which only affect a minority of the patients in our care. However, we hope to be able to provide an overview about diagnostic and therapeutic aspects, which will support you in the usually life-long accompaniment and treatment of these patients.

Gabriele Wohlrab *Oliver Maier*

Reference

1. *Voigtländer T. „Orphan diseases“. Warum seltene Erkrankungen ein Netzwerk brauchen. Monatsschrift Kinderheilkunde 2012; 9: 863-875*

Dr. med. Gabriele Wohlrab, Dr. med. Oliver Maier

„Orphan diseases“ sind seltene, meist genetisch bedingte Krankheitsbilder, die in Europa weniger als 5 pro 100 000 Einwohner betreffen. Laut Schätzungen der europäischen Kommission leben in der Schweiz und in Österreich mehr als 450 000 und in Deutschland mehr als 4,8 Mio. Menschen mit einer solchen seltenen Krankheit [1]. Seltene Krankheiten sind oft lebensbedrohliche oder chronisch einschränkende Erkrankungen, die häufig erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen und ihre Familien haben. Einige dieser „orphan diseases“ sind mit therapieschwierigen Epilepsien verbunden. Thema dieser Ausgabe “Epileptologie“ sind vor allem diagnostische und therapeutische Aspekte einzelner seltener Erkrankungen, die gelegentlich auch Behandlungswege erfordern, die über die konventionelle medikamentöse antikonvulsive Therapie hinausgehen, aber auch ethische Überlegungen zu diesen Themenkomplexen.

Wir haben vor allem Krankheitsbildern breiten Raum eingeräumt, die sich bereits im Kindesalter manifestieren, und die in der Therapiesteuerung und der Begleitung der Patienten und ihrer Familie eine grosse Herausforderung darstellen. Johannes Lemke gibt einen Überblick über genetisch bedingte Enzephalopathien. Es werden verschiedenste Aspekte der Krankheitsbilder „Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC)“ und „Dravet-Syndrom“ behandelt. Schwerpunkte bei TSC bilden Probleme und neue Aspekte in der Epilepsietherapie bei Kindern (Gabriele Wohlrab) und Erwachsenen (Thomas Dorn) mit TSC sowie die Bedeutung der MRI-Befunde im Hinblick auf eine epilepsiechirurgische Therapie bei dieser Patientengruppe (Hans Holthausen). Das Dravet-Syndrom wird in seinen verschiedenen Facetten bezüglich des Epilepsieverlaufes, der therapeutischen Herausforderung und der Entwicklungsaspekte von Reinhard Keimel und Gerhard Kluger dargestellt. Die „andere Seite“ – also die wesentlichen Aspekte aus der Sicht eines betroffenen Elternteils, stellt Caroline Ubieto vor, ein Beitrag, der sicher für alle Ärzte, die Patienten mit diesem Krankheitsbild behandeln, von besonderer Bedeutung ist.

Barbara Plecko richtet den Fokus auf die diagnostischen und therapeutischen Aspekte bei Epilepsien im Rahmen metabolischer Enzephalopathien.

Bis vor wenigen Jahren hat sich die klinische Beschreibung epileptischer Spasmen auf die „infantile spasms“ – die Spasmen im Säuglingsalter im Rahmen eines West-Syndroms beschränkt. Das Altersspektrum hat sich jedoch deutlich erweitert – auf die klinischen Aspekte dieser Anfallsform geht Monika Eisermann in ihrem Artikel über die spät beginnenden epileptischen Spasmen ausführlich ein.

Übergreifend und unabhängig von einzelnen Krankheitsbildern beschreibt Oswald Hasselmann in seinem Beitrag die ethischen Aspekte in der Therapie und der Gesamtbetreuung von Patienten mit „orphan diseases“. „Orphan diseases“ sind seltene Krankheitsbilder, die nur eine Minderzahl der von uns betreuten Patienten betreffen. Wir hoffen jedoch, einen Überblick über diagnostische und therapeutische Aspekte geben zu können, die Sie in der meist lebenslangen Begleitung und Therapie dieser Patienten unterstützt.

Gabriele Wohlrab *Oliver Maier*

Referenz

1. *Voigtländer T. „Orphan diseases“. Warum seltene Erkrankungen ein Netzwerk brauchen. Monatsschrift Kinderheilkunde 2012; 9: 863-875*

Dr méd Gabriele Wohlrab, Dr méd Oliver Maier

Les maladies orphelines (« orphan diseases ») sont des pathologies rares, généralement d'origine génétique, dont on compte moins de 5 cas pour 100 000 habitants en Europe. Selon des estimations de la Commission Européenne, plus de 450 000 personnes en Suisse et en Autriche, et plus de 4,8 millions en Allemagne, vivent avec une maladie rare de ce type [1]. Il s'agit souvent de maladies potentiellement mortelles ou chroniques invalidantes qui ont dans bien des cas un impact négatif considérable sur la qualité de vie des patients et de leurs familles. Certaines de ces maladies orphelines sont associées à des épilepsies difficiles à traiter. Ce numéro d'« Epileptologie » traite en premier lieu des aspects diagnostiques et thérapeutiques de certaines maladies rares, dont le traitement exige parfois un abord qui dépasse la médication anticonvulsivante conventionnelle, mais évoque aussi des réflexions éthiques sur ces thématiques.

Nous avons accordé notamment une grande place à des tableaux cliniques qui se manifestent dès l'enfance et posent un grand défi au niveau de la conduite du traitement et de l'accompagnement des patients et de leurs familles. Johannes Lemke donne un aperçu des encéphalopathies d'étiologie génétique. Le complexe de la sclérose tubéreuse (CST) et le syndrome de Dravet sont traités ici sous leurs divers aspects. Les pages consacrées au CST mettent l'accent sur les problèmes et les nouveaux aspects du traitement de l'épilepsie chez l'enfant (Gabriele Wohlrab) et l'adulte (Thomas Dorn) atteints de ce complexe et sur l'importance des résultats IRM dans la perspective d'un traitement chirurgical de l'épilepsie dans ce groupe de patients (Hans Holthausen). Reinhard Keimer et Gerhard Kluger nous présentent les différentes facettes du syndrome de Dravet sous les aspects de l'évolution épileptique, du défi thérapeutique et des effets sur le développement. Mme Caroline Ubieto présente le « point de vue d'en face », à savoir les aspects essentiels tels qu'ils sont vus par un parent concerné, un article sans nul doute très important pour tous les médecins traitant des patients atteints de cette pathologie.

L'article de Barbara Plecko se concentre sur les aspects diagnostiques et thérapeutiques des épilepsies associées aux encéphalopathies métaboliques.

Il y a encore quelques années, la description clinique des convulsions épileptiques se limitait aux « infantile spasms », c'est-à-dire aux spasmes du nourrisson dans le cadre du syndrome de West. Depuis lors, l'éventail des âges s'est toutefois nettement élargi, et c'est cette forme de crise dont Monika Eisermann décrit en détail les aspects cliniques dans son article consacré aux convulsions épileptiques à début tardif.

Oswald Hasselmann décrit les aspects éthiques du traitement et de la prise en charge globale de patients atteints de maladies orphelines dans un article de portée générale indépendant des différents tableaux cliniques. Les maladies orphelines sont des pathologies rares qui ne touchent qu'une minorité des patients que nous voyons. Nous espérons néanmoins vous donner ici une vue d'ensemble de leurs aspects diagnostiques et thérapeutiques qui vous aidera dans l'accompagnement et le traitement – le plus souvent à vie – de ces patients.

Gabriele Wohlrab *Oliver Maier*

Référence

1. *Voigtländer T. „Orphan diseases". Warum seltene Erkrankungen ein Netzwerk brauchen. Monatsschrift Kinderheilkunde 2012; 9: 863-875*

Genetik der infantilen epileptischen Enzephalopathien

Johannes R. Lemke[1] und Sarah E. Bürki[2]
Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital Bern
[1] Abteilung für Humangenetik
[2] Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklung und Rehabilitation

Zusammenfassung

Epileptische Enzephalopathien stellen ein heterogenes Krankheitsspektrum dar, das sich durch das Auftreten neurologischer bzw. kognitiver Symptome in Verbindung mit epileptischer Aktivität auszeichnet. Die Diagnose des individuellen Syndroms ist wichtig für die Behandlung und Prognose. Durch den Wissenszuwachs der letzten Jahre sowie moderne Analysetechniken haben sich die Möglichkeiten zur Identifikation zugrundeliegender genetischer Defekte deutlich erhöht. Zudem zeigte sich eine klinische und genetische Überlappung der einzelnen Entitäten.

Epileptologie 2013; 30: 5 – 13

Schlüsselwörter: Epileptische Enzephalopathien, Ohtahara-Syndrom, West-Syndrom, Dravet-Syndrom, Genetik

Génétique des encéphalopathies épileptiques infantiles

Les encéphalopathies épileptiques sont un spectre de maladies hétérogènes, qui se manifestent par une activité épileptique en lien avec une détérioration neurologique respectivement cognitive. Le diagnostic du syndrome lui-même est important pour la thérapie et le pronostic. Grâce à l'accroissement des connaissances de ces dernières années et aux techniques d'analyse modernes, les possibilités d'identifier les défauts génétiques sous-jacents ont augmenté de manière significative. En outre, un chevauchement des entités cliniques et génétiques fut démontrés.

Mots clés : Encéphalopathies épileptiques, syndrome de Ohtahara, syndrome de West, syndrome de Dravet, génétique

Genetics of Infantile Epileptic Encephalopathies

Epileptic encephalopathies comprise a heterogeneous spectrum of disorders characterised by neurologic or cognitive symptoms in association with epileptic activity. The diagnosis of the individual syndrome is important for treatment and prognosis. The gain of knowledge of the last years as well as novel analysis techniques significantly increased the chances of identifying underlying genetic defects. This also revealed a clinical and genetical overlap of separate entities.

Key words: Epileptic encephalopathies, Ohtahara syndrome, West syndrome, Dravet syndrome, genetics

Einleitung

Die Epileptischen Enzephalopathien (EE) bezeichnen ein Konzept, für welches gemäss der neuen Nomenklatur der International League Against Epilepsy (ILAE) die epileptische Aktivität vermutlich selbst zur Ausprägung einer schweren kognitiven Beeinträchtigung und zu Verhaltensstörungen führt. Und dies noch über das Mass hinaus, welches aufgrund einer zugrundeliegenden Pathologie (etwa aufgrund kortikaler Malformationen) zu erwarten wäre. „The epileptic activity itself may contribute to severe cognitive and behavioral impairments above and beyond what might be expected from the underlying pathology alone" [1]. Die neuropsychologische Symptomatik ist typischerweise progredient.

Die ILAE empfiehlt, Epilepsiesyndrome generell nach Erkrankungsalter einzuteilen, und unterscheidet im frühen Kindesalter zwischen folgenden klinischen Entitäten:

neonatal
- Benign familial neonatal epilepsy (BFNE)
- Early myoclonic encephalopathy (EME)
- Ohtahara syndrome

infantil
- Epilepsy of infancy with migrating focal seizures
- West syndrome

- Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)
- Benign infantile epilepsy
- Benign familial infantile epilepsy
- Dravet syndrome
- Myoclonic encephalopathy in nonprogressive disorders

Bei neonatalen Epilepsiesyndromen manifestiert sich die Erkrankung bis zum Alter von 44 Gestationswochen (entspricht somit einem korrigierten Alter von 4 Wochen), bei infantilen im ersten Lebensjahr.

Die von der ILAE aufgeführten phänotypischen Merkmale einer Epileptischen Enzephalopathie lassen klinisch und insbesondere auch hinsichtlich des Zeitpunkts der Erstmanifestation einen gewissen Spielraum für Entitäten zu, welche diese Kriterien erfüllen. In der vorliegenden Übersichtsarbeit möchten wir uns auf jenes Spektrum an EE beschränken, welches durch ein Manifestationsalter im ersten Lebensjahr sowie die Abwesenheit von nachweisbaren metabolischen Störungen und strukturellen bzw. läsionellen Hirnanomalien gekennzeichnet ist:

- Ohtahara syndrome
- Early myoclonic encephalopathy (EME)
- Epilepsy of infancy with migrating focal seizures
- West syndrome
- Dravet syndrome / severe myoclonic epilepsy of infancy

In der OMIM-Datenbank (Online Mendelian Inheritance in Man, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) werden diese frühkindlichen Epileptischen Enzephalopathien in Abhängigkeit vom ursächlichen genetischen Defekt in derzeit 15 Gruppen unterteilt (Stand Februar 2013), wobei diese Anzahl mit der Identifizierung neuer Gene kontinuierlich wächst (**Tabelle 1**). Einige Entitäten wurden dabei bislang nur in extremen Einzelfällen beschrieben, andere belegen eine genetische Überlappung verschiedener Phänotypen bzw. ihren Übergang ineinander.

Der Begriff „early infantile epileptic encephalopathy“ (EIEE) wurde ursprünglich von Ohtahara et al. 1976 etabliert und bezog sich auf ein frühkindliches Epilepsiesyndrom mit typischem EEG-Befund und Entwicklungsproblematik [2].

Aufgrund allelischer Phänotypen führen jedoch nicht alle angeführten Mutationen zu einer EIEE (beispielsweise ist ein kleiner Anteil der SCN1A-Mutationen für GEFS+, familiäre hemiplegische Migräne, etc. und nicht für das Dravet-Syndrom ursächlich, während ein Grossteil der KCNQ2- und SCN2A-Mutationen „benigne“ Epilepsieformen verursacht).

Ohtahara-Syndrom

Klinik: Dieses epileptische Syndrom wurde in der Erstbeschreibung von 1976 auch als frühinfantile epileptische Enzephalopathie (EIEE) bezeichnet [2]. Es betrifft Neugeborene im Alter von den ersten Lebenstagen bis 3 Monaten und manifestiert sich mit häufigen tonischen Spasmen, aber auch anderen motorisch fokalen Anfällen [3]. Das EEG zeigt ein charakteristisches Suppression-Burst-Muster (**Abbildung 1**). Der Verlauf ist schwer, mit erheblicher psychomotorischer Retardierung und therapieresistenten Anfällen. Der Begriff EIEE wird heute oft für ein breiteres Spektrum verwendet und beinhaltet nicht nur das Ohtahara-Syndrom, sondern auch weitere ähnliche bzw. überlappende Phänotypen [4].

Etwa 75 % der EIEE- oder Othahara-Patienten entwickeln im Verlauf ein West-Syndrom [5, 6]. Mit bildgebenden Verfahren werden bei einem grossen Teil der Patienten grobe strukturelle Anomalien des Gehirns gefunden, wie zum Beispiel Hemimegalenzephalie, Agenesie des Corpus callosum, Porenzephalie, etc. [7].

Genetik: Systematische Analysen zum Mutationsspektrum von Ohtahara-Patienten liegen kaum vor. Die bislang bekannten genetischen Ursachen dieses Syndroms sind vielfältig und begründen sich zumeist auf nur wenige Fallbeschreibungen (**Tabelle 2**).

Neugeborenen- oder frühe Myoklonus-Enzephalopathie (Synonym EME)

Klinik: Zusammen mit der EIEE wird die Neugeborenen- oder frühe Myoklonus-Enzephalopathie (EME) in die Gruppe der Epileptischen Enzephalopathien mit Suppression-Burst-EEG eingeteilt. Die EME wurde erstmals 1978 durch Aicardi-Goutières [8], 2 Jahre nach dem Othahara-Syndrom, beschrieben. Die Anfälle beginnen ebenfalls sehr früh, innerhalb der ersten 3 Lebensmonate, zum Teil schon wenige Stunden nach Geburt. Typischerweise handelt es sich um fokale Myoklonien der Extremitäten oder aber auch des Gesichts/der Augenlider ohne EEG-Korrelat. Sie werden oft als sogenannt erratisch oder fragmentiert beschrieben. Daneben haben über 80 % der Kinder auch fokale Anfälle, die sehr subtil sein können und sich beispielsweise nur durch kurze Augendeviationen, diskrete autonome Zeichen (Flush des Gesichts) oder Apnoen manifestieren. Das Suppression-Burst-Muster im EEG kann sich erst nach Anfallsbeginn manifestieren und ist im Unterschied zum Othahara-Syndrom nicht kontinuierlich und im Schlaf akzentuiert. Im Alter von 3-5 Monaten kann sich das elektroenzephalographische Bild bei bis 50 % der Patienten in eine atypische Hypsarrhythmie ändern [9]. Bis zur Hälfte der Kinder versterben vor dem 2. Lebensjahr. Die anderen zeigen eine schwere globale Entwicklungsstörung und bleiben zum Teil in einem vegetativen Zustand [10]. Wie bei der EIEE ist die Patho-

Tabelle 1: Derzeit bekannte EIEE-Phänotypen gemäss OMIM mit ihren jeweils ursächlichen Genen sowie die Anzahl der für diese Gene derzeit beschriebenen Mutationen laut Human Gene Mutation Database (http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php)

OMIM-Entität	Gen	Anzahl beschriebener Mutationen in HGMD (Stand Februar 2013)	Allelische Phänotypen (durch Mutationen im selben Gen verursacht)
EIEE1	ARX	59	Hydranencephaly with abnormal genitalia, X-linked lissencephaly 2, X-linked mental retardation 29, Partington syndrome, Proud syndrome
EIEE2	CDKL5	133	Rett syndrome-like, Angelman syndrome-like
EIEE3	SLC25A22	2	
EIEE4	STXBP1	46	
EIEE5	SPTAN1	8	
EIEE6	SCN1A	876	Dravet syndrome, Generalized epilepsy with febrile seizures plus type 2, Familial febrile seizures 3A, Familial hemiplegic migraine 3
EIEE7	KCNQ2	88	Benign neonatal seizures 1, Myokymia
EIEE8	ARHGEF9	6	
EIEE9	PCDH19	82	
EIEE10	PNKP	4	
EIEE11	SCN2A	36	Benign familial infantile seizures 3
EIEE12	PLCB1	4	
EIEE13	SCN8A	3	Cognitive impairment with or without cerebellar ataxia
EIEE14	KCNT1	?	Nocturnal frontal lobe epilepsy 3
EIEE15	ST3GAL3	?	Autosomal recessive mental retardation 12

genese der EME sehr variabel und sowohl strukturelle, metabolische und auch genetische Veränderungen können eine Rolle spielen. Meist scheint es sich jedoch um einen diffusen Prozess zu handeln, der vor allem den Hirnstamm und die weisse Substanz involviert. Dies führt möglicherweise zu einer Deafferenzierung und Hyperexzitabilität des Cortex, was wiederum am ehesten suggestiv für eine zugrunde liegende metabolische oder degenerative Erkrankung ist [11]. Dazu passend wird als häufige Ätiologie eine nicht ketotische Hyperglycinämie, aber auch andere metabolische Störungen wie Proprionacidurie oder Molybdän-Cofaktor-Mangel beschrieben [7].

Genetik: Die genetischen Ursachen der EME sind unklar. In der Literatur findet sich ein Einzelfallbericht eines EME-Patienten mit einer de *novo* reziproken chromosomalen Translokation und konsekutiver Dysruption des ERBB4-Gens, welches möglicherweise eine Rolle bei der Neuromigration spielt [12].

Säuglingsepilepsie mit wandernden Teilanfällen (Synonym MMPEI – Malignant Migrating Partial Epilepsy in Infancy)

Klinik: Seit der Erstbeschreibung des Syndroms durch Coppola et al. 1995 [13] wurden etwa 50 Patienten publiziert [14]. 2001 wurde die MMPEI erstmals in der ILAE erwähnt [15]. Der natürliche klinische Verlauf zeigt typischerweise 3 Phasen:

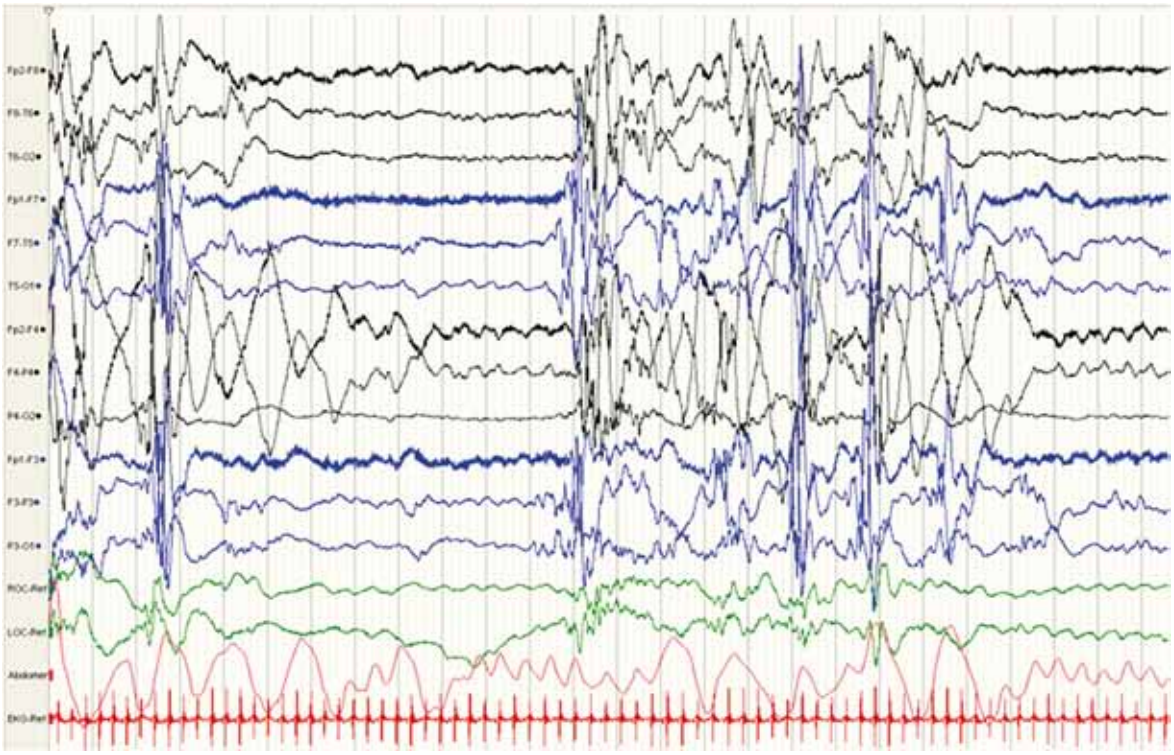

Abbildung 1: EEG mit typischem Suppression-Burst-Muster, das sowohl beim Ohtahara- als auch der Neugeborenen- oder frühen Myoklonus-Enzephalopathie vorkommt. Frequenzspektrum 30 mm/s, Sensitivität 100 µV/cm, Tiefpass 70 Hz, Hochpass 0,5 Hz (12-monatiger Junge mit bislang unbeschriebener chromosomaler Mikrodeletion).

Tabelle 2: Ohtahara-Syndrom

Mutation	**Phänotyp**
ARX	Männliche Ohtahara-Patienten mit zusätzlichen Befunden wie Genitalanomalien, Corpus callosum-Agenesie, Lissencephalie [16], progressiver Mikrozephalie [17] und/oder choreatischer Dystonie [18].
STXBP1	Keine signifikanten Fehlbildungen und/oder Dysmorphien, häufig frühzeitige Bewegungsstörung, oft deutliche Besserung der Anfallssituation in den ersten Lebensjahren, Mutationsnachweis bei 2 von 6 (33 %) Ohtahara-Patienten bzw. 12 von 266 (4,5 %) EIEE-Patienten [19, 20].
KCNQ2	Keine signifikanten Fehlbildungen und/oder Dysmorphien, oft deutliche Besserung der Anfallssituation in den ersten Lebensjahren. Mutationsnachweis bei 8 von 80 (10 %) EIEE-Patienten [21]. Die Mehrheit der KCNQ2-Mutationsträger entwickelt jedoch BFNE und keine Epileptische Enzephalopathie.
Copy number variations	variabler Phänotyp, zumeist individuelle Mikrodeletion

1. **Phase:** Während der ersten 3 Lebensmonate treten vereinzelte, vor allem fokale Anfälle mit schneller sekundärer Generalisierung auf, häufig begleitet von autonomen Symptomen (Apnoe, Flush, Zyanose). Die Dauer dieser Phase beträgt wenige Wochen bis Monate. Im EEG finden sich interiktal zunehmend Allgemeinveränderungen mit diffusen Verlangsamungsherden, die von einer Hemisphäre zur anderen wandern.
2. **Phase („Sturmphase“)**: Im Alter von durchschnittlich 1-12 Monaten kommt es zu fokalen polymorphen Anfällen, etwa 5-30x täglich, meist mit einer recht uniformen Anfallssemiologie einhergehend: Wendung des Kopfes und der Augen zur Seite, Blinzeln, klonische oder tonische Zuckungen einer oder mehrerer Extremitäten, Apnoe und Kaubewegungen mit teilweise sekundärer Generalisierung. Anfallsdauer 1-4 Min., zum Teil subklinische Anfälle. Während dieser Periode sind fokale EEG- Entladungen, die von einer Hemisphäre zur anderen wandern, und gleichzeitig topisch entsprechende Anfallsmuster sowie häufige Status epileptici typisch.
3. **Phase:** Bei älteren Kindern im Alter von 1-5 Jahren wird die Amplitude der iktalen Entladungen im EEG grösser. Häufig sind frontale Areale betroffen [22].

Die Prognose ist schlecht, sogar wenn es gelingt, die Dauer der Status epileptici möglichst kurz und/oder die Intervalle zwischen den epileptogen aktiven Phasen in der Zeit der „Sturmphase“ der Erkrankung möglichst lang zu halten. Die Kinder entwickeln eine sekundäre Mikrozephalie und zeigen eine schwere psychomotorische Entwicklungsverzögerung.

Genetik: Die Ätiologie der MMPEI ist nach wie vor unbekannt. Mutationen in *KCNQ2, KCNQ3, SCN1A, SCN2A* und *CLCN2* konnten als Ursache weitgehend ausgeschlossen werden [23].

West-Syndrom

Klinik: Das West-Syndrom manifestiert sich im Alter von 3-12 Monaten und ist charakterisiert durch Hypsarrhythmien im EEG sowie tonische Spasmen in Clustern, welche aufgrund ihrer Semiologie im deutschsprachigen Raum auch oft als Blitz-Nick-Salaam (BNS)-Anfälle bezeichnet wurden. Die psychomotorische Entwicklung stagniert oder ist regredient. Jun-

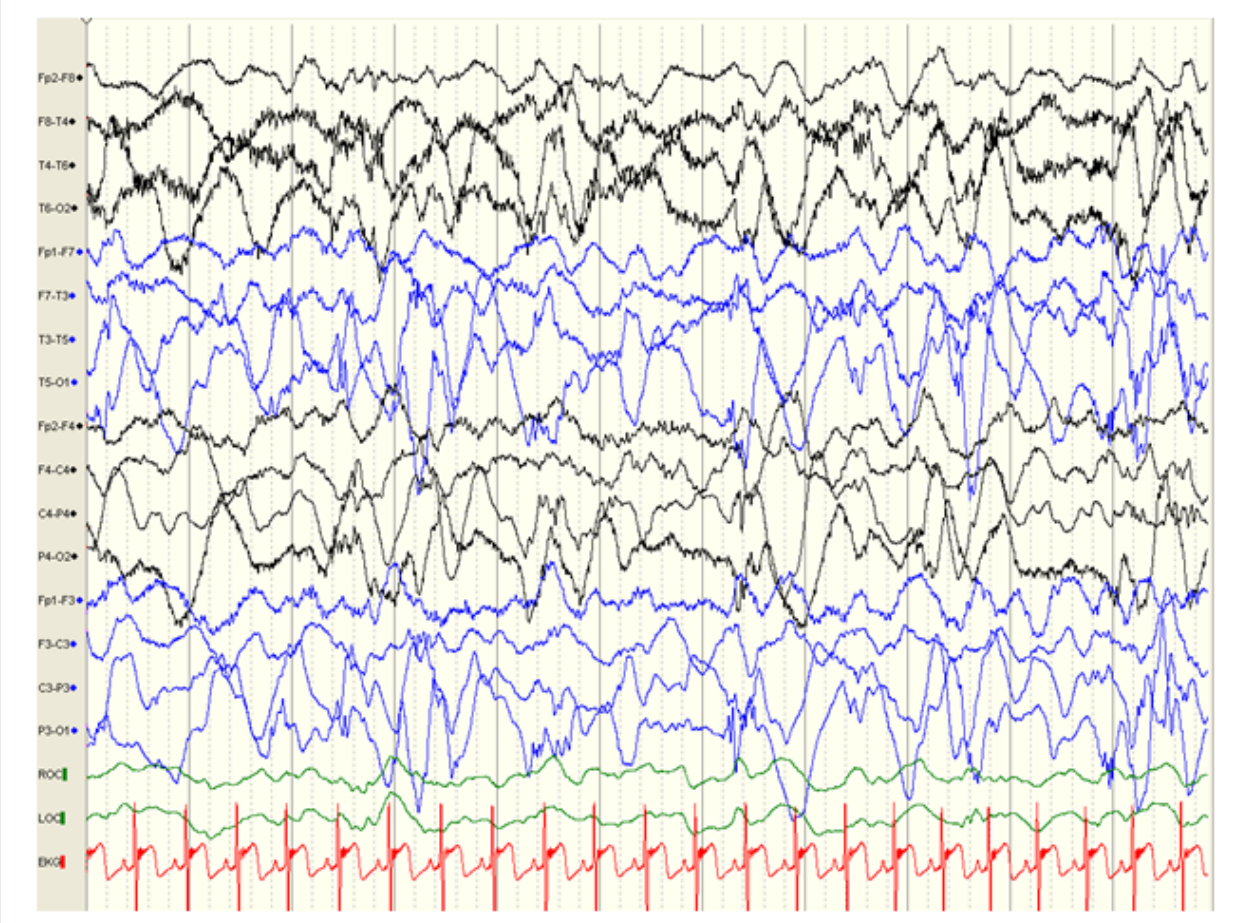

Abbildung 2: EEG mit typischer Hypsarrythmie mit asynchronen, hochamplitudigen langsamen Wellen und multifokalen und generalisierten Spikes, die bezüglich Dauer und Lokalisation variieren. Frequenzspektrum 30 mm/s, Sensitivität 100 µV/cm, Tiefpass 70 Hz, Hochpass 0,5 Hz (6-monatiges Mädchen mit kryptogener BNS-Epilepsie).

Tabelle 3: West-Syndrom

Mutation	Phänotyp
ARX	siehe Ohtahara-Syndrom
STXBP1	Keine signifikanten Fehlbildungen und/oder Dysmorphien, Mutationsnachweis bei 1 von 65 (2 %) West-Patienten [20], 4 von 6 (67 %) STXBP1-Mutationsträgern entwickelten ein West-Syndrom [19].
Copy number variations	Variabler Phänotyp, zumeist individuelle Mikrodeletion

gen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen. Die Inzidenz beträgt etwa 3-5 auf 10'000 Neugeborene [24]. Die Hypsarrhythmie ist definiert als generalisierte asynchrone hochamplitudige Aktivität von Spikes und langsamen Delta-Theta-Wellen, ohne dass sich eine physiologische Hintergrundaktivität abgrenzen liesse (**Abbildung 2**).

Genetik: Das West-Syndrom kann sehr vielfältige Ursachen haben. Es können sich anatomische Läsionen wie etwa bei einer Tuberösen Sklerose finden. Gelegentlich liegen seltene angeborene Stoffwechselerkrankungen vor. Mindestens 1/3 der Fälle von BNS-Epilepsie sind kryptogen, ohne eine nachweisbare Ätiologie [25] (**Tabelle 3**).

Mutationen in zahlreichen weiteren Genen wurden in Einzelfällen bei Patienten mit typischem oder atypischem West-Syndrom nachgewiesen. Hierzu gehören u.a. *CDKL5, SLC25A22, SPTAN1, PLCB1, ST3GAL3* [26 - 28]. Systematische Untersuchungen zu Prävalenzen liegen zu diesen Genen jedoch bislang nicht vor.

Dravet-Syndrom (Synonym SMEI – Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy)

Klinik: Das Dravet-Syndrom bzw. die schwere myoklonische Epilepsie des Säuglings- und Kindesalters (SMEI) wurde 1978 von Charlotte Dravet als eine epileptische Enzephalopathie erstbeschrieben [29]. Es beginnt mit Anfällen im Alter von 3-12 Monaten bei vorgängig gesunden, altersentsprechend entwickelten Kindern. Meistens präsentieren sie sich zu Beginn mit einem febrilen Status epilepticus und/oder hemiklonischen Anfällen mit und ohne Fieber. Im Alter von 1-4 Jahren kommen vor allem fokal dyskognitive Anfälle, kurze (<10 Sek.) atypische Absenzen, zum Teil in Clustern, und bei einem Teil der Kinder myoklonische Anfälle hinzu. Trigger sind klassischerweise Fieber, Müdigkeit und Fotostimulation bei fotosensiblen Patienten. Das EEG ist zu Beginn häufig normal und ab etwa dem 2. Lebensjahr oft pathologisch mit einer generalisierten Verlangsamung und multifokalen epileptiformen Veränderungen. Eine fokussierte antiepileptische Therapie sollte sobald als möglich initiiert und Medikamente, die Anfälle auslösen (etwa Carbamazepin, Oxcarbamzepin, Lamotrigin, Phenytoin) unter allen Umständen vermieden werden. Neuroradiologisch lassen sich, wenn überhaupt, nur unspezifische Auffälligkeiten (zum Beispiel Atrophie) und bei etwa 30 % der Kinder eine Hippokampussklerose nachweisen. Ab dem 2. Lebensjahr zeigen sich in der Regel motorische und kognitive Defizite sowie Verhaltensauffälligkeiten. Die Kinder haben oft einen späten Gehbeginn (durchschnittlich mit 17 Monaten) und eine Ataxie. Tendenziell treten ab ca. dem 9. Jahr zunehmend Gehschwierigkeiten (sog. "crouch pattern") auf [30].

Die Wahl einer adäquaten bzw. spezifischen antiepileptischen Therapie hat einen grossen Einfluss auf das individuelle Outcome eines Dravet-Patienten [31].

Genetik: Die genetische Ursache des Dravet-Syndroms liegt in etwa 75 % der Fälle in Mutationen der Natriumkanaluntereinheit *SCN1A* [32]. Bei Patienten mit Dravet-ähnlichen Phänotypen finden sich gelegentlich Mutationen in anderen Genen, wie etwa *PCDH19* (bei Mädchen) oder seltener *SCN1B, SCN2A, GABRG2*. Mutationen in *SCN9A* werden als modifizierende Faktoren des Dravet-Syndroms gewertet und wurden in mehreren Fällen zusätzlich zu einer *SCN1A*-Mutation nachgewiesen [33].

Bei Patienten mit typischem Dravet-Syndrom ohne nachweisbare *SCN1A*-Mutation kann es sich lohnen, den Originalbefund zu hinterfragen, da neueste Sequenziertechniken wiederholt Falsch-Negative in der klassischen Routinediagnostik aufdeckten [34]. Zumeist waren diese auf ältere bzw. weniger sensitive Analysemethoden in der primären Abklärung zurückzuführen, aber selten auch auf methodische Artefakte der Sanger-Sequenzierung.

Diskussion

Kommentar zur Klassifizierung

Die rein klinisch-epileptologische Klassifizierung der EE gemäss ILAE [1] stellt eine pragmatische Einteilung dieses sehr heterogenen Krankheitsspektrums dar. Sie klammert jedoch die eigentlichen Ursachen der jeweiligen Symptomatik komplett aus. Eine Unterscheidung zwischen symptomatischen Epilepsien aufgrund von Ionenkanaldefekten oder aufgrund von (fein)strukturellen Anomalien findet nicht statt, obwohl dies in Bezug auf die Beurteilung der Prognose und möglicherweise sogar die Wahl der anti-epileptischen Therapie von grosser Bedeutung wäre. So kann sich beispielsweise das Anfallsgeschehen im Rahmen eines Ohtahara-Syndroms infolge *STXBP1*- oder *KCNQ2*-Mutation im Verlauf der frühen Kindheit durchaus bessern bzw. gelegentlich sogar spontan selbstlimitierend sein [12, 13], während bei einem Suppression-Burst-EEG aufgrund Gyrierungsstörung bei zum Beispiel ARX-Mutation oft auch langfristig eine therapierefraktäre Epilepsie zu erwarten ist. Auch lässt sich der individuelle Verlauf der Erkrankung, wie etwa das Risiko eines Übergangs von Ohtahara- in ein West-Syndrom nur sehr grob empirisch beurteilen.

Andererseits orientiert sich die rein genetische Klassifizierung, wie etwa nach OMIM, überhaupt nicht an epileptologischen Charakteristika. Sie erlaubt jedoch Rückschlüsse über das klinische Spektrum des jeweiligen Phänotyps. Die klinischen Konsequenzen einer EIEE4 aufgrund *STXBP1*-Mutation beinhalten beispielsweise u.a. Ohtahara-Syndrom, West-Syndrom, schwere Epilepsie ohne spezifische EEG-Charakteristika, aber auch nicht-syndromale geistige Behinderung ohne epileptische Anfälle [12, 35].

Eine Klassifizierung der Epileptischen Enzephalopathien unter, wenn möglich, primär genetischen und sekundär phänotypischen Kriterien erscheint sinnvoll. Somit würde der Krankheitsbeginn genauso wie die Ausprägung bzw. der Schweregrad der jeweiligen Enzephalopathie in den Hintergrund rücken, während die für Prognose und Therapie wichtige Ätiologie der Erkrankung stärker hervorgehoben würde. Ebenso würden sich die Überlappung bzw. der Übergang von verschiedenen Epilepsieformen bei jedoch gleichartigem genetischen Defekt besser widerspiegeln. Die Einteilung nach neonatal, frühkindlich oder später beginnenden Enzephalopathien wäre, wie bereits von der ILAE diskutiert, weniger bedeutsam als die Unterscheidung zwischen strukturell (oder läsionell) bedingten, metabolischen und genetischen Epileptischen Enzephalopathien.

Empfehlungen zur Diagnostik

Heterogenität und gleichzeitig ausgeprägte phänotypische Variabilität können die gezielte genetische Diagnostik Epileptischer Enzephalopathien deutlich erschweren. Deprez et al., 2009, entwickelten einen diagnostischen Algorithmus, welcher als Entscheidungshilfe bei der genetischen Abklärung von Epilepsiesyndromen des ersten Lebensjahrs dienen kann [36]. Er deckt jedoch nur die häufigsten Diagnosen ab und setzt beim Patienten das Bestehen gewisser syndromspezifischer Charakteristika (Anfallssemiologie, EEG-Veränderungen, Therapie-Response, etc.) voraus.

Besteht aufgrund eines markanten Phänotyps eine klare genetische Verdachtsdiagnose (beispielsweise Dravet-Syndrom), ist die Abklärung des jeweiligen Gens (in diesem Fall *SCN1A*) der wohl effizienteste Weg, die Diagnose genetisch zu sichern.

Etwa 8 % aller Patienten mit Epileptischer Enzephalopathie haben nachweisbare submikroskopische Chromosomenaberrationen [37], weswegen eine Microarray-Analyse (Array-CGH oder SNP-Chip) immer indiziert ist.

Mittels moderner Hochdurchsatzsequenzierung ist es möglich, den Fokus der Analyse nicht auf nur eines oder sehr wenige, sondern alle differenzialdiagnostisch bedeutsamen Gene bzw. sogar das ganze Exom oder auch Genom zu legen. Die Genom- bzw. Exomanalyse ist derzeit für Routine-diagnostische Fragestellungen aus vor allem zwei Gründen (noch) nicht geeignet: 1.) die Auswertung der generierten Daten ist extensiv und eine endgültige Beurteilung aller nachgewiesenen genetischen Varianten nicht ohne Weiteres möglich, 2.) die Abdeckung (Qualität) der Sequenz ist in vielen Bereichen des Erbguts ungenügend und erlaubt keine eindeutigen Aussagen zum Vorhandensein oder Ausschluss etwaiger Mutationen [38 - 40].

Die Methode des „targeted next generation sequencing“ bzw. Panel-Diagnostik stellt jedoch eine Möglichkeit dar, den diagnostischen Fokus ausschliesslich auf jene Gene zu legen, von welchen eine differenzialdiagnostische Bedeutung bekannt ist. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens unklarer Befunde bzw. von möglichen pathologischen Zufallsbefunden, die primär nicht im Zusammenhang mit der initialen Fragestellung zu stehen scheinen. Des weiteren zeigen die Gene innerhalb eines solchen Panels eine deutlich höhere Abdeckung und erlauben gegenüber der Exom- oder Genomanalyse einen sicheren Nachweis bzw. Ausschluss von Sequenzveränderungen [34]. Die Aufklärungsquote solcher Panel-Diagnostik hängt von der Anzahl der fokussierten Gene sowie der (bekannten) Heterogenität der jeweiligen Erkrankung ab.

Leider gibt es spezifisch für Epilepleptische Enzephalopathien derzeit noch keine genaueren Zahlen hinsichtlich der zu erwartenden Mutationsdetektionsrate nach Epilepsie-Panel-Diagnostik. Da hierdurch jedoch alle phänotypisch überlappenden Krankheitsbilder

parallel abgeklärt würden (Angelman-Syndrom, Rett-Syndrom, Pitt-Hopkins-Syndrom, Mowat-Wilson-Syndrom, GLUT1-Defizienz-Syndrom, u.v.a.m.), ist eine Quote zu erwarten, die vergleichbar zu anderen publizierten Panels bzw. Phänotypen ist. Die Mutationsdetektionsraten liegen dabei häufig im höheren zweistelligen Prozentbereich: Kardiomyopathie-Panel ca. 60 % [41], Epilepsie-Panel ca. 50 % [34], Retinopathie-Panel ca. 25 % [42]. Darüberhinaus zeichnet sich bereits ab, dass durch diese modernen Hochdurchsatz-Sequenziermethoden in den nächsten wenigen Jahren ein deutlicher Wissenszuwachs zu erwarten ist, der mehr Klarheit bezüglich der Ätiologie verschiedener Epileptischer Enzephalopathien und vieler anderer Erkrankungen bringen wird.

Referenzen

1. *Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010; 51: 676-685*
2. *Ohtahara S, Ishida T, Oka E et al. On the specific age dependent epileptic syndrome: the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. No to Hattatsu 1976; 8: 270-279*
3. *Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. Brain Dev 2002; 24: 13-23*
4. *Pavone P, Spalice A, Polizzi A et al. Ohtahara syndrome with emphasis on recent genetic discovery. Brain Dev 2012; 34: 459-468*
5. *Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. J Clin Neurophysiol 2003; 20: 398-407*
6. *Kato M, Saitoh S, Kamei A et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). Am J Hum Genet 2007; 81: 361-366*
7. *Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. Pediatr Neurol 2012; 47: 317-323*
8. *Aicardi J, Goutieres F. Neonatal myoclonic encephalopathy. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin 1978; 8: 99-101*
9. *Murakami N, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Early infantile epileptic syndromes with suppression-bursts: early myoclonic encephalopathy vs. Ohtahara syndrome. Jpn J Psychiatry Neurol 1993; 47: 197-200*
10. *Aicardi J, Othahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern. In: Roger J, Bureau M, Dravet CH et al. (eds): Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 3rd ed. London: John Libbey & Company Ltd., 2002: 33-44*
11. *Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. Epilepsy Res 2006; 70: S58-67*
12. *Backx L, Ceulemans B, Vermeesch JR et al. Early myoclonic encephalopathy caused by a disruption of the neuregulin-1 receptor ErbB4. Eur J Hum Genet 2009; 17: 378-382*
13. *Coppola G, Plouin P, Chiron C et al. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. Epilepsia 1995; 36: 1017-1024*
14. *Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. Epilepsia 2009; 50: 49-51*
15. *Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001; 42: 796-803*
16. *Uyanik G, Aigner L, Martin P et al. ARX mutations in X-linked lissencephaly with abnormal genitalia. Neurology 2003; 61: 232-235*
17. *Giordano L, Sartori S, Russo S et al. Familial Ohtahara syndrome due to a novel ARX gene mutation. Am J Med Genet 2010; 152A: 3133-3137*
18. *Guerrini R, Moro F, Kato M et al. Expansion of the first polyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. Neurology 2007; 69: 427-433*
19. *Deprez L, Weckhuysen S, Holmgren P et al. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. Neurology 2010; 75: 1159-1165*
20. *Weckhuysen S, Holmgren P, Hendrickx R et al. Reduction of seizure frequency after epilepsy surgery in a patient with STXBP1 encephalopathy and clinical description of six novel mutation carriers. Epilepsia 2013; doi: 10.1111/epi.12124*
21. *Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. Ann Neurol 2012; 71: 15-25*
22. *Dulac O. Issues in paediatric epilepsy. Acta Neurol Scand Suppl 2005; 182: 9-11*
23. *Coppola G, Veggiotti P, Del Giudice EM et al. Mutational scanning of potassium, sodium and chloride ion channels in malignant migrating partial seizures in infancy. Brain Dev 2006; 28: 76-79*
24. *Panayiotopoulos C. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood: West syndrome. In: Panayiotopoulos C (ed): A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment. London: Springer Verlag, 2007: 224-231*
25. *Nabbout R, Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. J Clin Neurophysiol 2003; 20: 393-397*
26. *Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB. Genetic and biologic classification of infantile spasms. Pediatr Neurol 2011; 45: 355-367*
27. *Kurian MA, Meyer E, Vassallo G et al. Phospholipase C beta 1 deficiency is associated with early-onset epileptic encephalopathy. Brain 2010; 133: 2964-2970*
28. *Edvardson S, Baumann AM, Muhlenhoff M et al. West syndrome caused by ST3Gal-III deficiency. Epilepsia 2013; 54: e24-27*
29. *Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. Vie Med 1978; 8: 543-548*
30. *Scheffer IE. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2012; 16: S5-8*
31. *Brunklaus A, Ellis R, Reavey E et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. Brain 2012; 135: 2329-2336*
32. *Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. Am J Hum Genet 2001; 68: 1327-1332*
33. *Singh NA, Pappas C, Dahle EJ et al. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. PLoS Genet 2009; 5: e1000649*
34. *Lemke JR, Riesch E, Scheurenbrand T et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. Epilepsia 2012; 53: 1387-1398*
35. *Rauch A, Wieczorek D, Graf E et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome*

sequencing study. Lancet 2012; 380: 1674-1682

36. *Deprez L, Jansen A, De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. Neurology 2009; 72: 273-281*
37. *Mefford HC, Yendle SC, Hsu C et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. Ann Neurol 2011; 70: 974-985*
38. *Ng SB, Turner EH, Robertson PD et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. Nature 2009; 461: 272-276*
39. *1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Altshuler D et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. Nature 2010; 467: 1061-1073*
40. *Scheffer IE. Genetic testing in epilepsy: what should you be doing? Epilepsy Curr 2011; 11: 107-111*
41. *Meder B, Haas J, Keller A et al. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. Circ Cardiovasc Genet 2011; 4: 110-122*
42. *Shanks ME, Downes SM, Copley RR et al. Next-generation sequencing (NGS) as a diagnostic tool for retinal degeneration reveals a much higher detection rate in early-onset disease. Eur J Hum Genet 2013; 21: 274-280*

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Johannes Lemke
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
Abteilung für Humangenetik
Inselspital
CH 3010 Bern
Tel. 0041 31 632 02 10
Fax 0041 31 632 94 84
Johannes.Lemke@insel.ch

Gabriele Wohlrab,
Universitäts-Kinderklinik, Neuropädiatrie, Zürich

Zusammenfassung

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

Epileptologie 2013; 30: 14 – 21

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

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

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

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

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

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une « maladie orpheline » qui s’exprime sous de multiples facettes cliniques. Bien que s’agissant d’une pathologie multi-organique, les crises épileptiques en sont souvent la première manifestation. Surtout dans l’enfance, les crises épileptiques qui sont fréquemment d’un abord thérapeutique difficile ou même intraitables peuvent grandement influencer le développement cognitif et émotionnel des enfants concernés. L’aperçu qui suit présente les principales manifestations cliniques et épileptologiques de la STB dans l’enfance et discute des options thérapeutiques actuelles ou futures.

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

Einleitung

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

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

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

TSC- Epilepsie

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

Hauptmerkmale

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

Nebenmerkmale

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

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

Abbildung 1: Diagnostische Kriterien der TSC

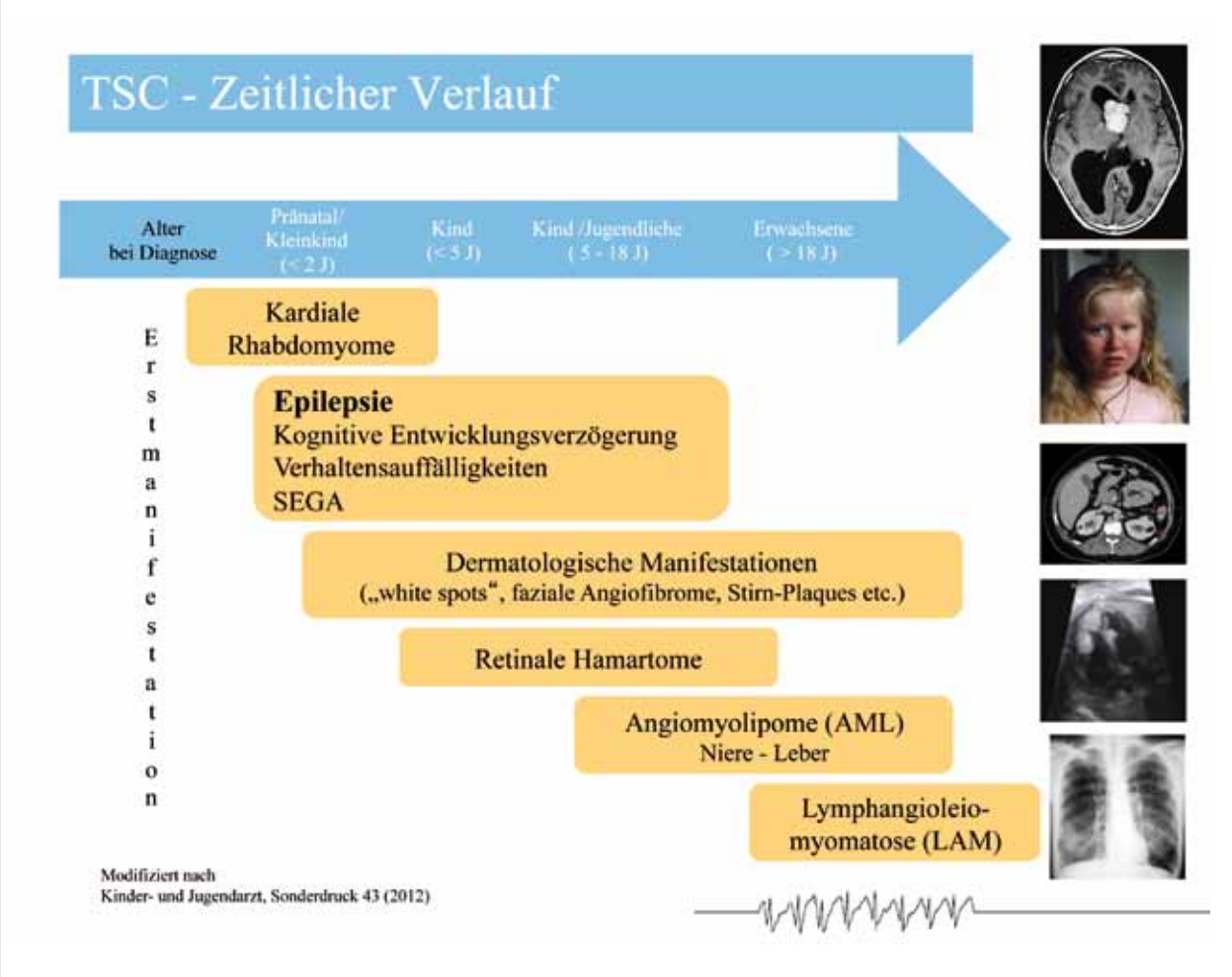

Abbildung 2: TSC- zeitlicher Verlauf der Symptom-Manifestation Mod. nach

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

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

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

Erstes Lebensjahr

Infantile Spasmen (IS) in Kombination mit einer Hypsarrhythmie im EEG (**Abbildung 3**) sind auch ohne die Grunderkrankung einer TSC als schwere Epilepsieform mit einem hohem Risiko für die Entwicklung kognitiver Defizite und von Verhaltensstörungen zu werten. Im Rahmen der TSC manifestiert sich die Epilepsie im Säuglingsalter bei Patienten mit einer TSC2-Mutation deutlich häufiger als infantile Spasmen als bei einer zugrundeliegenden TSC1-Mutation (TSC2: 45,4 % - TSC1: 14,5 %). Eine spezifische Untergruppe der TSC2-Mutationen, bei vorliegenden Missens-Mutationen in der Zentralregion von TSC2 (Exons 23-33) zeigte jedoch eine niedrigere Koinzidenz mit IS (24,9 %) und einen besseren Verlauf bezüglich der kognitiven Entwicklung [8].

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

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

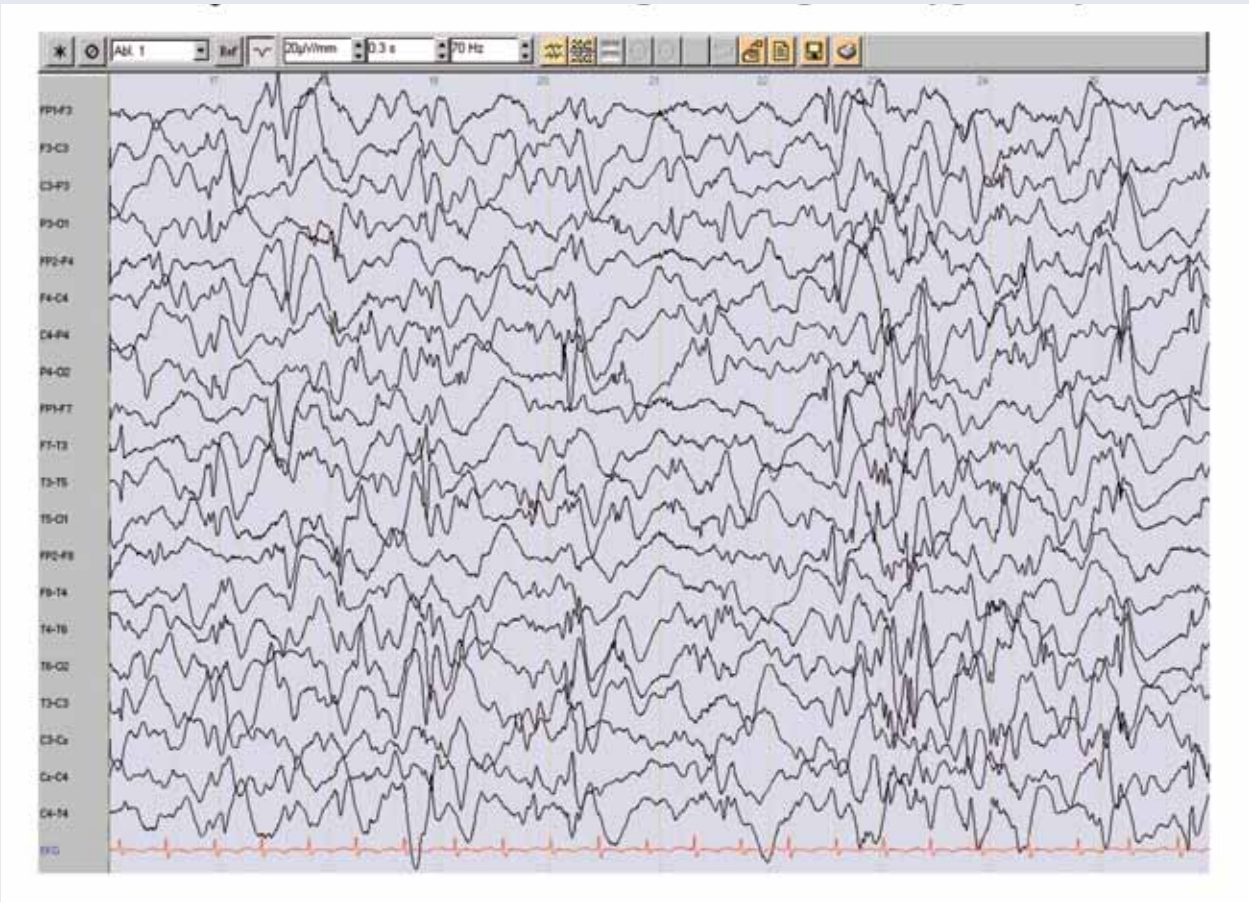

Abbildung 3: West-Syndrom

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

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

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

Kindes- und Jugendalter

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

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

Therapien

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

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

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

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

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

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

Epilepsiechirurgie

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

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

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

Vagusnerv-Stimulation (VNS)

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

Ketogene Diäten

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

Neue Wege – kausale Behandlung?

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

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

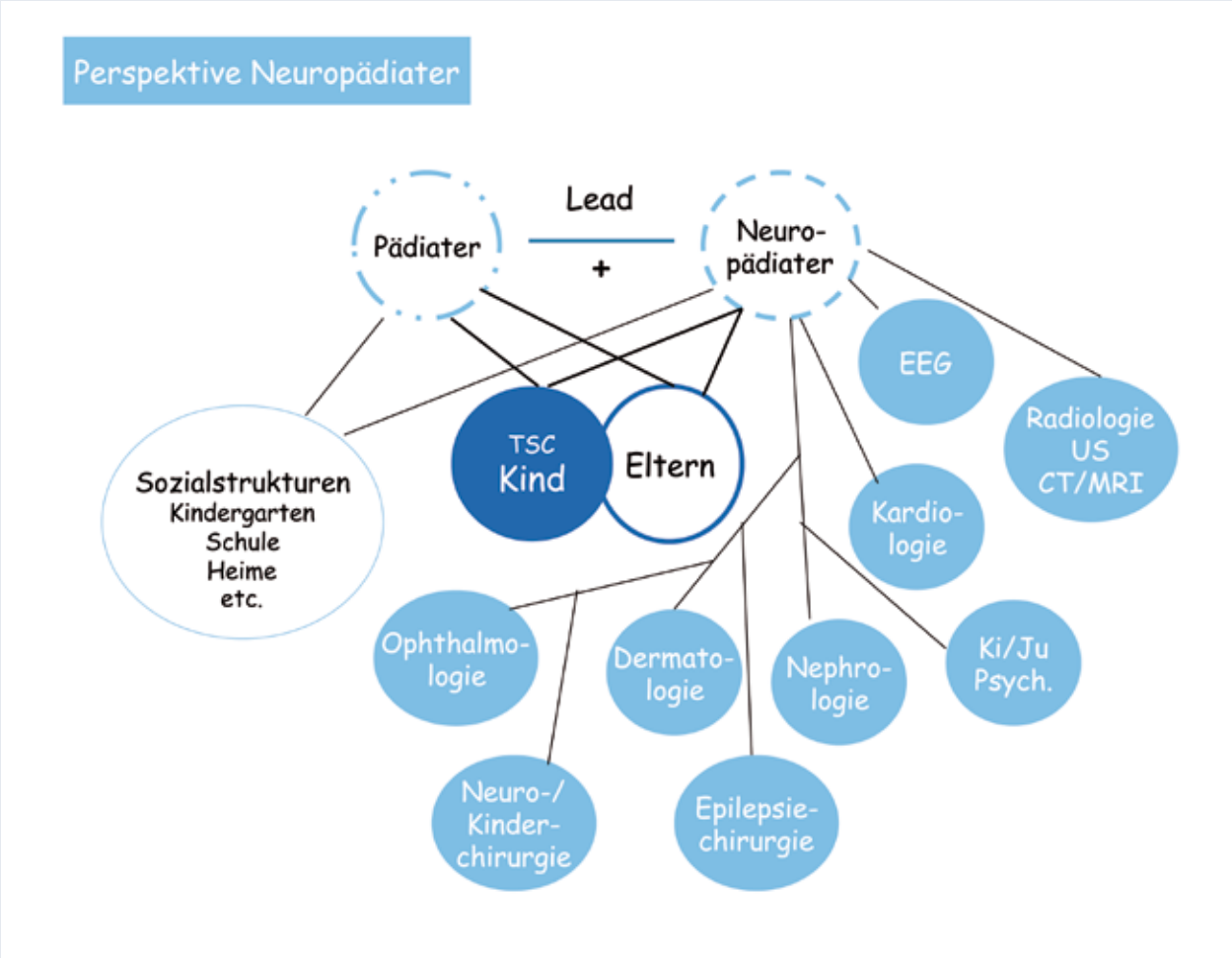

Abbildung 4: Perspektive Neuropädiater

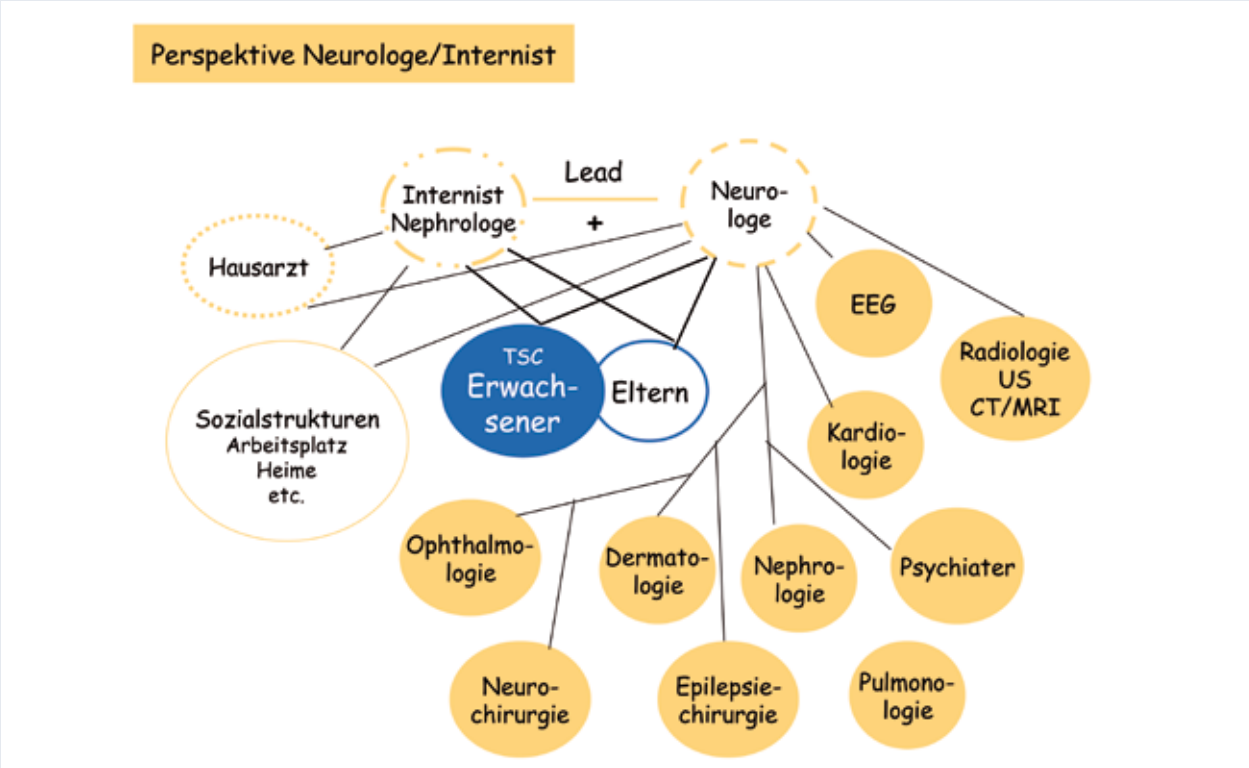

Abbildung 5: Perspektive Neurologe/Internist

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

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

Netzwerke

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

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

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

Referenzen

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

(epub ahead of print)

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

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Gabriele Wohlrab
Neuropädiatrische und Neurophysiologische Abteilung
Universitäts-Kinderspital
Steinwiesstrasse 75
CH 8032 Zürich
Tel. 0041 44 266 75 92
Fax 0041 44 266 71 65
gabriele.wohlrab@kispi.uzh.ch

Thomas Dorn
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich

Zusammenfassung

Die tuberöse Sklerose (TS) geht meistens mit einer therapieschwierigen, sich in früher Kindheit oft bereits mit infantilen Spasmen manifestierenden Epilepsie einher. Die "Schwere" der Epilepsie und das Auftreten von infantilen Spasmen korreliert mit dem Ausmass kognitiver Beeinträchtigungen. Im Erwachsenenalter begegnen uns meist fokale Epilepsien mit verschiedenen Anfallsformen bei einem Patienten, was auf multiple bzw. ausgedehnte epileptogene Areale zurückzuführen ist. In der Epileptogenese spielen sicher die kortikalen Tubera eine zentrale, aber nicht die ausschliessliche Rolle. Es ist anzunehmen, dass mehrere Prozesse, die unterschiedlich weit „stromabwärts" von den gestörten Genprodukten Tuberin und Hamartin bzw. des dadurch disinhibierten „mammalian target of rapapmycine" (mTOR) angesiedelt sind, zum Auftreten von Anfällen führen. Mit Antiepileptika und auch resektiver Epilepsiechirurgie ist bei ca. einem Drittel der Patienten Anfallsfreiheit möglich. „Palliative" epilepsiechirurgische Verfahren wie die anteriore Kallosotomie können Sturzanfälle unterdrücken oder wie die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) die Anfallsfrequenz senken. Die Bedeutung von Everolimus für die Epilepsietherapie ist noch unklar. Die epileptologische Betreuung muss aufgrund der vielfältigen Organmanifestationen bzw. Komorbiditäten bei der TS in eine multidisziplinäre ("integrierte") Versorgung eingebettet sein. Entsprechende Behandlungspfade sind zu definieren.

Epileptologie 2013; 30: 22 – 27

Schlüsselwörter: Tuberöse Sklerose, Antiepileptika, Epilepsiechirurgie, Everolimus, integrierte Versorgung

Epilepsy in Tuberous Sclerosis

Tuberous sclerosis (TS) is usually associated with a difficult to treat epilepsy which often starts already during early childhood with infantile spasms. "Severity" of epilepsy and occurrence of infantile spasms are positively correlated with the degree of cognitive impairment. In adulthood we mostly encounter focal epilepsies with different types of seizures in a single patient due to multiple and/or extensive epileptogenic areas. Epileptogenesis in the cortical tubers play a central but not exclusive role. It is likely that several different processes located „downstream" in the pathogenetic cascade beginning at the altered gene products tuberin and hamartin and the disinhibited mammalian target of rapapmycine (mTOR) lead to the occurrence of seizures. In approximately one third of patients seizure freedom is possible with antiepileptic drugs or resective epilepsy surgery. „Palliative" surgical procedures such as anterior callosotomy or vagus nerve stimulation (VNS) can suppress seizures with falls or reduce seizure frequency, respectively. The role of everolimus for the treatment of epilepsy is still unclear.

Due to the complex symptomatology and comorbidities of TS diagnosis and treatment of epilepsy need to be embedded in a multi-disciplinary („integrated") care. Appropriate clinical pathways are to be defined.

Key words: tuberous sclerosis, antiepileptic drugs, epilepsy surgery, everolimus, integrated care

L'épilepsie associée à une sclérose tubéreuse

La sclérose tubéreuse (ST) est souvent accompagnée d'une épilepsie réfractaire qui se manifeste déjà en bas âge sous forme de spasmes infantiles. La « gravité » de l'épilepsie et l'apparition de spasmes infantiles sont en corrélation avec l'étendue des atteintes cognitives. A l'âge adulte, ce sont généralement des épilepsies focales avec divers types de crises que l'on rencontre chez un patient, ce qui est imputable aux régions épileptogènes multiples ou étendues. Dans l'épileptogenèse, les tubes corticaux jouent sans doute un rôle central mais non exclusif. Il est probable que plusieurs processus localisés plus ou moins « en aval » des produits géniques tubérine et hamartine et du « mammalian target of rapapmycine » (mTOR) ainsi désinhibé conduisent à la manifestation de crises. L'administration d'antiépileptiques ainsi qu'une résection par chirurgie épileptique permettent d'affranchir environ le tiers des patients du joug des crises. Des interventions „palliatives" de la chirurgie épileptique, par exemple la callosotomie antérieure, peuvent supprimer les crises avec chutes ou diminuer la fréquence des crises à l'instar de la stimulation du nerf vague (SNV). L'encadrement épileptologique doit s'intégrer dans une prise en charge multi-

disciplinaire en raison des nombreuses manifestations organiques ou comorbidités qui sont le propre d'une ST. Les voies thérapeutiques devront être définies en conséquence.

Mots-clés : sclérose tubéreuse, antiépileptiques, chirurgie de l'épilepsie, évérolismus, prise en charge intégrée

Einleitung

Bei der tuberösen Sklerose (TS) handelt es sich um ein genetisch bedingtes neurokutanes Syndrom mit Beteiligung weiterer Organsysteme, das häufig mit Epilepsie, geistiger Behinderung und auch Autismus sowie Verhaltensstörungen einhergeht. Es wurden bis anhin zwei ursächliche Gene (TSC1 und TSC2) entdeckt, deren Genprodukte die Aktivität des „mammalien target of rapamycine" (mTOR) unterdrücken [1, 2]. Es wird angenommen, dass dieser Pathomechanismus einen Grossteil des Symptomenkomplexes einschliesslich der Epilepsie erklärt. Diese Erkenntnisse eröffnen prinzipiell die Möglichkeit spezifischer Therapieansätze, um Ausprägungsgrad und Progredienz der Erkrankung bzw. einzelner Symptome (zum Beispiel der Epilepsie) einzuschränken. Nachfolgend wird der aktuelle Erkenntnisstand zu Pathogenese, Erscheinungsbild und Therapie der symptomatischen Epilepsie bei TS dargestellt. Abschliessend wird auf erste Ergebnisse einer Studie eingegangen, in der u.a. die Auswirkungen einer Behandlung mit mTOR-Inhibitoren auf die Epilepsie untersucht wurden. Eine eigene Kasuistik hierzu ergänzt diesen Abschnitt.

Aus den Ausführungen wird deutlich, dass die Behandlung der Epilepsie bei TS im Kontext einer multidisziplinären Betreuung zu erfolgen hat, wobei es gilt, das Engagement der verschiedenen Spezialisten aus Neuropädiatrie, Neurologie, Psychiatrie Nephrologie, Onkologie, Neurochirurgie, Dermatologie, Ophthalmologie und ggf. weiterer Disziplinen zum Wohle des Patienten zu koordinieren.

Epileptogenese bei TS

Epileptische Anfälle nehmen ihren Ausgang üblicherweise in kortikalen epileptogenen Läsionen. Die TS manifestiert sich sowohl in kortikalen Tubera als auch subependymalen Knötchen und subependymalen Riesenzellastrozytomen (SEGA). Somit dürften die kortikalen, und nicht die subkortikalen Läsionen bei der Entstehung der Epilepsien verantwortlich zeichnen. Dies wird durch die klinische Beobachtung bestätigt, dass TS-Patienten nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff, bei dem ein durch entsprechende neurophysiologische Diagnostik identifiziertes epileptogenes Tuber entfernt wurde, anfallsfrei wurden [3]. Es sind aber auch Patienten beschrieben, bei denen in einer prächirurgischen invasiven Epilepsiediagnostik das epileptogene Areal nicht im Bereich von Tubera, sondern in makroskopisch bzw. im MRI gesund aussehendem Hirngewebe geortet und erfolgreich entfernt wurde [4]. Diese Beobachtung zeigt, dass die Tubera nur die Spitze des Eisberges bezüglich der offenbar viel weiter ausgedehnten epileptogenen Hirnpathologie darstellen, die sich mikroskopisch durch heterotope Neurone, fokale Dyslaminierung und dysplastische Zellen auszeichnet [5].

Im Zusammenhang mit der Epileptogenese bei TS erregte in den vergangenen Jahren das serotenerge Transmittersystem Interesse, das ansonsten in der Iktobzw. Epileptogenese als weniger bedeutsam angesehen wird. Eine Autorengruppe wies mit Hilfe von PET-Studien mit dem radioaktiv markierten Serotoninrezeptorliganden α-Methyl-Tryptophan nach, dass epileptogene Tubera eine vermehrte Serotonin-Rezeptorendichte im Vergleich zu nicht-epileptogenen Tubera aufweisen [6]. Allerdings scheinen die Serotonin-Rezeptoren auch bei nicht auf eine TS beziehbaren epileptogenen Pathologien eine Rolle zu spielen [7].

Aufgrund der Erkenntnis, dass in der Pathogenese der TS die mTOR-Disinhibition eine zentrale Bedeutung hat, wurde u.a. die Frage gestellt, ob dieser Mechanismus in der Epileptogenese bei der TS noch eine andere Bedeutung als die bei der Entstehung epileptogener Tubera haben könnte. An einem Tiermodell mit genetisch bedingten Epilepsien (das heisst bei sogenannten WAG/rij-Ratten) konnte gezeigt werden, dass der mTOR-Antagonist Rapamaycin die Dauer von generalisierter Spike-Wave-Aktivität signifikant reduzieren kann [8], was auf einen prokonvulsiven Effekt der mTOR-Disinhibition unabhängig von der Entwicklung struktureller epileptogener Hirnpathologien hinweist.

Insgesamt ist also die Epileptogenese bei der TS noch nicht verstanden. Es ist aber anzunehmen, dass es verschiedene Mechanismen gibt, die zum Auftreten einer Epilepsie führen und die unterschiedlich weit „stromabwärts" von den alterierten Genprodukten Tuberin und Hamartin bzw. von dem dadurch disinhibierten mTOR angesiedelt sind.

Der epileptologische Phänotyp der TS

Eine Bostoner Arbeitsgruppe hat den epileptologischen Phänotyp der TS anhand einer retrospektiven Analyse der Krankengeschichten von 291 Patienten mit überwiegend molekulargenetisch bestätigter Diagnose im Zeitraum von 2/2002 bis 8/2010 charakterisiert [9]. 84 % der Patienten hatten eine Epilepsie, 1 % nur einen einzigen Anfall, bei 15 % manifestierte sich im angegebenen Zeitraum keine Epilepsie. Bei 146 von 231 entsprechend auswertbaren Patienten hatte sich die Epilepsie bereits im ersten Lebensjahr manifestiert. Bei 219 Patienten traten die ersten Anfälle während der ersten 10 Lebensjahre auf, bei nur 3 Patienten

trat die Epilepsie zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr in Erscheinung. Die Analyse der verschiedenen dabei auftretenden Anfallstypen bei 237 so auswertbaren Patienten ergab, dass am häufigsten, nämlich bei 206 Patienten komplex-fokale Anfälle beobachtet wurden. Daneben wurden generalisiert tonisch-klonische bei 84 und deutlich seltener, nämlich nur bei 15 Patienten auch einfach-fokale Anfälle beobachtet. Ausserdem wurden noch vor allem atonische Anfälle (bei 38 Patienten) und atypische Absenzen (bei 33 Patienten) neben myoklonischen (bei 15 Patienten), tonischen (bei 9 Patienten) und klonischen Anfällen sowie ESES (bei je 1 Patienten) beobachtet. Patienten, die generalisierte tonisch-klonische Anfälle und zugleich atonische Anfälle sowie auch atypische Absenzen hatten, wurden von den Autoren als Lennox-Gastaut-Syndrom klassifiziert, das heisst offenbar forderten die Autoren hier keine (nächtlichen) tonischen Anfälle als Kriterium für die Vergabe dieser Diagnose, wie es von anderen Autoren verlangt wird [10]. Zufolge der immer noch gültigen Klassifikation der Epilepsien aus dem Jahre 1989 [11] wird das Lennox-Gastaut-Syndrom, das offenbar nicht von allen Autorengruppen gleich definiert wird, zu den symptomatischen oder kryptogenen generalisierten Epilepsien gerechnet, was möglicherweise zum falschen Schluss führen könnte, dass keine kurative epilepsiechirurgische Option (siehe unten) existiert. Neben diesen sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftretenden Anfallsformen beschreiben die Autoren der oben erwähnten Studie infantile Spasmen bei 110 Patienten im ersten Lebensjahr.

Bei 242 Patienten der Bostoner Studie konnte der Verlauf der Epilepsie ausreichend lange beobachtet werden, um die Prognose einer Epilepsie bei TS beurteilen zu können. Bemerkenswert dabei ist, dass zum Zeitpunkt der letzten Visite 81 (33,5 %) von ihnen für mindestens ein Jahr anfallsfrei waren, 30 (12,5 %) davon sogar ohne Medikation. Zehn von 39 epilepsiechirurgisch behandelten Patienten (25,6 %) wurden anfallsfrei, ein Patient wurde dies nach Implantation eines VNS zusätzlich zu einer antiepileptischen Polytherapie, wobei unklar bleibt, bei wie vielen Patienten dieses Therapieverfahren eingesetzt wurde. Der Einsatz der ketogenen Diät zeitigte offenbar bei keinem Patienten einen Benefit, wobei aber auch hier unklar bleibt, bei wie vielen Patienten dies versucht wurde.

Die Autorengruppe analysierte auch noch den Zusammenhang zwischen epileptologischem Phänotyp und kognitiver Beeinträchtigung. Es zeigte sich, dass eine kognitive Beeinträchtigung bzw. deren Ausmass mit dem Vorhandensein einer Epilepsie, einem frühen Epilepsiebeginn, dem Auftreten infantiler Spasmen und einem therapierefraktären Verlauf positiv korrelierten. Die retrospektive Untersuchung kann freilich aber keinen Hinweis liefern, dass eine frühe effektive Behandlung der Epilepsie die neuropsychologische Prognose verbessern kann.

Abschliessend wurde noch gezeigt, dass der epileptologische Phänotyp vom Genotyp insofern mit bestimmt wird, als TSC2-Mutationen häufiger mit Epilepsien bzw. einem therapierefraktäreren Verlauf derselben einhergehen als Mutationen in TSC1.

Antiepileptische Pharmakotherapie bei TS

Im Unterschied zu Kindern mit TS und infantilen Spasmen, die besonders gut auf Vigabatrin ansprechen, was daher als erste Wahl bei dieser Konstellation gilt [12], spielt bei erwachsenen Epilepsiepatienten die TS als Ätiologie bei der Medikamentenauswahl keine Rolle, sondern es sind – wie sonst auch – das Epilepsiesyndrom, die Komorbiditäten und Komedikationen sowie Geschlecht und Alter bei der Differenzialindikation zu berücksichtigen.

Epilepsiechirurgie bei TS

Wie schon mehrfach angedeutet, besteht bei pharmakotherapieresistenten Epilepsien im Rahmen einer TS – der Begriff der Pharmakotherapieresistenz wurde unlängst von der ILAE operationalisiert [13] – die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs [3]. Dabei sollte zunächst gefragt werden, ob ein resektiver Eingriff mit dem Ziel der Anfallsfreiheit möglich ist, das heisst eine „kurative“ Therapieoption existiert. Diese besteht dann, wenn sämtliche bei einem Patienten zu beobachtenden Anfallstypen einem oder auch mehreren epileptogenen Arealen zugeordnet werden können, die gefahrlos reseziert werden können. Dabei ergeben sich die folgenden beiden Herausforderungen: (a) Identifizierung des epileptogenen Areals bei multiplen Anfallsformen und multiplen (potenziell) epileptogenen Hirnpathologien, b) Klärung der Lagebeziehung der oft neokortikalen epileptogenen Areale zu eloquentem Kortex.

Hierzu empfehlen die Autoren eine multimodale Diagnostik, deren integraler Bestandteil natürlich das Video-EEG-Intensivmonitoring mit der elektroklinischen Beobachtung aller patiententypischen Anfallstypen ist. Das Skalp-EEG ist dabei häufig aber nicht aussagekräftig genug, um eine Resektionshypothese zu formulieren, da der Anfallsursprung nicht exakt genug aufgelöst werden kann, die interiktale epileptiforme EEG-Aktivität oft bilateral oder multiregional auftritt und auch die Beziehung des epileptogenen Areals zu eloquentem Kortex nicht exakt genug herausgearbeitet werden kann. Diese Informationen können auch nur teilweise mit Hilfe anderer Methoden wie hochauflösendes MRI bzw. funktionell bildgebender Verfahren gewonnen werden. Eine solche multimodale Diagnostik ist aber erforderlich, um eine Hypothese zu generieren, wo denn bei einem invasiven Video-EEG-Monitoring die Elektroden (subdurale Streifen- oder Plattenelektroden bzw. Tiefen-Elektroden) platziert werden müssen, um

Tabelle 1: Verschiedene Verfahren der prächirurgischen Diagnostik bei TS mit ihrer Bedeutung sowie ihren Stärken und Schwächen. Kein einziges Verfahren erlaubt alleine Indikation und Planung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs. Die Verfahren sind komplementär. Von zentraler Bedeutung ist das invasive Video-EEG-Monitoring, wobei Art und Lokalisation der intrakraniellen Elektroden von den Ergebnissen von anderen der aufgelisteten Untersuchungen abhängen. Je nach konkreter Situation beim individuellen Patienten und nach Erfahrung mit den und Verfügbarkeit der einzelnen Verfahren an den verschiedenen Zentren werden unterschiedliche diagnostische Pfade beschritten.
MRI: magnetic resonance imaging. DTI: diffusion tensor imaging. fMRI: funktionelles MRI. PET: Positronen-Emmissions-Tomographie. FDG: Flour-Desoxy-Glucose als PET-Tracer. AMP: α-Methyl-Tryptophan als PET-Tracer. SPECT: single photon emission computed tomography. SISCOM : subtraction ictal SPECT coregistered to MRI. MEG : Magnetenzephalographie (nach [3]).

Verfahren	Bedeutung/Stärken/Schwächen
Nicht-invasives Video-EEG-Monitoring	Elektroklinische Charakterisierung von Anfällen. Oft bilaterale (scheinbar "generalisierte") interiktale und iktale Aktivität
MRI	Entdeckung multipler potenziell epileptogener Pathologien, aber nicht notwendig des epileptogenen Areals
DTI-MRI	Ggf. Identifikation epileptogener Tubera
fMRI	Lokalisation eleoquenter Hirnareale
FDG-PET	Identifikation symptomatogener, aber keine sichere Identifikation epileptogener Hirnareale
AMG-PET	Ggf. Identifikation epileptogener Tubera
Iktales-SPECT/SISCOM	Ggf. Identifikation epileptogener Hirnareale
MEG	Komplementär zum EEG verbesserte Lokalisation interiktaler Spikes, iktale Registrierung i.d.R. nicht möglich
Invasives-Video-EEG-Monitoring:	**Identifikation epileptogener Hirnareale/epileptogener Tubera und deren Beziehung zu eloquentem Kortex**

das epileptogene Areal zu lokalisieren und dessen Lagebeziehung zu eloquentem Kortex zu klären. In **Tabelle 1** sind die verschiedenen apparativen, zum Teil komplementären Diagnoseverfahren im Rahmen der multimodalen prächirurgischen Epilepsiediagnostik mit ihren Möglichkeiten und Grenzen aufgelistet. Evans et al. geben in der oben erwähnten Arbeit noch eine Übersicht über zwischen 1966 und 2011 publizierte Fallserien zur "kurativen" epilepsiechirurgischen Behandlung bei TS. Insgesamt wurden so 230 Patienten dokumentiert, von denen 155 (67 %) anfallsfrei geworden sind. Es bleibt allerdings unklar, wie lange jeweils die Nachbeobachtungsdauer war. Aus der gegebenen Übersicht, in der auch die jeweiligen Diagnoseverfahren angegeben sind, lässt sich der Trend erkennen, dass die invasive elektrophysiologische Diagnostik bessere Ergebnisse in puncto Anfallsfreiheit zeitigt, was wahrscheinlich zum Teil auch darauf zurückgeführt werden kann, dass mit dieser Diagnostik Patienten, die nicht erfolgreich operiert werden können, besser entdeckt und nicht vergebens chirurgisch behandelt werden.

Erst wenn eine resektive Therapieoption durch die entsprechende Diagnostik ausgeschlossen wurde bzw. aufgrund einer deutlicheren kognitiven Beeinträchtigung gar nicht in Frage kommt, weil die entsprechende vorangehende Diagnostik ja eine gewisse Kooperationsfähigkeit des Patienten voraussetzt, sollten sogenannte "palliative" Verfahren wie die anteriore Kallosotomie zur Vermeidung von Sturzanfällen bzw. die bereits oben erwähnte VNS zur Reduktion der Anfallsfrequenz in Betracht gezogen werden, mit denen aber (in der Regel) keine Anfallsfreiheit erreicht wird.

Rolle von Rapamycin(-Derivaten) in der Epilepsietherapie bei TS

Die TS ist eines der wenigen genetisch bedingten Syndrome mit Epilepsie und geistiger Behinderung, bei denen es gelang, nach der Identifikation der Genprodukte die zum Phänotyp führenden pathogenetischen Kaskaden in Grundzügen darzustellen. Dadurch wurde es möglich, nach Therapieoptionen Ausschau zu halten, die über die rein symptomatische Behandlung hinausgehen und so die Perspektive eröffnen, nicht nur die Symptome der Erkrankung besser zu behandeln, sondern sogar deren Auftreten überhaupt zu verhindern. Da offenbar bei der TS die Disinhibition des mTOR von zentraler Bedeutung ist und mit Rapamycin und seinen Derivaten Substanzen zur Verfügung stehen, die das mTOR hemmen können, wird gegenwärtig untersucht, inwieweit mit diesen Substanzen die verschiedenen Symptome der TS abgeschwächt werden können. So wurden in einer offenen, nicht kontrollierten Studie [14] 28 Patienten mit SEGA im Alter von 3 bis 34 Jahren mit dem Rapamycin-Derivat Everolimus im Durchschnitt knapp zwei Jahre behandelt und als primärer Endpunkt die Reduktion des SEGA-Volumens untersucht. Nach 6 Monaten war bei 21 Patienten (75 %) eine mindestens 30 %-ige Reduktion des Volumens zu verzeichnen, bei 9 Patienten (32 %) war sogar eine mindestens 50 %-ige Reduktion Volumens feststellbar. Als sekundärer Endpunkt wurden die Auswirkungen auf die Anfallssituation untersucht. Dabei wurde die Anfallssituation aber nicht wie in epileptologischen Therapiestudien üblich anhand eines Anfallskalenders dokumentiert, sondern mit Hilfe eines 24h-Video-EEG bei 16 von 28 Patienten vor und 6 Monate nach Behandlungsbeginn erfasst, so dass letztlich nur "Momentaufnahmen" verglichen wurden. Dabei zeigte sich aber ein möglicher günstiger Einfluss von Everolimus auf die Anfallsfrequenz, die sich bei 9 Patienten rückläufig, bei 6 gleichbleibend und bei einem Patienten zunehmend darstellte. Die Autoren thematisieren in der Diskussion auch die Problematik von pharmakokinetischen Interaktionen zwischen dem Everolimus, das u.a. über die CYP 3A4 metabolisiert wird, und Antiepileptika, die wie zum Beispiel Carbamzepin vom gleichen Isoenzym des Cytochrom-P450-Systems metabolisiert werden, was bei Anwendungen des Everolimus zu berücksichtigen ist. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden in dieser Studie noch die Lebensqualität und die Kognition erfasst, wobei sich im QOLCE (Quality of Life in Children with Epilepsy) signifikante Verbesserungen, in neuropsychologischen Verlaufsuntersuchungen bei 24 Patienten hingegen keine Veränderungen zeigten. Da es sich beim Rapamycin-Derivat Everolimus um ein Zytostatikum handelt, das auch in der Onkologie und zur Immunsuppression nach Organtransplantationen eingesetzt wird, sind entsprechende Nebenwirkungen zu erwarten. Häufig sind in dieser Studie aphtöse Stomatiden und Infekte der oberen Luftwege beobachtet worden, es gab seltener auch Pneumonien, virale Bronchitiden und Zahninfektionen. Weiter werden u.a. Fettstoffwechselstörungen und eine akneiforme Dermatitis genannt. Unklar bleiben in dieser Studie natürlich Nebenwirkungen, die erst nach längerer, das heisst jahrelanger Anwendung auftreten wie zum Beispiel das denkbare Auftreten von Malignomen. Es laufen derzeit Plazebo-kontrollierte Studien mit Everolimus an Patienten mit TS, bei denen u.a. der Effekt dieser Substanz auf Angiomyolipome und deren lebensgefährliche Komplikationen untersucht werden soll.

Eigene Kasuistik: Wir konnten unlängst bei einem 34-jährigen, leicht geistig behinderten Patienten den Effekt einer wegen Angiomyolipome, das heisst aus einer „off-label"-Indikation erfolgten Anwendung von Everolimus auf die pharmakotherapierefraktäre fokale Epilepsie und das MRI verfolgen. Unter bzw. nach 6-monatiger Anwendung zeigten sich Epilepsie und das MRI, das heisst die SEGA unverändert, während das Volumen der Angiomyolipome um ca. 30 % zurückgegangen war. Als Nebenwirkungen waren eine Hypercholesterinämie, eine störende orale Aphtosis sowie eine lokal gut behandelbare Akne zu verzeichnen.

Setting von Epilepsiediagnostik und -Therapie bei TS

Bei all den obigen Ausführungen ist zu bedenken, dass Epilepsiediagnostik und Epilepsietherapie bei TS oft im Kontext von geistiger Behinderung, Autismus und Verhaltensstörungen stattfinden müssen. Daneben besteht eine Multiorganerkrankung mit möglicherweise zeitgleich stattfindenden Abklärungen und Behandlungen. Es ist dabei u.a. oft mit aus verschiedenen Indikationen resultierenden (Poly-)Pharmakotherapien, meist epileptologischen und psychiatrischen, in Zukunft aber möglicherweise auch zunehmend onkologischen umzugehen, deren zum Teil sicher noch unbekanntes Interaktionspotenzial es zu beachten gilt, was u. a. ein entsprechendes „Drug monitoring" erfordert. Richtlinien hierzu existieren sowohl in der Epileptologie [15] als auch in der Psychiatrie [16].

Interdisziplinarität ist also oberstes Gebot. Diese muss im Hinblick auf das Patientenwohl zwischen den verschiedenen Spezialisten koordiniert werden. Dies verlangt nach einer integrierten Versorgung, die aber sicher nicht von Managed-Care-Systemen geleistet werden kann, die unter der Budget-Kontrolle von Krankenversicherern stehen und von Fachärzten für Allgemeinmedizin gelenkt werden, die vielleicht nur einem Patienten mit TS in Laufe ihrer Tätigkeit begegnen.

Referenzen

1. *http://omim.org/entry/191100*
2. *http://omim.org/entry/613254*
3. *Evans LT, Morse R, Roberts DW. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review. Neurosurg Focus 2012; 32: E5*
4. *Ma TS, Elliott RE, Ruppe V et al. Electrocorticographic evidence of perituberal cortex epileptogenicity in tuberous sclerosis complex. J Neurosurg Pediatr 2012; 10: 376- 382*
5. *Goto J, Talos DM, Klein P et al. Regulable neural progenitor-specific Tsc1 loss yields giant cells with organellar dysfunction in a model of tuberous sclerosis complex. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108: 1070-1079*
6. *Asano E, Chugani DC, Muzik O et al. Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex. Neurology 2000; 54: 1976-1984*
7. *Juhász C, Chugani DC, Muzik O et al. Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. Neurology 2003; 60: 960-968*
8. *Russo E, Citraro R, Donato G et al. mTOR inhibition modulates epileptogenesis, seizures and depressive behavior in a genetic rat model of absence epilepsy. Neuropharmacology 2012 [Epub ahead of print]*
9. *Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia 2010; 51: 1236-1241*
10. *Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia 2011; 52(Suppl 5): 3-6*
11. *ILAE. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-399*
12. *Chirona C. Dumas C, Jambaque I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. Epilepsy Research 1997; 26: 389-395*
13. *Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51: 1069-1077*
14. *Krueger DA, Care MM, Holland K et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N Engl J Med 2010; 363: 1801-1811*
15. *Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2008; 49: 1239-1276*
16. *Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195-235*

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Thomas Dorn
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse. 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 6343
Fax 0041 44 387 6397
thomas.dorn@swissepi.ch

Epilepsy Surgery in Patients with Tuberous Sclerosis

Hans Holthausen[1], Tom Pieper[1], Hans Eitel[1] and Manfred Kudernatsch[2]

[1] **Neuropediatric Clinic and Clinic for Neurorehabilitation, Epilepsy Center for Children and Adolescents; Schoen-Klinik Vogtareuth, Deutschland**

[2] **Neurosurgery Clinic and Clinic for Epilepsy Surgery; Schoen-Klinik Vogtareuth, Deutschland**

Summary

With a few exceptions patients with tuberous sclerosis (TS) suffering from drug-resistant epilepsies have potentially epileptogenic lesions within both hemispheres. Until one decade ago in general such a constellation was an exclusion criteria for considerations with respect to epilepsy surgery. However experience has shown that it is not so rare to find patients in whom over the years seizures are generated from just one single focus and that these patients can be good candidates for epilepsy surgery. Almost revolutionary was the further development: multi-step procedures in patients with bilateral epileptogenic lesions – with promising results in terms of postoperative seizure outcome. Also, with increasing experience, it becomes more and more possible to differentiate already non-invasively which lesions could be epileptogenic and which are rather not the source of the seizures. The most important achievement of epilepsy surgery in TS however is that in selected cases early surgical intervention is able to prevent severe mental retardations, which are often the main burden for families who have members with this peculiar disease.

Epileptologie 2013; 30: 28 – 33

Key words: Tuberous Sclerosis Complex, epilepsy, mental retardation, epilepsy surgery

Epilepsiechirurgie bei Patienten mit Tuberöser Sklerose

Personen mit Tuberöser Sklerose, welche an Pharmaka-resistenten Epilepsien leiden, haben in der Regel mehrere potenziell epileptogene Läsionen – verteilt in beiden Hirnhälften.

Bis vor ca. 10 Jahren war eine solche Konstellation noch ein Ausschlusskriterium bezüglich Überlegungen in Richtung eines möglichen epilepsiechirurgischen Eingriffs. Die Erfahrung hat aber gezeigt, dass es nicht wenige Betroffene gibt, bei welchen über die Jahre konstant lediglich nur ein Herd epileptische Anfälle generiert, und dass diese Patienten gute Kandidaten für eine Operation sein können. Nahezu revolutionär war dann als nächste Weiterentwicklung die Einführung mehrstufiger Vorgehensweisen bei Personen mit Herden in beiden Hemisphären – mit guten postoperativen Ergebnissen.

Mit wachsender Erfahrung ist es auch immer mehr möglich, bereits nicht-invasiv und relativ verlässlich epileptogene Läsionen von nicht-epileptogenen Läsionen zu unterscheiden.

Der wahrscheinlich wichtigste Fortschritt ist aber darin zu sehen, dass in ausgewählten Fällen schwere mentale Retardierungen, welche bei Kindern mit TS zu beobachten sind, wenn die Epilepsie früh beginnt und schwer verläuft, durch frühzeitige Operationen verhindert werden können.

Schlüsselwörter: Tuberöse Sklerose, Epilepsie, mentale Retardierung, Epilepsiechirurgie

Chirurgie de l'épilepsie chez des patients avec sclérose tubéreuse

Les personnes atteintes de sclérose tubéreuse et souffrant d'épilepsies pharmacorésistantes présentent en général plusieurs lésions potentiellement épileptogènes, réparties dans les deux hémisphères cérébrales.

Il y a environ 10 ans, un tel cas de figure était encore un critère d'exclusion dans toute réflexion orientée vers une éventuelle chirurgie de l'épilepsie. Depuis, l'expérience a toutefois montré que les cas n'étaient pas rares où les crises épileptiques étaient constamment générées pendant des années par un seul foyer et que ces patients pouvaient être de bons candidats à une opération. L'innovation suivante, quasi révolutionnaire, a été l'introduction de procédures en plusieurs étapes chez des patients présentant des foyers dans les deux hémisphères – avec de bons résultats postopératoires.

A cela s'ajoute qu'avec l'expérience, on est toujours

mieux en mesure d'établir, y compris par des méthodes non-invasives, une distinction relativement fiable entre lésions épileptogènes et non-épileptogènes.

Cela dit, le progrès probablement le plus important est qu'aujourd'hui, des retards mentaux graves tels qu'on les observe chez des enfants atteints de ST et souffrant d'épilepsie à début précoce et à évolution sévère peuvent, dans des cas bien précis, être prévenus par une opération effectuée suffisamment tôt.

Mots clés : sclérose tubéreuse, épilepsie, retard mental, chirurgie de l'épilepsie

Introduction

Tuberous Sclerosis (TSC) is an autosomal dominant multiorgan disease with an incidence of about 1:6.000 [1, 2]. Gene-mutations are found in 85-90% of patients affected [3]. There are two types of mutations: patients with TSC1 have mutations on chromosome 9q34, encoding hamartin [4], patients with TSC2 mutations on chromosome 16p13, encoding tuberin [5] . Two thirds and more of the mutations are spontaneous [6, 7]. The disease is usually more severe in patients carrying TSC2-mutations, but there is a considerable overlap of symptoms and signs between both groups [6]. It is also possible to reliably diagnose TSC on the basis of clinical signs using the so called "Roach Criteria" [8 - 10]. The far majority of patients with TSC is suffering from epilepsy (80-90%; [11, 10, 12, 13]), with onset of epilepsy within the first year of life in two thirds of them [11, 14, 13]. Indeed, seizures are the presenting symptom in around 60% of the cases – but are often not leading to an immediate diagnosis, also not when other clinical signs are present [15, 16]. Epilepsies in TSC are often severe and a sufficient seizure control by medication is possible in less than half of the patients only [17, 18, 13]. The high risk of mental retardation (50-80%; [19, 15, 13, 20]) and the fact that many patients with TSC show autistic features [21 - 23] are adding to the burden of the disease.

Introduction on Epilepsy Surgery

There is most likely no other etiology by which it is possible to demonstrate more impressively how much progress has been made over the last decade in the field of epilepsy surgery then in TSC. Since the advent of MRI the few patients with single epileptogenic tubers and drug resistant seizures were always considered to be candidates for epilepsy surgery, but for a long time it was beyond the imagination of epileptologists that patients with multiple such lesions in both hemispheres could possibly benefit from surgery on the long run. In fact there is a drop in the rate of seizure free patients comparing the rate on ≤ 2 years follow up (64.5% in Engel's Class I) with the rate on > 2 years follow up (43.6 %) in the review by Madhavan et al. [24], but that difference did not reach statistical significance in the multi-variant analysis. In a series from Beijing reported by Liang et al. [25], 72% were seizure free at 1 year follow up, 60% at 2 years and still 54.5% at the 5 years follow up – a figure not very much different (if different at all) from long term outcome figures in patients with other etiologies who have undergone epilepsy surgery. 12 out of 18 children operated on at UCLA became seizure free – with an average length of follow up of 4.1 years! The length of follow up was not different between seizure free and not seizure free patients in the meta-analysis by Jansen et al. [26]. 177 operated patients with TSC were included in this comprehensive review; 57% became seizure free and a seizure reduction by more than 90% was achieved in another 18%. Out of these 177 patients 71 underwent focal resections, 74 lobar resections and 16 multilobar resections. In another meta-analysis 53% were in Engel's outcome class I and 11% in Class II [24]. In both studies duration of the epilepsy and the number of tubers had no influence on seizure outcome. A younger age at onset of epilepsy and bilateral interictal spikes were risk factors for seizure recurrence in the review by Madhavan et al. [24] but not in the analysis by Jansen et al. [26], in which mental retardation and spasms were associated with a less favorable outcome. In contrast to the data in the review by Madhavan et al. [24] a younger age at surgery and a shorter duration of epilepsy were associated with a more favorable outcome in the pediatric series from UCLA [27]. The highest risk factor for seizure recurrence in the meta-analysis by Jansen et al. [26] was "multifocal SPECT-findings".

Until several years ago epilepsy surgery was offered only to patients in whom a single focus in one hemisphere could be identified (the "principle tuber", the one and only "epileptogenic tuber"). In recent years boundaries in epilepsy surgery for patients with TSC have been pushed forward dramatically, from 2 step procedures for patients with foci in each hemisphere [28] to single step invasive recordings with subdural grids over both hemispheres in patients with multiple epileptogenic lesions within both hemispheres, (as identified by prior non-invasive investigations) [29], to the implantation of subdural grids bilaterally in search of foci in patients in whom the results of non-invasive evaluations did not provide a hypothesis with respect to the localization of the epileptogenic regions [30]. It is somewhat astonishing that outcome with respect to postoperative seizure control can be as good in patients with multiple foci and surgeries in both hemispheres as it is in patients with single, unilateral foci [29, 25], although there are other reports that multifocality is negatively correlated with seizure outcome [31].

At our center, over a period of 12 years, 10 children with TSC have been operated, including one girl with epileptogenic foci in both hemispheres (who has been

operated on in a multistep approach after evaluations with subdural grids both times); 6 are seizure free, 1 is in Engel's Class II, 3 are in Engel's Class 3 (worthwhile improvement). Despite all the progress the selection of patients with severe epilepsies caused by TSC however remains a challenge; and it cannot be emphasized enough that the decision whether a patient with TSC is a candidate for epilepsy surgery or not has to be made by the epilepsy specialists working at epilepsy centers with a large experience in epilepsy surgery – and not by the referring source [32]. On the other hand, for an optimal management of patients with TSC and drug resistant seizures, it is mandatory that physicians who are taking care of the patients "at home" and specialists at centers where the evaluation for epilepsy surgery is done are communicating closely with each other; e.g. a reconfirmation by the referring source that the electro-clinical picture which has been captured during a presurgical evaluation by means of a prolonged EEG-/Video-monitoring would fit well with what has been documented over months and years before, is extremely helpful in the decision making process. Nevertheless, in a number of patients it will be necessary to repeat investigations, e.g. by carrying out a second EEG-/Video-monitoring (which can sometimes be of shorter duration than the first prolonged EEG-/Video-monitoring) in order to document that one is dealing with a stable focus. Because of the nature of the disease it is not surprising that the ratio operated patients/patients evaluated for epilepsy surgery is not always as favorable as it is in other etiologies, e.g. as in Benign Tumors, Focal Cortical Dysplasia or Mesial Temporal Lobe Epilepsy.

Identification of the epileptic region in TSC

Non-invasive EEG and semiology : The selection for epilepsy surgery is not so difficult in patients who, over years, have just one single stable focus in their EEG, despite multiple tubers on imaging [33 - 35]. Within the context of the decision making process pro or against a proposal for surgery the interpretation of findings like interictal multifocal sharp waves, more than one focal seizure pattern, "generalized" EEG-seizure pattern, more than one clinical seizure type etc. can be extremely difficult. But there is consensus that patients with TSC and severe epilepsies, who present with such more "complex" electro-clinical pictures should not be excluded from considerations for surgery. More and more patients with more than one focus are now becoming seizure free post surgery (see previous paragraph).

Even in patients with a high number of tubers and other pathological signal changes and "diffuse" and "chaotic" electro-clinical pictures attempts must be made to correlate such findings with each other: epileptiform activities over brain areas, which look totally normal (cortical and subcortical level) are most likely representing "irritative" phenomena, e.g. as a result of (frequent) seizure spread. Generalized EEG-pattern, and generalized seizures (or spasms in association with generalized seizure pattern) are no indication for a callosotomy; this procedure will not lead to seizure freedom [26]; in TSC these signs and symptoms are always reflecting seizure spread or a kind of secondary generalization and the chance to find a resectable epileptogenic region which is the primary source of the seizures is not so bad.

MRI, epileptogenic tubers, non-epileptogenic tubers and epileptogenic regions: MRI-changes in patients with TSC are so characteristic that the diagnosis will not be missed. Only in patients with a single tuber the differential diagnosis from FCD type IIb can be sometimes more difficult. When seizures cannot be controlled by medication and when there are several tubers visible on MRI, the key question then is whether one is able to come up with a hypothesis from which region(s) seizures are most likely generated from – without knowing any other symptoms and signs, and without knowing the results from other tests. Indeed this question can be answered positively despite the fact that there is little data in the literature in support of this statement. Up to now centers have studied mainly the predictive value of (non-invasive) ancillary tests like PET, SPECT, MEG, MSI etc. for the identification of the "principle tuber(s)" (see next paragraph). But searching for "principle tubers", in our opinion, is a concept which neglects the fact that it is not so rare that the epileptogenic region is located outside from or even distant from tubers [36; own experience]. There is a variety of imaging features: one set of tubers consists of hypomyelinated hamartomas, which show a highly increased signal on T2- and are hypodense on T1-images. There is no epileptogenic tissue within the core of this tuber type, as it has been documented by means of invasive recordings [37] and these tubers are not epileptogenic when located strictly intracortical (at first glance – juxtacortical with no signal changes within the surrounding white matter may be more correct), even when their size is large. Epileptogenic are tubers who are surrounded by FCD – and theses changes are visible on T2- and on Flair-images and are appreciated as FCD by the experts ("white matter changes with features of FCD"; [38, 39; authors own experience]; but this view is not shared by all centers [40]. Focal Cortical Dysplasia is the underlying pathology of epileptogenic regions outside/distant from tubers (own experience) and the pathological substrate of the epileptogenic "non-tuber-areas" as reported by Wang et. al. [36]. Another set of tubers, showing the characteristic "transmantle sign" [41] resembles in all imaging aspects the type II b - FCD. Surprisingly, in TSC, only a minority of this lesion type is epileptogenic, which is in sharp contrast to the situation in patients with FCD. The explanation for this puzzling observation is most likely that the "transmantle-lesions in TSC", despite their similiarity with respect to

imaging aspects, are somewhat different in terms of cellularity from the "transmantle lesions in FCD": in TSC balloon-cells are outnumbering dysmorphic neurons, whereas in FCD type IIb with the transmantle sign dysmorphic neurons are outnumbering balloon cells [42] – and it has been shown by several authors that seizures are more associated with the presence of dysmorphic neurons and less with the presence of balloon cells [43 - 46]. Yet two other tuber types too seem to be associated more often with the generation of seizures: "calcified tubers" and "cyst-like-tubers" [38].

Such a sub-classification of different tuber types is missing in 2 recent papers, both addressing the question of seizure generation within tubers vs. seizure generation within peri-tuberal cortex: according to Mohamed et al. [41] most seizures in their series were generated from inside the tubers, whereas Ma et al. [47] reported "heterogenous" situations – seizure onset zones within and outside from tubers (= inside of perituberal cortex).

With increasing experience in the judgement of the various changes in the MRI of patients with TSC one can expect that more publications will address the meaning of different tuber types and other signal changes as far as the non-invasive identification of the epileptogenic region is concerned. In addition Gallagher et al. [48] have shown that different tuber types can also have a predictive value for variables other then epileptogenicity, e.g. for being associated with giant cell tumors (SEGAs), with autism etc.

Ancillary tests – PET, SPECT, MEG, Magnetic Source Imaging (MSI):

There is no generally accepted protocol on when and how to use additional tests (additional to prolonged EEG-/Video-monitoring and MRI) in the determination of the epileptogenic region in TSC. For many years, one pediatric center (Detroit) has been heavily relying on AMT-PET [49 - 52]), because of the relative low yield of FDG-PET in an etiology characterized by multiple lesions [53], others believe in the value of ictal SPECT [54, 55] or MEG [56]. There is reason to assume that regarding postoperative seizure outcome, combinations of these tests may have a higher positive predictive value than single tests alone, like it is the case when Magnetic Source Imaging (MSI) is combined with PET/co-registered with MRI [27].

Timing of epilepsy surgery in Tuberous Sclerosis – Prevention of severe mental retardation

Like in patients with other etiologies a referral for a presurgical evaluation is indicated when seizures are not controlled after the administration of 2 appropriate antiepileptic drugs and when the epilepsy has a negative impact on the patient's quality of life. The reality however looks different. Early referrals are rather the exception. Because of anticipated difficulties in the identification of the epileptogenic region and a widely spread scepticism regarding their chances by surgery, patients with TS usually get numerous AED's prior to a formal presurgical evaluation, an attitude which often delays surgery for years. This kind of treatment might be justified as long as mental development is not impaired but it is the wrong approach when patients do not develop well. The main risk factors for a permanent mental retardation *are early onset of epilepsy/onset within the first year of life, a presentation with infantile spasms* and even worse the occurrence of a West Syndrome and duration of a West Syndrome. *A high tuber count is another risk factor as are bilateral tubers and tuber localization within the temporal lobes* [57 – 62, 20]. But there are also patients with TS who are mentally normal despite *a high tuber count*; these are persons without epilepsy or with well controlled seizures [63]. Therefore, when suffering from drug resistant seizures, also patients with large numbers of tubers deserve a responsible discussion with respect to a possible early epilepsy surgery. Jansen et al. [64] presented data showing that most likely not the number of tubers is so relevant regarding mental development but the total brain volume, occupied by tubers. Withholding early surgery because the epilepsy a patient with TS is suffering from seems not to be so severe ("considering how his MRI looks like") is a doubtful approach. In an investigation of children (with a variety of etiologies) with and without infantile spasms (IS) who had undergone epilepsy surgery Jonas et al. [65] were able to show that patients with IS, who had had lower IQ-scores prior to surgery than the children in the other group but who had been operated on at younger ages than patients without IS (in whom the epilepsies prior to surgery had been milder and who had developed better before surgery) had bypassed the other children in terms of mental development on follow up investigations !! Prompt cessation of seizures is a key point in the attempt to prevent a permanent mental retardation – and to keep a West Syndrome as short as possible is most important [66, 24, 67] – whether this is achieved by medication or by surgery seems to be not so decisive.

Risk factors for Autism Spectrum Disorders (ASD) in patients with TSC by and large overlap with the risk factors for mental retardation [68, 60, 69, 70]. Unfortunate expectations that patients with TS might recover from ASDs post successful epilepsy surgery (successful in terms of seizure control) must be kept low; this is a problem in general in epilepsy surgery; variables other then the epilepsy (e.g. tubers within both temporal lobes;) seem to play greater role. What can be seen sometimes are minor positive changes which however might not be so minor for the quality of life of the whole family of a patient with TSC.

References

1. *Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. Ann NY Acad Sci 1991; 615: 125-127*
2. *Crino PB, Nathanson KL, Petri Henske E. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med 2006; 355: 1345-1356*
3. *Yates JR, Maclean C, Higgins JN et al. Tuberous Sclerosis 2000 Study Group: The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. Arch Dis Child 2011; 96: 1020-1025*
4. *van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. Science 1997; 277: 805-808*
5. *European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. Cell 1993; 75: 1305-1315*
6. *Jansen FE, Braams O, Vincken KL et al. Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations. Neurology 2008: 70: 908-915*
7. *Sancak O, Nellist M, Goedbloed M et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DANN techniques in tuberous sclerosis complex. Eur J Hum Gen 2005; 13: 731-741*
8. *Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised diagnostic criteria. J Child Neurol 1998; 13: 624-628*
9. *Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2004; 19: 643-649*
10. *Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous Sclerosis Study Group: Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. Epilepsia 2007; 48: 617-630*
11. *Gomez MR. Natural history of cerebral tuberous sclerosis. In: Gomez MR, Sampson JR, Whittemor VH (eds): Tuberous Sclerosis Complex: Developmental Perspectives in Psychiatry. New York: Oxford University Press, 1999: 29-46*
12. *Curatolo P, D'Argenzia L, Cerminara C, Bombardieri R. Management of epilepsy in tuberous sclerosis complex. Expert Rev Neurother 2008; 8: 457-467*
13. *Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia 2010; 51: 1236-1241*
14. *Jozwiak S, Schwarz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. Child Neurol 2000; 15: 652-659*
15. *Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ. Tuberous Sclerosis Complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. Dev Med Child Neurol 2006; 48: 495-499*
16. *Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms and commonly missed signs. Pediatrics 2011; 127: 117-125*
17. *Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. Eur J Paediatr Neurol 2002; 6: 15-23*
18. *Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. Brain Dev 2002; 23: 649-653*
19. *Osborne J, Webb D. Seizures and intellectual disability associated with tuberous sclerosis. Dev Med Child Neurol 1993; 35: 276*
20. *Kassiri J, Snyder TJ, Bhargava R et al. Cortical tubers, cognition, and epilepsy in tuberous sclerosis. Ped Neurol 2011; 44: 328*
21. *Gillberg C. Subgroups in autism: are there behavioural phenotypes typical of underlying medical conditions? J Intellect Disabil Res 1992; 36: 201-214*
22. *Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis. J Child Neurol 2004; 19: 675-679*
23. *Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. Epilepsy Behav 2011; 22: 735-739*
24. *Madhavan D, Schaffer S, Yankovsky A et al. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: A multicenter survey. Epilepsia 2007; 48: 1625-1628*
25. *Liang S, Li A, Zhao M, Jiang H et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: Emphasis on surgical candidate and neuropsychology. Epilepsia 2010; 51: 2316-2321*
26. *Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic view. Epilepsia 2007; 48: 1477-1484*
27. *Wu JY, Salamon N, Kirsch HE et al. Noninvasive testing, early surgery and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. Neurology 2010; 74: 392-398*
28. *Romanelli P, Najjar S, Weiner HL, Devinsky O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: multistage procedures with bilateral or multilobar foci. J Child Neurol 2002; 17: 689-692*
29. *Weiner HL. Tuberous sclerosis and multiple tubers: localizing the epileptogenic zone. J Child Neurol 2006; 21: 845*
30. *Carlson C, Teutonico F, Elliott RE et al. Bilateral invasive electroencephalography in patients with tuberous sclerosis complex: a path to surgery? J Neurosurg Pediatr 2011; 7: 421-430*
31. *Teutonico F, Mai R, Devinsky O et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex:early predictive elements and outcome. Childs Nerv Syst 2008; 24: 1437-1445*
32. *Cross JH, Jayakar P, Nordli D et al. International League against Epilepsy, Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics: Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. Epilepsia 2006; 47: 952-959*
33. *Jansen FE, van Huffelen AC, Bourez-Swart M, van Nieuwenhuizen O. Consistent localization of interictal epileptiform activity on EEGs of patients with tuberous slerosis complex. Epilepsia 2005; 46: 415-419*
34. *Lachhwani DK, Pestana E, Gupta A et al. Identification of candidates for epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. Neurology 2005; 64: 1651-1654*
35. *van der Heide A, van Huffelen AC, Spetgens WP et al. Identification of the epileptogenic zone in patients with tuberous sclerosis: concordance of interictal and ictal epileptiform activity. Clin Neurophysiol 2010; 121: 842-847*
36. *Wang Y, Greenwood JSF, Calcagnotto ME. Neocortical hyperexcitability in a human case of tuberous sclerosis complex and mice lacking neuronal expression of TSC1. Ann Neurol 2007; 61: 139-152*
37. *Major P, Rakowski S, Simon MV et al. Are cortical tubers epileptogenic? Evidence from electrocorticography. Epilepsia 2009; 50: 147-154*
38. *Chu-Shore CJ, Major P, Montenegro M, Thiele E. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous slerosis complex. Neurology 2009; 72: 1165-1169*
39. *Jahoda A, Krsek P, Marusic P et al. Surgical strategies in tuberous sclerosis patients: effectiveness of extended tuberectomies. Epilepsia 2010; 51(Suppl 4): 31*
40. *Mohamed AR, Bailey CA, Freeman JL et al. Intrinsic epileptogenicity of cortical tubers revealed by intracranial EEG-monitoring. Neurology 2012; 23: 2249-2257*
41. *Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Bollen AW, Grant PE. Focal transmantle dysplasia: A specific malformation of cortical development. Neurology 1997; 49: 1148-1152*

42. Cepeda C, Andre VM, Yamazaki I et al. Comparative study of cellular and synaptic abnormalities in brain tissue samples from pediatric tuberous sclerosis complex and cortical dysplasia type II. Epilepsia 2010; 51(Suppl 3): 160-165
43. Boonyapisit K, Najm I, Klem G et al. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: Direct electrocorticographic-histopathologic correlations. Epilepsia 2003; 44: 69-76
44. Cepeda C, Andre VM, Flores-Hernandez J et al. Pediatric cortical dysplasia: correlations between neuroimaging, electrophysiology and location of cytomegalic neurons and balloon cells and glutamate/GABA synaptic circuits. Dev Neurosci 2005; 27: 59-76
45. Cepeda C, Andre VM, Levine MS et al. Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: The dysmature cerebral development hypothesis. Epilepsy Behav 2006: 9: 219-235
46. Andre VM, Cepeda C, Vinters HV et al. Interneurons, GABA currents, and subunit composition of the GABAA receptor in type I and type II cortical dysplasia. Epilepsia 2010; 51(Suppl3): 166-170
47. Ma TS, Elliot RE, Devinsky O et al. Electrocorticographic evidence of perituberal cortex epileptogenicity in tuberous sclerosis complex. J Neurosurg Pediatr 2012; 5: 376-382
48. Gallagher A, Madan N, Stemmer-Rachaminov A, Thiele EA. Progressive calcified tuber in a young male with tuberous sclerosis complex. Dev Med Child Neurol 2010; 52: 1062-1065
49. Chugani DC, Chugani HT, Muzik O et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha [11 C] methyl-l-tryptophan positron emission tomography. Ann Neurol 1998; 44: 858-866
50. Asano E, Chugani DC, Muzik O et al. Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex. Neurology 2000; 54:1976-1984
51. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O et al. Alpha-methyl-l-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. Neurology 2003; 60: 960-968
52. Kagawa K, Chugani DC, Asano E et al. Epilepsy surgery outcome in children with tuberous sclerosis complex evaluated with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography (PET). J Child Neurol 2005; 20: 429-438
53. Rintahaka P, Chugani HAT. Clinical role of positron emission tomography in children with tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 1997; 12 : 42-52
54. Koh S, Jayakar P, Resnick T et al. The localizing value of ictal SPECT in children with tuberous sclerosis complex and refractory partial epilepsy. Epileptic Disorders 1999; 1: 41-46
55. Abolan MS, Wong-Kislei L, Rank M et al. SISCOM in children with tuberous sclerosis-complex related epilepsy. Pediatric Neurology 2011; 45: 83-88
56. Jansen FE, Huiskamp G, van Huffelen AC et al. Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis: a comparison of high-resolution EEG an MEG. Epilepsia 2006; 47: 108-114
57. Jambaque I, Cusmai R, Curatolo P et al. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. Dev Med Child Neurol 1991; 33: 698-705
58. Jozwiak S, Goodman M, Lamm SH. Poor mental development in patients with tuberous sclerosis complex: clinical risk factors. Arch Neurol 1998; 55: 379-384
59. O'Callaghan FJ, Harris T, Joinson C et al. The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. Archives of Disease in Childhood 2004; 89: 530-533
60. Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. Neurology 2005; 65: 235-238
61. Zaroff CM, Barr WB, Carlson C et al. Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex. Seizure 2006; 15: 558-562
62. Wong V, Khong PL. Tuberous sclerosis complex: correlation of magnetic resonance imaging (MRI) findings with comorbidities. J Child Neurol 2006; 21: 99-105
63. Kaczorowska M, Jurkiewicz E, Domanska-Pakiela D et al. Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. Epilepsia 2011; 52: 22-27
64. Jansen FE, Vincken KL, Algra A et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. Neurology 2008; 70: 916-923
65. Jonas R, Asarnow RT, LoPresti C et al. Surgery for symptomatic infant onset epilepsy with and without infantile spasms. Neurology 2005; 64: 746-750
66. Bombardieri R, Pinci J, Moavero R et al. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. Eur J Paediatr Neurol 2010; 14: 146-149
67. Jozwiak S, Kotulska K, Doman´ska-Pakieła D et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. Eur J Paediatr Neurol 2011; 15: 424-431
68. Bolten PF, Griffiths PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. Lancet 1997; 349: 392-395
69. Kothur K, Ray M, Malhi P. Correlation of autism with temporal tubers in tuberous sclerosis complex. Neurol India 2008; 56: 74-76
70. Numis AL, Major P, Montenegro MA et al. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. Neurology 2011; 76: 981-987

Address for correspondence:
Dr. med. Hans Holthausen
Neuropädiatrische Klinik und
Klinik für Neurorehabilitation
Epilepsie-Zentrum für Kinder und Jugendliche
Schön-Klinik Vogtareuth
Krankenhausstrasse 20
D 83569 Vogtareuth
Tel. 0049 8038 90 37 88/47 88
Fax 0049 8038 90 44 88
j.holthausen@schoen-kliniken.de

Reinhard Keimer[1] und Gerhard Kluger[2]
[1] Schwerpunktsprechstunde Neuropädiatrie, Stuttgart, Deutschland
[2] Klinik für Neuropoädiatrie und Neurologische Rehabilitation, Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche, Schön Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Deutschland

Zusammenfassung

Das DS ist eine sich langsam entwickelnde Erkrankung des zu Beginn gesund erscheinenden Säuglings, die im klinischen Verlauf deutlich wird und sich in den folgenden Monaten und Jahren verändert. Der Schweregrad der Erkrankung ist anfangs nicht vorhersehbar und ist sehr individuell. Die Epilepsie ist oft therapieresistent. Anfallsfreiheit kann nicht unbedingt erreicht werden und muss nicht unter allen Umständen das Therapieziel sein. Eine umfassende Betreuung von Familien mit Dravet-Syndrom erfordert eine vertrauensvolle und kompetente Zusammenarbeit zwischen den Betroffenen, dem Arzt und Epileptologen sowie den Therapeuten. Die Eltern sind in Sorge um die Entwicklung der Kinder, die Behandelbarkeit der Epilepsie, fieberhafte Infekte, Impfungen, Beschulbarkeit und Lebensprognose. Unterstützend in dieser Situation sind örtliche Selbsthilfegruppen sowie entsprechende Foren im Internet, die kompetent informieren (http://kimberlys.de, http://dravet.org oder www.dravet.ch). In Deutschland organisiert die DS-Selbsthilfegruppe jährliche Patiententreffen mit Fortbildungsveranstaltungen in verschiedenen Regionen.

Epileptologie 2013; 30: 34 – 42

Schlüsselwörter: Schwere myoklonische Epilepsie, Dravet-Syndrom, Fieberkrämpfe, SCN1a-Deletion, PCDH19-Mutation

Dravet Syndrome: New Findings – better and more Comprehensive Treatment?

The Dravet Syndrome is a slowly developing disease of infants who seem to be healthy at the beginning of the clinical course. However, this changes significantly in the following months and years. The severity of the disease can initially not be foreseen and is very individual. Epilepsy is often refractory to treatment. Seizure freedom may not necessarily be achieved and need not be the therapeutic goal under any circumstances. A comprehensive care for families with Dravet syndrome requires professional cooperation full of confidence between patient, pediatrician, epileptologist, and therapist. The parents are much concerned about child development, the treatability of epilepsy, febrile infections, vaccinations, school maturity respectively school readiness as well as life prognosis. Local support groups are helpful in this situation. Moreover, appropriate forums on the internet provide useful and important information (http://kimberlys.de, http://dravet.org). In Germany the Dravet Syndrome support groups organize yearly seminars in various regions for the training of patients and their families.

Key words: Infantile severe myoclonic epilepsy, Dravet syndrome, febrile seizures, SCN1a-deletion, PCDH19-mutation

Le syndrome de Dravet (SD): de nouveaux enseignements, une thérapie améliorée et plus complète ?

Le SD est une maladie à évolution lente du nourrisson apparemment sain à première vue. Il devient manifeste à mesure que l'évolution clinique progresse et change au fil des mois et des années. La gravité de la maladie n'est initialement pas prévisible et très individuelle. L'épilepsie est souvent pharmaco-réfractaire. Il n'est pas toujours possible de supprimer les crises totalement, mais l'absence de crises n'est pas une priorité thérapeutique absolue en toutes circonstances. Une prise en charge complète des familles frappées par le syndrome de Dravet nécessite une collaboration compétente, imprégnée de confiance, entre les personnes concernées, le médecin épileptologue, ainsi que les thérapeutes. Le développement de l'enfant, les pistes thérapeutiques envisageables, les maladies infectieuses fébriles, les vaccins, la possibilité d'une scolarisation et le pronostic de vie sont des sujets de préoccupation réels pour les parents. Pour les aider dans cette situation, ils peuvent se tourner vers les groupes d'entraide ou les forums spécialisés sur internet qui peuvent aussi apporter un certain secours (http://kimberlys.de, http://dravet.org ou www.dravet.ch). En Allemagne, le

groupe d'entraide SD organise chaque année des réunions de patients avec des manifestations de formation continue dans diverses régions.

Mots-clés : Epilepsie myoclonique grave, syndrome de Dravet, convulsions fébriles, délétion dans SCN1a, mutation dans PCDH19

Definition

Es handelt sich um ein Epilepsiesyndrom, das Frau C. Dravet 1978 [1] unter dem Begriff „Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy" (SMEI) beschrieben hat. Die ILAE-Klassifikation von 1989 charakterisiert die „Visitenkarte" dieser Epilepsie durch das Auftreten von „febrilen und afebrilen, generalisierten und unilateralen, klonischen und tonisch-klonischen Anfällen, die im 1. Lebensjahr bei bisher gesunden Kindern vorkommen und später verbunden sind mit myoklonischen Anfällen, atypischen Absencen und partiellen Anfällen, therapieresistent auf Antiepileptika". Eine Entwicklungsverzögerung wird häufig im 2. Lebensjahr offensichtlich. Zusätzlich soll sich gemäss der ursprünglichen Definition eine positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe und Epilepsien finden lassen. Die aktuell noch gültige Syndromdefinition wird heute aufgrund der zunehmenden Erfahrung mit dem Krankheitsbild durch molekulargenetische Diagnostik ergänzt.

Epidemiologie

Das Dravet-Syndrom (DS) wird seit einigen Jahren vermehrt diagnostiziert, da der Bekanntheitsgrad zugenommen hat und in vielen Fällen ein molekulargenetischer Nachweis möglich geworden ist. Bei Kindern mit Beginn einer Epilepsie in den ersten drei Lebensjahren werden in grösseren Patientengruppen Häufigkeiten des DS von bis zu 7 % beschrieben. In der Gesamtgruppe kindlicher Epilepsien einer spanischen Studie mit 365 Patienten werden Angaben von 1,4 % von der Gesamtgruppe gemacht [1]. Die Prävalenz in den USA für 2008 wurde auf 2'000-8'000 Fälle geschätzt.

Die Erkrankung trägt in der Orphanet-Klassifikation die Bezeichnung 33069.

Genetik

Das Dravet-Syndrom ist zunächst eine rein klinische Diagnose. In über 80 % der Patienten finden sich Mutationen in der alpha-Untereinheit des Natrium-Kanal-Gens („sodium channel") SNC1A auf Chromosom 2. Die Art der Mutation („missense", „truncation") scheint nach neuen Daten wohl keinen Einfluss auf die Schwere der Erkrankung zu haben [2]. Spannungsabhängige Natrium-Kanäle sind bedeutsam für die Initiierung und Propagation von Aktionspotenzialen [3] (**Abbildung 1**). Da die SCN1A-Mutationen vor allem die Interneurone betreffen, die überwiegend inhibitorisch (= hemmend) auf die Aktionspotenzialausbreitung wirken, erklärt die durch die SCN1A-Mutationen bedingte verminderte Inhibition die Epileptogenese bei Patienten mit DS (zumindest zum grossen Teil).

Bei dem typischen klinischen Bild eines DS sollte zunächst immer SCN1A-Diagnostik veranlasst werden.

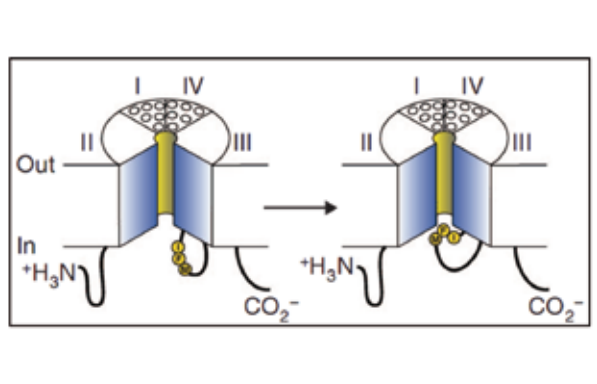

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Na-Kanals mit seinen 4 Untereinheiten. Catterall WA et al. J Physiol 2010; 588: 1849-1859

Sie ist seit einigen Jahren in verschiedenen humangenetischen Labors mit hoher Zuverlässigkeit verfügbar. In einem Labor in Spanien (http://www.dravetfoundation.eu/test-geneticoen) wird sogar kostenlose Gen-Stufen-Diagnostik nach Voranmeldung über das Internet angeboten. Dies ist insofern wichtig, als einzelne Krankenversicherer die Kosten für diese Untersuchung nicht übernehmen. Aktuell werden auch schon erste Gruppenuntersuchungen (Panel-Diagnostik) von multiplen Epilepsie-Genen zum Preis einer einzelnen SCN1A-Diagnostik angeboten. Der Stellenwert dieser Untersuchungen ist aktuell noch in der Diskussion.

SCN1A-Mutationen finden sich allerdings nicht nur bei Patienten mit einem DS, sondern auch bei anderen Epilepsieformen. Ein Beispiel ist das GEFS-plus-Syndrom („generalized epilepsy with febrile seizures"). Es handelt sich hier um eine mildere Variante des DS, bei der familiär gehäuft Fieberkrämpfe und andere unterschiedliche idiopathische Epilepsiesyndrome auftreten. Diese Kinder sind oft nur leicht entwicklungsverzögert, die Epilepsie kann mit und ohne Behandlung nach dem 6. Lebensjahr zum Stillstand kommen. Auch bei Familien mit anderen neurologischen Erkrankungen ohne Epilepsie (zum Beispiel bei Autismus) sind SCN1A-Mutationen bekannt. Der Befund einer solchen Mutation, der unbedingt von einem Humangenetiker interpretiert sein muss, erlaubt nur zusammen mit der klinischen Symptomatik die Diagnosestellung eines DS.

Tritt jedoch als Beispiel ein erster prolongierter Halbseitenkrampfanfall mit Fieber um den 6. Lebens-

monat 1-3 Tage nach einer Impfung auf, würde ein positiver SCN1A-Befund das DS sichern. Allerdings ist individuell und nach einer fundierten Aufklärung der Eltern der Zeitpunkt der SCN1A-Diagnostik zu überlegen. Wichtig ist bei der Aufklärung vor der molekulargenetischen Diagnostik der Hinweis, dass es sich bei den SCN1A-Mutationen bei DS meistens um Spontanmutationen handelt. Wang J. et al. [4] fanden bei 188 Patienten mit SCN1A-Mutationen nur 6,6 % vererbte Fälle. Dies kann für die weitere Familienplanung sehr bedeutsam sein. Allerdings muss jedoch auch die meistens ungünstige Langzeitprognose bezüglich Anfallsfreiheit und normaler kognitiver Entwicklung angesprochen werden.

Nicht bei allen Patienten mit der **klinischen** Diagnose eines DS liegen SCN1A-Mutationen vor. Bei Mädchen mit leicht vom DS abweichender Symptomatik finden sich nicht selten Mutationen des PCDH19-Gens (Protocadherin) auf Chromosom Xq22.1.

In einer Untersuchung von Kwong et al. [5] an 18 Kindern mit dem klinischen Bild eines DS wurde die Diagnose einer SCN1A-Mutation bei 83 % bestätigt. 16 % der SCN1A-negativen Kinder hatten eine PCDH19-Mutation. Diese genetische Epilepsie wird x-chromosomal von gesunden Vätern übertragen. Protocadherin wird im ZNS an der synaptischen Membran exprimiert. Das Epilepsiesyndrom kann vom DS durch einen variablen und eher späteren Beginn der Erkrankung zwischen dem 6. und 36. Lebensmonat abgegrenzt werden. Die Anfälle treten auch unabhängig von fieberhaften Erkrankungen auf. Die Entwicklungsprognose wird als „variabel“ eingeschätzt.

Wichtig ist die frühzeitige klinische Verdachtsdiagnose eines DS und die Einleitung eines Syndromspezifischen umfassenden Behandlungskonzeptes. Ob und wann eine molekulargenetische Diagnostik erfolgen soll, muss mit dem betreuenden Arzt und den Eltern abgesprochen werden.

Der positive Nachweis einer SCN1A-Deletion als Ursache einer bestehenden Symptomatik kann sehr hilfreich sein. Dies konnten Brunklaus et al. [6] in einer Umfrage bei 163 DS-Patienten über den Nutzen der genetischen Diagnostik gut belegen: bei 67 % der Patienten wurde geplante zusätzliche Diagnostik vermieden, bei 69 % bzw. 74 % beeinflusste es die Medikamentenwahl bzw. wurde die Medikation geändert. Bei 42 % verbesserte sich hierdurch die Anfallskontrolle.

Klinik

Lambari et al. [7] haben den Verlauf dieser Epilepsie in 3 Stadien eingeteilt: eine „febrile phase“ im 1. Lebensjahr, eine „catastrophic phase“ unterschiedlicher Dauer und eine „sequel phase“ oder auch stabile Phase mit meist fortbestehender Epilepsie und dem Bild einer unterschiedlich ausgeprägten Mehrfachbehinderung (**Abbildung 2**).

Die **Phase 1** der Erkrankung beginnt zwischen dem 5. und 8. Lebensmonat, sehr selten nach dem 1. Lebensjahr. Der 1. Anfall ist typischerweise generalisiert tonisch-klonisch oder unilateral, getriggert durch einen fieberhaften Infekt, oft protrahiert oder statusartig verlaufend (>20 Minuten Dauer) im Vergleich zu einem einfachen Fieberkrampf. Auch komplex-partielle Anfälle sind möglich. Er tritt oft nach einer Impfung auf und kann auch afebril sein. Das nach diesem Ereignis durchführte Wach- oder Schlaf-EEG ist normalerweise unauffällig, gelegentlich weist es eine Theta-Rhythmik auf. Bei 20-25 % der Kinder soll schon in diesem Alter unter Fotostimulation (diese wird im Säuglingsalter meist nicht durchgeführt) generalisierte Spike-Wave-Aktivität vorkommen [1]. Dieser erste Anfall wird oft als Fieberkrampf gedeutet und keine Behandlung eingeleitet. Weitere, auch afebrile Anfälle treten meist schon nach wenigen Wochen und Monaten auf (im Mittel nach 6 Wochen) und führen dann zur Vorstellung beim Hausarzt mit der Frage, ob es Möglichkeiten gibt, weitere Krampfanfälle zu vermeiden, wie man sich bei Impfungen verhalten soll, und ob nicht ein EEG oder weitere Diagnostik nötig sind. In dieser Zeit fällt oft eine beginnende Entwicklungsverzögerung auf, die im Verlauf des 2. Lebensjahres deutlich erkennbar wird und durch Entwicklungstests belegbar ist [8]. Die Variationsbreite des Ausmasses der geistigen Behinderung wird in der angeführten Literatur von leicht bei 25 % bis schwer bei 50 % der Betroffenen beschrieben. Eine normale intellektuelle Entwicklung scheint die Ausnahme zu sein [9].

In der **2. Phase** („catastophic phase“) haben die Kinder verschiedene Anfallstypen. Es treten Grand mal- oder alternierende Hemi-Grand mal-Anfälle auf, myoklonische Anfälle, einfach- und komplex-fokale Anfälle. Die grossen Anfälle sind oft lang und gehen in einen Status epilepticus über mit der Notwendigkeit einer intensiv-medizinischen Behandlung. Die Häufigkeit des Auftretens konvulsiver Staten wird in der Literatur mit bis zu 74 % angegeben [10]. Diese Situation ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden, die Sakauchi et al. [11] in einer retrospektiven Studie von 623 DS-Patienten mit 63 (10,1 %) Todesfällen analysieren. 31 Patienten (5 % der Gesamtpopulation) verstarben am „sudden death“, 3,4 % im Rahmen eines Status epilepticus. Die Daten der IDEA League (International Dravet Syndrome Epilepsy Action League) aus 2011 zeigen ähnliche Ergebnisse [12]: von 833 Patienten verstarben 31 Kinder (3,7 %) (**Abbildung 3**).

Oft werden auch Hemikonvulsionen mit einer fortbestehenden Halbseitenparese sowie globaler neurologischer Verschlechterung beobachtet. Neben diesen eindrucksvollen Grand mal-Anfällen treten bei den Kindern in den ersten Lebensjahren myoklonische Anfälle auf, manchmal schon in den ersten Lebensmonaten, gehäuft beim Aufwachen und bei Müdigkeit. Im Schlaf verschwinden sie. Sie können ausgelöst werden durch Fotostimulation bei einer EEG-Ableitung. Häufig sind

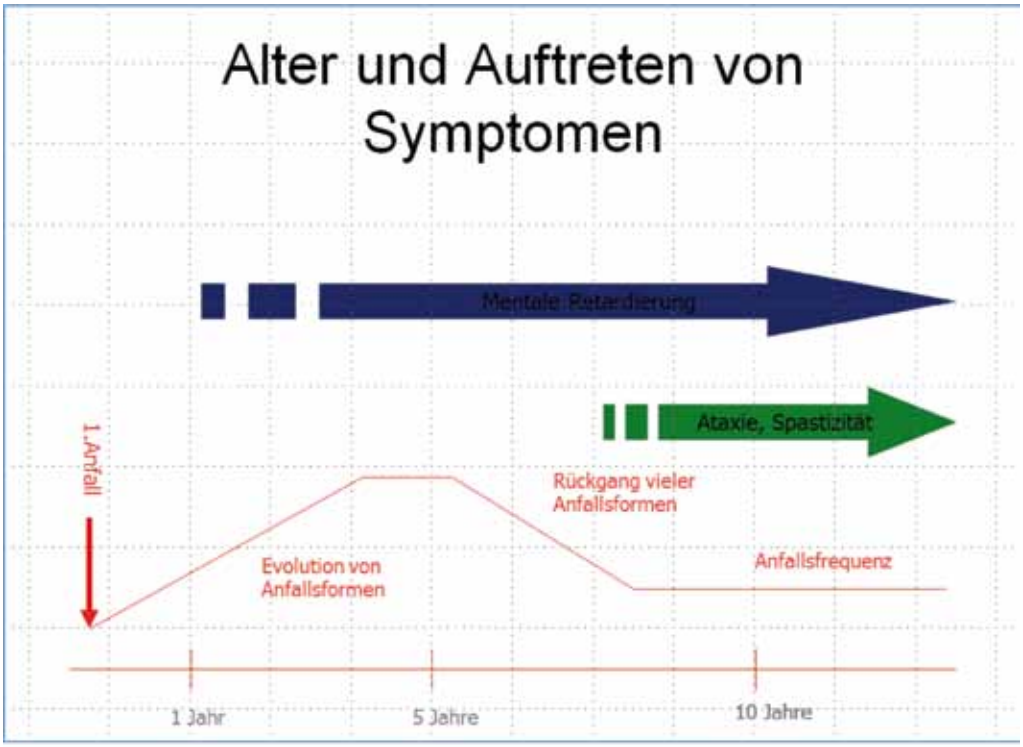

Abbildung 2: Schematische Darstellung des klinischen Verlaufs beim DS (mit freundlicher Genehmigung von Prof. U. Brandl, Jena)

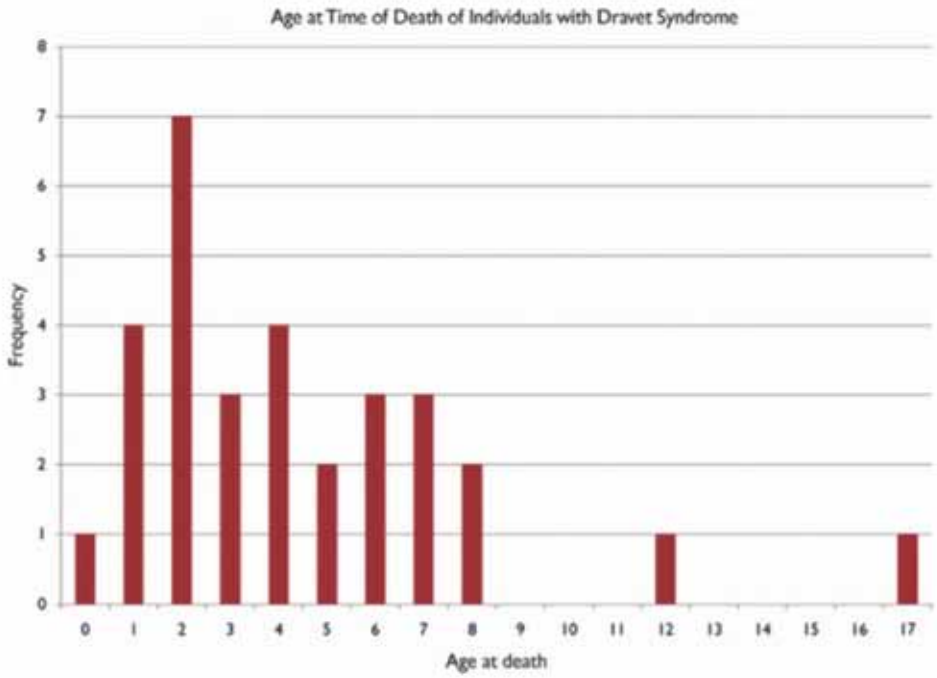

Abbildung 3: Altersverteilung aufgetretener Todesfälle bei 31 von 833 Patienten mit DS. Skluzacek JV et al. Epilepsia 2011; 52(Suppl 2): 95-101

diese Myoklonien von atypischen Absencen begleitet, bei denen die Kinder eingeschränkt responsibel sind. Augenblinzeln und Tonusverlust der Nackenmuskulatur („head drop“) kommen vor. Typischerweise beobachtet man bei 30-40 % non-konvulsive Staten mit Umdämmerung, Myoklonien, Hypersalivation und erhöhtem

Muskeltonus. Diese Zustände können mehrere Stunden (auch Tage) anhalten, wenn sie nicht unterbrochen werden. Das EEG ist auffällig mit hochamplitudiger generalisierter Spike-Wave-Aktivität [1]. Einfach-fokale und komplex-fokale Anfälle kommen bei bis zu 78 % der DS-Patienten vor, typischerweise oft mit Symptomen des autonomen Nervensystems wie Schwitzen, Speicheln, Zyanose, Flush, Hautblässe, oralen Automatismen [1].

Triggerfaktoren für Anfälle

Typisch für das DS ist die extreme Empfindlichkeit vor allem junger Kinder, auf bestimmte äussere Reize mit einer Verschlechterung der Anfallssituation zu reagieren. Diese Faktoren sind Temperaturschwankungen, Infekte und Impfungen, Lichtmuster, körperliche Aktivität und emotionaler Stress. **Temperaturschwankungen** bzw. Fieber sind meist von Atemwegsinfektionen begleitet und lösen gehäuft epileptische Anfälle aus. Die Tatsache, dass aber auch heisse Bäder Anfälle provozieren können, zeigt, dass der begleitende Virusinfekt nicht unbedingt der entscheidende Triggerfaktor sein kann. Entsprechende theoretische Arbeiten aus Japan am Mausmodell haben dieses Phänomen untersucht und in klinischen Studien wissenschaftlich belegt [13].

Der erste Anfall wird sehr oft nach **Impfungen** beobachtet. Interessanterweise hatten in einer Studie mit 70 DS-Kindern 27 % Anfälle nach einer Impfung. Bei 32 % bestand zu diesem Zeitpunkt kein Fieber und bei 16 % war dies die Erstmanifestation der Erkrankung. Die häufigsten vorausgegangene Impfungen waren die DPT- und die MMR-Impfung. Bei der MMR-Impfung betrug das Intervall zwischen Impfung und Anfall typischerweise 8-12 Tage [14, 15]. Bei den vielen im Plan vorgesehenen Impfterminen ist dieses Phänomen oft ein grosses Problem für Kinderarzt und Eltern. Beide haben Angst und Sorge vor der nächsten notwendigen Impfung und schieben diese immer weiter hinaus, so dass viele DS-Kinder keinen ausreichenden Impfschutz haben.

Fotosensitivität und Anfallsauslösung durch Muster („pattern“) in Form von Myoklonien und Blinzeln werden schon bei jungen Kindern und Säuglingen beschrieben [16]. Sie kann im weiteren Verlauf verschwinden, aber auch zu Selbststimulation führen. Aus diesem Grunde sollte während der EEG-Ableitung auch immer ein Provokationstest durch Flickerlichtstimulation erfolgen. Die Eltern von DS-Kindern berichten häufig, dass es bei emotionaler Anspannung (Geburtstagsfeier, Weihnachten, Kindergartenfeste), aber auch bei körperlich anstrengenden Aktivitäten (Spielplatz, Rennen) zu Anfällen kommt.

Klinisch-neurologisch sind die Kinder bis zum Krankheitsbeginn meistens unauffällig. Oft kommt es mit den ersten langen Fieberkrämpfen zu einem Knick in der Entwicklung mit zunächst muskulärer Hypotonie und Ataxie (ca. 80 % der Kinder). Später können sich gesteigerte Sehnenreflexe mit Pyramidenbahnzeichen und Spitzfüssen entwickeln sowie interiktale Myoklonien. Typisch sind auch Zeichen der autonomen Dysfunktion mit Schwitzen, kalten Extremitäten, Reflux, Tachykardien und Schwankungen der Pupillenweite [1]. In Einzelfällen kann es zu einer akuten Enzephalopathie kommen. Die Kinder trüben meist im Rahmen eines statusartig verlaufenden Krampfanfalls ein und können für mehrere Tage komatös bleiben. Der Anfallsstatus lässt sich schlecht durchbrechen und macht eine Behandlung auf der Intensivstation nötig. Diese Situation ist mit einer hohen Mortalität verbunden [11].

Die psychomotorische Entwicklungsverzögerung wird im 2. Lebensjahr zunehmend deutlich [17] (**Abbildung 4**). Sie betrifft auch die Sprachentwicklung, die Feinmotorik, die Wahrnehmung und Verarbeitung von Sinneseindrücken. Letztendlich sind die meisten Kinder zumindest nicht in der Regelschule beschulbar oder benötigen Integrationshilfen. Das frühe Auftreten von myoklonischen Anfällen und atypischen Absencen ist eher mit einer schlechten Langzeitprognose verbunden [8].

In der **Phase 3** („sequel phase“) des DS hat sich meist eine stabile Situation eingestellt. Die Anfallssituation hat sich oft stabilisiert mit einer akzeptablen Anfallsfrequenz und Anfallstypologie. Familie und Umgebung haben sich mit der Situation des Patienten und den Problemen der Erkrankung „arrangiert“.

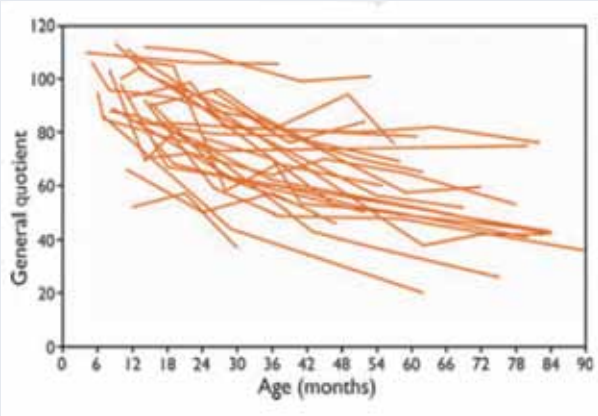

Abbildung 4: Verlauf der kognitiven Entwicklung bei 26 Kindern mit Dravet-Syndrom. Man erkennt deutlich den Knick in der Entwicklung zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr.
Ragona F. Epilepsia 2011; 52(Suppl 2): 39-43

Über die Weiterentwicklung der Epilepsie bei erwachsenen Dravet-Patienten gibt es nur wenige Untersuchungen [10, 18]. In einer Studie von Genton et al. [19] über die Langzeitprognose von 24 Patienten mit einem mittleren Alter von knapp 25 Jahren ergibt sich folgende Datenlage:

- Die Mortalität dieses Syndroms ist weiterhin hoch (bis zu 20,8 %). Die Patienten sterben allerdings anders als im Kindesalter weniger häufig im Status

epilepticus bzw. dessen Folgen, sondern meist durch SUDEP.

- Die Fieber-Sensitivität der Anfälle persistiert auch in das Erwachsenenalter.
- Epileptische Anfälle werden leichter und seltener. Es handelt sich überwiegend um generalisierte tonisch-klonische Anfälle, manchmal mit fokalem Beginn und überwiegend aus dem Schlaf heraus.
- Staten werden deutlich seltener als im Kindesalter, ebenfalls Fotosensitivität. Dauerhafte Anfallsfreiheit ist die Ausnahme.
- Die mentale Entwicklung dieser Patienten bleibt überwiegend schlecht. Ein selbstständiges Leben ist praktisch nicht möglich.

Man sollte folglich daran denken, auch bei erwachsenen Patienten mit ätiologisch unklarer Behinderung und Epilepsie SCN1A-Diagnostik zu veranlassen, wenn die Anamnese der frühen Kindheit zu dieser Erkrankung passen könnte.

Diagnostik

Bei welchen Anfällen sollte man an ein DS denken und welche Diagnostik sollte dann eingeleitet werden? Aus der Anfallsanamnese sind folgende Hinweise bedeutsam:

- Früh (5.-6. Lebensmonat) begonnene und protrahiert verlaufende „komplizierte“ Fieberkrämpfe, vor allem solche mit wechselnder Halbseitensymptomatik.
- Anfälle, die nach Impfungen (bei MMR-Impfung bis zu 2 Wochen danach, sonst typischerweise 2-3 Tage nach Impfung) ausgelöst werden.
- Anfälle bei Kindergeburtstagen und ähnlichen emotionalen Stresssituationen.
- Anfälle bei heissen Bädern oder im Gefolge von schnellen Temperaturschwankungen.

Für die Diagnosestellung ist es sinnvoll, ein EEG schreiben zu lassen. Dieses kann anfangs normal und damit wenig wegweisend sein. Brunklaus et al. folgern aus ihren Daten an 241 Patienten mit einer SCN1A-Mutation, dass ein im 1. Lebensjahr interiktal pathologisches EEG die Entwicklungsprognose des Kindes ungünstig beeinflusst [2].

Die Bildgebung mit CT und MRT zeigt unspezifische Befunde: es finden sich oft eine leichte bis mässige zerebrale und/oder zerebelläre Atrophie [2]. Einzelne Autoren [20] beschreiben schon früh mit 14 Monaten auch einseitige Hippokampussklerosen, die nicht unbedingt mit der Verlaufsdauer der Epilepsie korrelieren. MRT-Auffälligkeiten finden sich häufiger bei DS-Kindern ohne Nachweis einer SCN1A-Mutation.

Einige Autoren haben sich bemüht, einen DS-Screening-Test zu erstellen. Aufgrund bestimmter klinischer Kriterien (Alter, Anfallsart, Zahl der Anfälle, Auslösung durch heisse Bäder) mit entsprechendem Score kann man dann die Diagnose eines DS sehr wahrscheinlich machen und dem Arzt bei der Indikationsstellung für die noch teure genetische Diagnostik helfen [21, 22] (**Abbildung 5**). Es muss dann mit den Eltern besprochen werden, ob und warum jetzt eine molekulargenetische Diagnostik bzgl. SCN1A- (oder PCDH19-)Mutation durchgeführt werden sollte.

Predictive risk factors	Risk score
Clinical score	
Onset ≤ 7 months	2
Total number of seizures ≥ 5	3
Hemiconvulsion	3
Focal seizure	1
Myoclonic seizure	1
Prolonged seizure	3
Hot water–induced seizure	2
Genetic score	
SCN1A missense mutation	1
SCN1A truncated mutation	2

Abbildung 5: Risiko-Score, der die Diagnose eines DS wahrscheinlich macht. Eine Punktzahl von >5 macht die Diagnose sehr wahrscheinlich und ist eine Indikation für einen Gentest. Fountain-Capal JK et al. Pediatr Neurol 2011; 45: 319-323

Therapie

Längerfristige Anfallsfreiheit und normale Entwicklung ist meist ein wenig realistisches Therapieziel. Deswegen sollte gerade bei diesen Kindern im Rahmen eines umfassenden Behandlungskonzeptes immer eine ausführliche Aufklärung erfolgen. Wichtig ist es auch, im Verlauf Komorbiditäten bezüglich Kognition und Verhalten zu berücksichtigen und Ängste und Sorgen der Eltern, zum Beispiel vor der erhöhten SUDEP-Gefährdung, zu thematisieren. Empfehlungen zur Verordnung eines Heimmonitors bei dieser Erkrankung gibt es nicht. Diese muss im Einzelfall erwogen werden. Oft wollen die Eltern natürlich wissen, ob und wie Anfallsauslöser vermieden werden können. Bei durch kaltes oder warmes Wasser ausgelösten Anfällen kann dies im Einzelfall möglich sein. Auslösefaktoren wie psychischer oder physischer Stress (Kindergeburtstage, sportliche Aktivität) sollen aber nicht dazu führen, normale Alltagsaktivitäten gesunder Kinder zu vermeiden. Im Gegenteil könnte zum Beispiel Sport bei älteren Kindern mit DS nicht nur gesund, sondern sogar anfallsvermindernd sein. Aus juristischer Sicht ist auf eine Gefährdung beispielsweise beim Schwimmen speziell hinzuweisen und Vorsorge zu treffen. Wie bei allen Kindern mit Epilepsie sollte es immer das Ziel sein, mög-

lichst das zu erlauben, was Gleichaltrige auch machen dürfen.

Kinder mit einem DS, speziell auch solche, bei denen ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Anfallsmanifestation und Impfungen beobachtet wurde, sollen nicht grundsätzlich von Impfungen zurückgestellt werden. Es ist nicht immer ausreichend, nach den Impfungen nur Antipyretika zu geben. Eine zusätzliche prophylaktische Gabe von Benzodiazepinen nach der Impfung ist zu überlegen [14], im Einzelfall auch eine stationäre Aufnahme zum Impfen.

Die **richtige medikamentöse antiepileptische Therapie** ist die Basis der Behandlung von Kindern mit DS. Jeder Arzt, der DS-Patienten behandelt, muss wissen, dass es bestimmte Antiepileptika gibt, die die Anfallssituation der Patienten verschlechtern können. Dies ist insbesondere bekannt von Carbamazepin, Lamotrigin und Vigabatrin. Auch die Anwendung von Phenytoin im Status epilepticus sollte vermieden werden. Unter den sogenannt neuen Antiepileptika scheint das Rufinamid [23] eher anfallsverschlechternd zu wirken. Welche Medikamente sind bei dieser schwer behandelbaren Epilepsie am ehesten wirksam? In der Regel wird früh mit Valproat behandelt, oft kombiniert mit Benzodiazepinen, letztere mit den bekannten Nachteilen der Schläfrigkeit und Hypersalivation sowie der Toleranzentwicklung bei den schon so neurologisch auffälligen Kindern. Ein weiteres sehr wirksames und früh einsetzbares, auch gut kombinierbares Medikament ist das Topiramat. Mögliche Nebenwirkungen dieser Substanz sollte der Behandler unbedingt kennen: als Carboanhydrasehemmer unterdrückt es die Schweissproduktion und kann „unklares" Fieber hervorrufen. Selten sind Nierensteine beschrieben (jährliche Sonografie der Nieren). Bei jungen Kindern und Säuglingen beobachtet man häufig eine Hyperventilation mit entsprechenden Veränderungen in der Blutgasanalyse. Hauptproblem bei Säuglingen ist aber oft die einsetzende Inappetenz, die manchmal das Sondieren der Nahrung erforderlich macht, weshalb das Medikament dann von Eltern oft abgelehnt wird.

Gute Daten liegen inzwischen über Stiripentol [24, 25] vor. Dieses in Deutschland als „orphan drug" bei DS zugelassene Medikament hat sich in mehreren Studien als gut wirksam erwiesen. Es sollte in Komedikation mit Clobazam oder Valproat eingesetzt werden, um die Wirksamkeit zu steigern und das Auftreten von Nebenwirkungen (Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust) zu vermindern.

Weitere möglicherweise wirksame Medikamente sind Ethosuximid und Levetiracetam. Barbiturate eignen sich besonders gut für die Statusunterbrechung. Interessanterweise wirkt das historisch älteste und erste bekannte Antiepileptikum besonders gut beim DS. Bereits 2008 zeigte Tannabe [26], dass Bromid in der Prophylaxe von Anfallsstaten im Vergleich mit Valproat und anderen Antiepieleptika am wirksamsten ist. Dieser positive Effekt liess sich auch tierexperimentell bei SCN1A-mutierten Ratten eindeutig belegen [13]. Die Nebenwirkungen einer Bromidtherapie in nicht zu hoher Dosierung mit Blutspiegeln nicht wesentlich über 1000 µg/ml sind meist akzeptabel.

Die gängigen Therapieempfehlungen für die Ersttherapie sind daher also: Valproat, Topiramat, Stiripentol und – vielleicht sogar an erster Stelle – Bromid [26, 27] (**Abbildung 6**).

Ganz wichtig ist es immer, ein erreichbares Therapieziel zu definieren und mit den Eltern festzulegen. Dies muss und kann oft nicht unbedingt Anfallsfreiheit sein. Eine Reduktion grosser Anfälle und die Verminderung von Staten ist eventuell schon ein positiver Effekt mit hohem Gewinn an Lebensqualität.

Was bleibt an Therapieoptionen übrig für die Kinder, die auf eine medikamentöse Behandlung nicht ausreichend ansprechen? Die Wirksamkeit der **ketogenen Diät** (KD) haben Dutton [28] an mutierten Mäusen und Nabbout [29] an 15 Dravet-Patienten nachgewiesen. 66 % der Kinder waren Responder mit einer Anfallsreduktion von <50 %. Leider ist die KD auch heute noch für die Eltern mit hohem Aufwand verbunden und daher aus praktischen Gründen (Schulessen, Tagesstätten) oft nicht durchführbar. Dennoch waren nach 1 Jahr KD noch 33 % unter dieser Diät. Der mit dieser Behandlung Erfahrene weiss auch, dass sich die Kinder unter dieser Diät oft von der Stimmung her deutlich verbessern, was von den Eltern als sehr positiv bemerkt wird.

Eine weitere Option ist die Implantation eines **Vagusnervstimulators** (VNS). Diese invasive Behandlung steht natürlich am Ende aller Therapieversuche. Eine epilepsiechirurgische Option muss vorher ausgeschlossen worden sein (MRT, Monitoring). Die neue 3. Generation der inzwischen sehr klein dimensionierten Stimulatoren erlaubt auch MRT-Untersuchungen. Wissenschaftliche Daten aus jüngster Zeit mit allerdings kleinen Patientenzahlen belegen die Wirksamkeit der VNS-Therapie vor allem bei Grand mal-Anfällen. Zamponi [30] zeigte bei der Hälfte der Kinder, die teilweise schon eine KD hinter sich hatten, eine Anfallsreduktion von über 50 %. Schwieriger ist dann die Langzeitbetreuung dieser Kinder, da Erfahrung und Behandlung von VNS-Patienten derzeit nur in grossen Zentren möglich ist und die Eltern oft lange Anfahrtswege haben.

Unser therapeutisches Vorgehen bei Kindern mit DS [31] haben wir auf dem dargestellten Schema visualisiert. Es beruht auf veröffentlichten Daten und eigenen Erfahrungen (**Abbildung 7**).

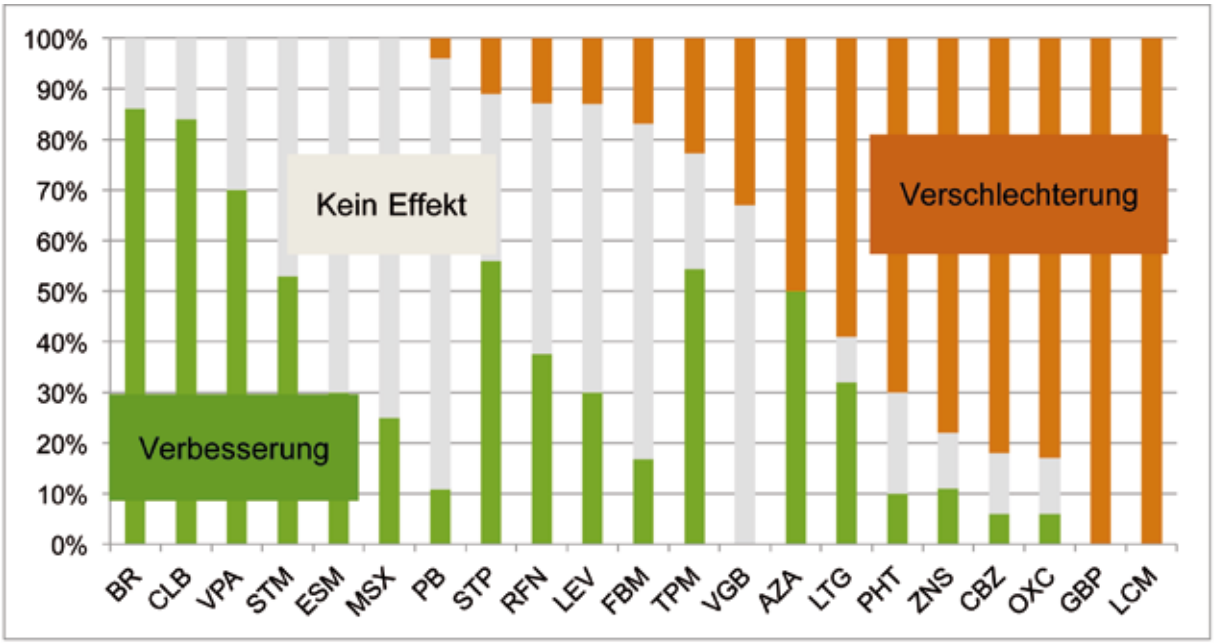

Abbildung 6: Darstellung der antikonvulsiven Wirksamkeit von Bromid (BR) im Vergleich zu anderen Antiepileptika. Lotte J et al. Neuropediatrics 2012; 43: 17-21

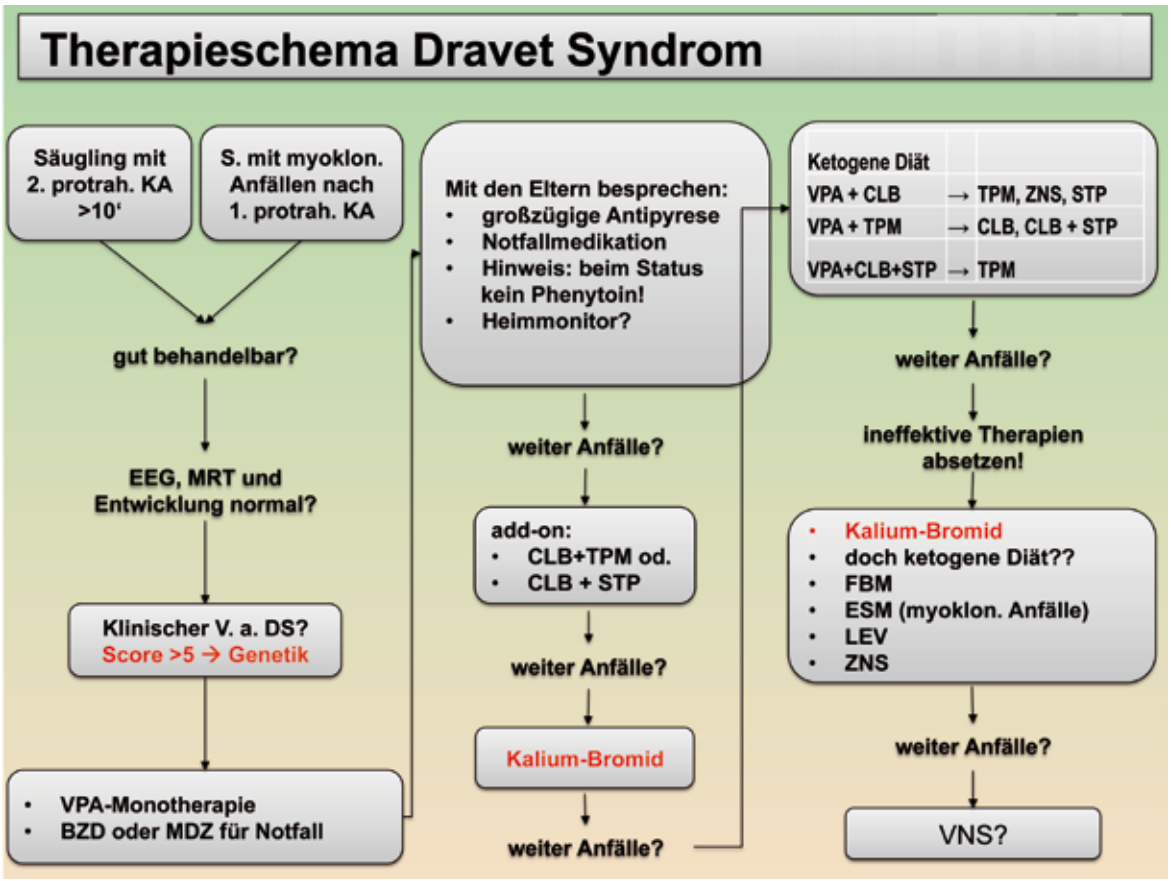

Abbildung 7: Vorschlag für ein Therapieschema bei Dravet-Syndrom. Die Abkürzungen entsprechen den Namen der bekannten antiepileptischen Substanzen (Keimer R, Kluger G. Pädiat Prax 2012; 79: 659-671).

Referenzen

1. *Dravet C, Guerrini R. Dravet Syndrome. Topics in Epilepsy. John Libbey Eurotext; 2011*
2. *Brunklaus A, Ellis R, Reavey E et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutations-positive Dravet Syndrome. Brain 2012; 135: 2329-2336*
3. *Catterall WA, Kalume F, Oakley JC. NaV1.1 channels and epilepsy. J Physiol 2010; 588: 1849-1859*
4. *Wang J, Shi XY, Kurahashi H et al. Prevalence of SCN1A mutations in children with suspected Dravet syndrome and intractable childhood epilepsy. Epilepsy Research 2012; 102: 195-200*
5. *Kwong A, Fung CW, Chan SY, Wong VC. Identification of SCN1A and PCDH19 Mutations in Chinese children with Dravet Syndrome. Plosone 2012; 7: e41802*
6. *Brunklaus A, Dorris L, Ellis R et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. Dev Med & Child Neurol 2013; 55: 145-161*
7. *Lambarri San Martin I, Garaizar AC, Zuazo ZE, Prats Vinas JM. Epilepsia polimorfa de la infancia: Revisión de 12 casos. An Esp Pediatr 1997; 46: 499-504*
8. *Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. Brain Dev 2010; 32: 71-77*
9. *Scheffer IE. Diagnosis and long-term course in Dravet syndrome. Eur J Pediatr Neurol 2012; 16(Suppl 1): S5-8*
10. *Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet Syndrome up to adulthood. Epilepsia 2010; 51: 1043-1052*
11. *Sakauchi M, Oguni H, Kato I et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. Epilepsia 2011; 52: 1144-1149*
12. *Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O et al. Dravet syndrome and parent associations: The IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. Epilepsia 2011; 52(Suppl 2): 95-101*
13. *Hayashi K, Ueshima S, Ouchida M et al. Therapy for hyperthermia-induced seizures in SCN1A mutant rats. Epilepsia 2011; 52: 1010-1017*
14. *Tro-Baumann B, von Spiczak S, Lotte J et al. A retrospective study of the relation between vaccination and occurrence of seizures in Dravet syndrome. Epilepsia 2011; 52: 175-178*
15. *Von Spiczak S, Helbig I, Drechsel-Bäuerle U et al. A retrospective population-based study on seizures related to childhood vaccination. Epilepsia 2011; 52: 1506-1512*
16. *Specchio N, Balestri M, Trivisano M et al. Electroencephalographic features in Dravet syndrome: five-year follow-up study in 22 patients. J Child Neurol 2012; 27: 439-444*
17. *Ragona F. Cognitive development in children with Dravet syndrome. Epilepsia 2011; 52(Suppl 2): 39-43*
18. *Dravet C, Bureau M, Dalla Bernardina B et al. Severe myoclonic epilepsy (Dravet Syndrome): thirty years later. Epilepsia 2011; 52(Suppl 2): 1-104*
19. *Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: The long-term outcome. Epilepsia 2011; 52(Suppl 2): 44-49*
20. *Siegler Z, Barsi P, Neuwirth M et al. Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study. Epilepsia 2005; 46: 704-708*
21. *Fountain-Capal JK, Holland KD, Gilbert DL, Hallinan BE. When should clinicians order genetic testing for Dravet syndrome? Pediatr Neurol 2011; 45: 319-323*
22. *Hattori J, Ouchida M, Ono J et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. Epilepsia 2008; 49: 626-633*
23. *Mueller A, Boor R, Coppola G et al. Low long-term efficacy and tolerability of add-on rufinamide in patients with Dravet syndrome. Epilepsy Behav 2011; 21: 282-284*
24. *Feucht M. Stiripentol. Internist Prax 2009; 49: 651-656*
25. *Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. Epilepsia 2011; 52(Suppl 2): 72-75*
26. *Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome) – a nationwide questionnaire survey in Japan. Brain Dev 2008; 30: 629-635*
27. *Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B et al. Bromide in patients with SCN1A-mutations manifesting as Dravet syndrome. Neuropediatrics 2012; 43: 17-21*
28. *Dutton SB, Sawyer NT, Kalume F et al. Protective effect of the ketogenic diet in SCN1A mutant mice. Epilepsia 2011; 52: 2050-2056*
29. *Nabbout R, Copioli C, Chipaux M et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. Epilepsia 2011; 52: e54-57*
30. *Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S, Petrelli C. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. Eur J Paediatr Neurol 2011; 15: 8-14*
31. *Keimer R, Kluger G. Das Dravet-Syndrom. Pädiat Prax 2012; 79: 659-671*

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Reinhard Keimer
Schwerpunktsprechstunde Neuropädiatrie
Wiederholdstr. 24
D 70174 Stuttgart
Tel. 0049 7151 8586
dr.keimer@gmx.de

Das Leben mit einem Kind mit Dravet-Syndrom

Caroline Ubieto
Mutter eines betroffenen Kindes

Foto: Sophia Keller Giron

Epileptologie 2013; 30: 43 – 48

Vivian kommt am 1. März 2007 als gesundes Mädchen per Kaiserschnitt auf die Welt. Die ganze Familie ist überglücklich und freut sich jeden Tag aufs Neue über das junge Leben. Die Kinderärztin bestätigt, dass das Kind sehr gute Fortschritte macht.

Wäre da nicht der 19. August 2007, der dem Leben der kleinen Vivian einen neuen Verlauf gegeben hat. An jenem Sonntag – dem letzten Tag meines Mutterschaftsurlaubes – erleidet sie ihren ersten Krampfanfall während des Badens in einem Hotel-Hallenbad und muss per Helikopter ins Kinderspital St. Gallen geflogen werden. Ein extremer Schock für uns alle und insbesondere mich als Mutter – ich dachte mein kleines Töchterchen stirbt, wie es so zittrig und zuckend in meinen Armen lag. Ich hatte das Gefühl, das wolle gar nicht mehr aufhören. Als Notarzt und Ambulanz eintrafen, erzählte man mir etwas von einem 15-minütigen „fokalen Krampfanfall", was mir damals rein gar nichts sagte. Ich wurde aber von ärztlicher Seite beruhigt, dass es sich vermutlich um ein einmaliges Ereignis handle. Erst wenn solche Anfälle mehrmals vorkommen, müsse man an Epilepsie denken bzw. mit medikamentöser Behandlung beginnen. Noch nie zuvor musste ich mich mit Krampfanfällen, Epilepsie oder sonst einer Behinderung beschäftigen. Das sollte sich ab jenem Tag ändern.

Die Odyssee nahm ihren Lauf, und der nächste Anfall kam schon zwei Wochen später. Dieses Mal ging es mit der Ambulanz ins Kinderspital. Man nahm uns stationär auf, zögerte nicht lange und fing eine medikamentöse Behandlung an. Zudem wurde die ganze Maschinerie der Abklärungen (CT, MRT, EEG, etc.) in die Wege geleitet. Alles war unauffällig, und wir Eltern beruhigten uns etwas. Auf das erste Medikament reagierte Vivian jedoch mit vermehrten Anfällen. Die Ärzte entschieden noch während des stationären Aufenthaltes, dieses wieder abzusetzen. Wie ich später erfuhr, ist dieses Medikament bei Dravet-Syndrom kontraindiziert. Zu jenem Zeitpunkt war die Diagnose aber noch nicht geklärt. Fast zeitgleich wurde Vivian auf Valproat und Topiramat eingestellt. Das brachte einige Monate Ruhe vor Anfällen, so dass wir schon fast geneigt waren, das ganze bisher Erlebte als schlimmen Albtraum abzutun und ein „normales" Leben zu führen. Der Gedanke an das normale Leben wurde aber immer wieder von der Frage nach dem Wie-weiter, bis hin zu Existenzängsten unterbrochen. Ich hatte eine schwere Zeit, wusste nicht, ob ich meine Arbeit weiterführen können würde, und wie es mit unserer Familie weitergehen soll, nicht zuletzt auch finanziell.

Viel Information dank Internet

Im Januar 2008 hatte Vivian einen Harnwegsinfekt mit hohem Fieber. Die Folge war ein 45-minütiger generalisierter Status Epilepticus, der uns unverzüglich auf die Intensivstation brachte. Wieder folgte ein 14-tägiger Krankenhausaufenthalt, und weitere Abklärungen wurden durchgeführt. Dabei wurde auch ein Gentest veranlasst, der, wie sich später herausstellte, eine Mutation im SCN1A-Gen aufwies. Darauf lasen wir zum ersten Mal das Wort „Dravet-Syndrom". Ich fing an, hierzu im Internet zu recherchieren. Trotz all der schlimmen Informationen, die man dazu fand, und die wir erst einmal verarbeiten mussten, sind wir heute dankbar, so früh einen Namen für die Krankheit unserer Tochter bekommen zu haben!

Zuerst dachten wir, es wird schon alles gut werden. Zu Beginn der Krankheit gab es noch Anfallspausen von 2 - 4 Monaten und wir haben die Diagnose immer wieder verdrängt – vermuteten, sie habe wenigstens nur

eine milde Form.

Nach diesem starken Infekt im Januar 2008 erhöhte sich die Anfallsfrequenz plötzlich auf einen ca. 2-Wochen-Rhythmus, und der Appetit wurde immer weniger. Vivian befand sich gewichtsmässig schon länger auf der untersten Perzentile und man entschied, ihr eine Magensonde zu legen. Fortan bekam sie nebst normalem Essen zusätzlich Sondenkost. Wir Eltern erlernten die korrekte Verabreichung sowie, die Sonde zu überprüfen. Im Frühjahr 2008 war die Sonde noch immer präsent, so haben wir uns über eine PEG-Sonde informieren lassen und beinahe eine Operation durchgeführt. Da es aber im letzten Moment plötzlich etwas besser ging, blieb erst einmal die nasale Magensonde; schliesslich fast ein Jahr.

Unser Leben gestalteten wir weiterhin so normal als möglich, aber es kam immer wieder vor, dass wir wegen eines Anfalls einen Termin absagen mussten. So reduzierte sich leider nach und nach der Freundeskreis. Natürlich waren wir auch nicht mehr gleichermassen spontan und haben gewisse Aktivitäten von vornherein sein lassen (zum Beispiel: Baden im Hallenbad).

Eltern-Selbsthilfe und Internetforen hilfreich

Mit Zunahme der Anfälle keimte bei mir der Drang nach mehr Information wieder auf. Ich stiess auf eine amerikanische Dravet-Seite, die u.a. ein Forum anbietet. Zögerlich und dem ganzen Internetaustausch eher misstrauisch gestimmt, wagte ich es eines Tages dennoch, mich anzumelden. Überrascht von der Freundlichkeit und dem Verständnis, das mir entgegengebracht wurde, meldete ich mich nach einem Hinweis einer deutschen Mutter im kleineren deutschen Dravet-Forum an. Rückblickend das Beste was ich tun konnte! Plötzlich fühlten wir uns nicht mehr alleine mit der Diagnose und stiessen auf sehr viel Verständnis von bereits erfahrenen Dravet-Eltern. Die anderen Eltern im Forum wussten genau, wovon man sprach, oder wie man sich fühlte. Mehr noch, es wurde dank einer sehr initiativen Mutter im März 2010 eine erste Familienkonferenz in Berlin organsiert, und die Internet-Kontakte wurden real und persönlich. Ein wunderbares Erlebnis, plötzlich andere Familien mit ihren betroffenen Kindern kennenzulernen und sich auszutauschen. Inzwischen haben wir dadurch wieder neue tolle Freunde hinzugewonnen. Die Familienkonferenz ist unterdessen institutionalisiert und findet jährlich in einer anderen deutschen Stadt statt. Dieses Jahr wird sie am 8./9. Juni 2013 in Leipzig abgehalten. Zudem bietet die Familienkonferenz auch immer einen interessanten fachlichen Inhalt, und es werden spannende Themen von Uni-Professoren, Fachärzten, Therapeuten etc. vorgestellt. An der zweiten Konferenz in Tübingen in 2011, an der wir leider wegen Vivian nicht anwesend waren, konnte als Highlight sogar Frau Prof. Dravet für ein Referat gewonnen werden.

Nebst dem Forumsaustausch habe ich auch auf Schweizer Internet-Seiten geschaut, wo und wie ich zu weiteren Informationen gelange. Einerseits traf ich so auf ParEpi, eine wertvolle Elternorganisation, welche viele Informationen zum Thema Epilepsie bereit hält und interessante Anlässe organisiert, aber auch auf eine Selbsthilfegruppe in unserer Heimatstadt, die regelmässige Treffen für Eltern mit besonderen Kindern durchführt. Das Wichtige an diesen Treffen ist gar nicht unbedingt der fachliche Austausch, sondern zu sehen und zu erleben, dass man nicht alleine ist mit den Herausforderungen eines besonderen Kindes. Es werden dort auch grundsätzliche Themen zu Entlastung (wie zum Beispiel Spitex, Hilflosenentschädigung/Intensivpflegezuschlag der IV), oder zu weiteren Vereinsorganisationen (wie Hiki, Procap, Cerebral, etc.) und vieles mehr angesprochen.

Hilfsmittel

Solche Themen geben auch unter den Schweizer Dravet-Eltern immer wieder zu diskutieren. In unserem föderalistischen System ist nicht immer nachvollziehbar, warum eine gleiche Diagnose nicht „automatisch"' dieselben Geburtsgebrechen-Nummern in allen Kantonen nach sich zieht. Es wäre evtl. hilfreich, wenn es für Neuropädiater eine Art standardisierten „Hilfsmittelkatalog" für Dravet-Syndrom gäbe. Die meisten unserer Dravet-Kinder haben die GG-Nr. 387 für Epilepsie. Nun ist aber das „Dravet Spectrum Disorder" nicht „nur" eine Epilepsie, sondern die Anfälle sind „nur" die Symptome, und die zugrundeliegende Erkrankung bringt vielerlei motorische, kognitive, Wahrnehmungs-, Konzentrations-, Verhaltensstörungen, etc. mit sich. Viele Kinder haben beispielsweise eine stark ausgeprägte Ataxie. Sie haben zu wenig Ausdauer, um längere Strecken zu Fuss zurückzulegen. Entsprechend benötigen sie einen Reha-Buggy oder (später) einen Rollstuhl. Auch leiden die meisten Kinder unter Inkontinenz. Wenn man zum Beispiel über die Stiftung Cerebral Windeln für grössere Kinder beziehen möchte, ist es hilfreich, wenn eine GG-Nr. 390 vorliegt. Ebenso braucht es in der Regel die GG-Nr. 390, um von der IV bestimmte Therapien wie beispielsweise Hippo- bewilligt zu bekommen. Konkret wäre es für die meisten Eltern sicher eine grosse Entlastung, wenn sie bei Vorliegen einer gesicherten Dravet-Diagnose sofort beide GG-Nummern – nämlich 387 **und** 390 – bekommen würden.

Vorteile der frühen Diagnose

Zufälligerweise und genau rechtzeitig las ich im Internet im April 2010 von einem geplanten Fach-Symposium des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums, an dem auch Frau Prof. Dr. Charlotte Dravet anwesend

sein würde. Das war eine Chance! Entschlossen schrieb ich sie an, ob es die Möglichkeit für einen kurzen Austausch gäbe, und fragte im Epilepsie-Zentrum, ob Eltern auch an der Veranstaltung zugelassen sind. Beide Reaktionen kamen prompt und waren positiv. Wir waren genauso perplex wie auch begeistert! Frau Dr. Dravet bot uns zusammen mit der zuständigen Neuropädiaterin aus Zürich ganz unbürokratisch einen Samstagnachmittag-Termin an! Das war einzigartig!

Vieles hätte ohne eine Diagnose bzw. einen Namen für die Krankheit so nicht stattfinden können!

Regel- oder Sonderschule?

Bald schon stand die Frage im Raum, wie Vivian beschult werden soll, und wo sie den Kindergarten besucht. Ein weiterer Abklärungsmarathon fing an. Lange Zeit schwebte mir als Mutter vor, Vivian am liebsten in der Regelschule einschulen zu lassen. Mein Mann sah es realistischer und war von Anfang an für die Sonderschule. Wir haben mit der Frühförderung, der Kinderärztin und dem zuständigen Neuropädiater gesprochen. Wir sahen uns die verschiedenen Kindergärten an, und ich muss zugeben, ich hatte einen kleinen Schock, als ich die Regelklasse sah. Circa 20 Kinder stürmten laut brüllend auf uns zu. In dem Moment war uns klar, hier konnte Vivian nicht in den Kindergarten. Es war viel zu hektisch und laut, Vivian würde sich nicht konzentrieren können und vor lauter Reizüberflutung Anfälle kriegen. Abgesehen davon, wenn sie einen Anfall haben würde, wer kümmert sich dann um die restlichen 19 Kinder bei nur einer Kindergärtnerin oder evtl. noch wenige Stunden die Woche einer Zusatzkraft? Ich kann allen Eltern empfehlen, die in Frage kommenden Plätze wirklich ‚live' anzuschauen und auch auf das eigene Bauchgefühl zu hören. Wir sind sehr glücklich mit der Wahl des Kindergartens, auf den uns unser Neuropädiater aufmerksam machte. Vivian besucht inzwischen einen Kindergarten für körperbehinderte Kinder an der CP-Schule in St. Gallen. Dort kann sie sehr spezifisch und auf sie zugeschnitten gefördert werden und bekommt auch alle nötigen Therapien. Ein gutes Zeichen ist, dass sie sich sichtlich wohl fühlt, gerne dorthin geht und jeweils voller Energie und Freude nach Hause kommt. Ausserdem muss sie sich dort nicht als „besonderes Kind" fühlen, da alle Kinder „speziell" sind.

Guter Austausch wichtig

Ich denke, es ist eine wichtige Qualität eines Neuropädiaters, das Kind als Ganzes zu sehen, seine Lebensqualität in den Vordergrund zu stellen und nicht nur nach medizinischen Schulbüchern zu handeln. Dies bezieht sich auch auf die Wahl der Medikamente. Bei einer Diagnose wie dem Dravet-Syndrom ist evtl. ein Anfall mehr besser als ein Medikament oder eine zu hohe Dosis, das bzw. welche die Entwicklung über Gebühr beeinträchtigt und zu sehr auf die sprachlichen, kognitiven und/oder motorischen Fähigkeiten schlägt. Auch finde ich es wichtig, dass Ärzte erkennen, wie sehr die Eltern sich selbst mit der Diagnose auseinandersetzen und dazulernen können. Ich bin sehr froh, dass unser Kinderneurologe grosses Vertrauen in uns hat und uns viel Eigenverantwortung und Mitspracherecht einräumt. Natürlich haben auch wir entsprechend Vertrauen in ihn. Wir können sehr gut zum Wohle unserer Tochter „zusammenarbeiten" und uns austauschen. Natürlich wollen nicht alle Eltern das so handhaben und sind vielleicht froh, wenn sie klare Anweisungen von ärztlicher Seite erhalten. Dies zu erkennen und entsprechend umzusetzen, sowie die menschliche Komponente zeichnen in meinen Augen einen guten Arzt aus ebenso wie, Verständnis für die manchmal verzweifelten Eltern aufzubringen. Die Machtlosigkeit, die eine therapieresistente Epilepsie wie das Dravet-Syndrom mit sich bringt, verleitet dazu, nach allen möglichen Unterstützungsmassnahmen zu suchen. Davon bin auch ich nicht ausgeschlossen. So stösst man bisweilen auf Optionen, die schulmedizinisch nicht „koscher"'sind. In Selbsthilfegruppe-Kreisen höre ich hin und wieder, dass es wünschenswert wäre, vom Fachpersonal proaktiv auf alternative Behandlungsmethoden wie zum Beispiel die ketogene Diät, Vagusnervstimulation (VNS), spezielle Fördertherapien, etc. angesprochen und darin unterstützt zu werden. Gleiches gilt für Hilfsmittel wie Buggy oder beispielsweise ein Pulsoxymeter. Insbesondere letzteres scheint nicht so gerne verschrieben zu werden, und es wird mit vielen Fehlalarmen argumentiert. Die Mehrzahl der Eltern, die dieses daheim haben, berichten aber, dass sie ganz gut damit zurechtkommen, wenn die Grenzen korrekt eingestellt sind. Wieder andere installieren sogar ihre eigene Videoüberwachung im Haus und leiten die Bilder per Internet beispielsweise auf ihr Ipad.

Einführung der ketogenen Diät

Zurück zu unserer Geschichte: Die Zeit verging, Topiramat wurde wegen der Nebenwirkungen des Nicht-Schwitzens sowie des schlechten Essverhaltens langsam abgesetzt und ein weiteres Medikament mehr oder weniger erfolglos eindosiert (in unserem Fall Levetiracetam). Das Essverhalten war unverzüglich um einiges besser, aber die Anfälle nahmen weiter zu. Ich war erneut auf der Suche im Internet und fing an, mich vertieft über die ketogene Diät zu informieren. Ein Buch, das mir empfohlen wurde („Epilepsie: Neue Chancen mit der ketogenen Diät" von Petra Platte und Christoph Korenke [1]), war leider auf dem Markt vergriffen. So entschied ich mich, einen der beiden Autoren anzu-

schreiben und nachzufragen, ob denn noch irgendwo eine Ausgabe erhältlich sei. Zu meinem grossen Erstaunen erhielt ich von der Autorin ihr eigenes Exemplar, um es ihr, nachdem ich es gelesen hatte, wieder zurückzusenden. Ich war sehr erfreut über das Vertrauen und die grosse Hilfeleistung. Das Buch war extrem aufschlussreich, und ich fing bereits an, probeweise eigene Berechnungen zu machen. Im Sommer 2011 gingen wir dann zur Einführung der Diät für 10 Tage stationär ins Kinderspital St. Gallen. Vivian machte von Anfang an ziemlich gut mit. Der Erfolg stellte sich auch sofort ein. Ab dem Tag der Einführung hatte sie erst einmal zweieinhalb Wochen keinen Anfall. Im Verlauf durften wir sogar eine 4-wöchige Pause erleben. So war ich denn auch hoch motiviert, die aufwändige und intensive Diät Tag für Tag durchzuführen. Es war uns sogar möglich, Antiepileptika zu reduzieren bzw. Ende 2011 Valproat ganz abzusetzen. Dies war auch verhaltenstechnisch ein wertvoller Schritt. Entgegen der verbreiteten Aussage, die ketogene Diät helfe zu einem kooperativeren Verhalten, mussten wir eher das Gegenteil erleben. In dieser Zeit war Vivian extrem oppositionell und suchte die Auseinandersetzung richtig gehend. Nach Absetzen von Valproat war sie sehr rasch weniger müde, die Ataxie verringerte sich und sie lernte, ohne Windel auszukommen. Ab Januar 2012 hatten wir somit nur noch Bromid und die ketogene Diät.

Ketogene Diät und Urlaub

Noch unter der Diät kamen Mitte März 2012 plötzlich atypische Absencen hinzu. Wir entschieden uns aber, erst einmal abzuwarten. Im Juni 2012 planten wir trotz Diät, wie die Jahre zuvor, einen Strandurlaub verbunden mit einer Flugreise. Ausgestattet mit einem Schreiben des Neuropädiaters für allfällige Fragen zum teils eigenartigen Gepäck machten wir uns auf den Weg. Mit ketogener Diät musste der Urlaub natürlich gut vorbereitet werden. Beispielsweise brauchten wir ein Appartement mit Küche und nicht nur ein Hotelzimmer. Die Speisen konnten ja nicht im Restaurant einfach so bestellt werden. Es lief alles problemlos, und ich war denn auch ein wenig stolz auf diese Leistung! Inzwischen ist übrigens ein sehr gutes Kochbuch zur ketogenen Diät auf dem Markt erhältlich („Ketogene Diät für Kinder“ von Britta Alagna [2]).

Konsultation bei Frau Prof. Dravet in Rom

Wieder zurück im Alltag nahmen im Juli 2012 aus heiterem Himmel die Anfälle schlagartig zu. Die Diät schien ihre Wirkung nicht mehr voll zu entfalten. Wir entschieden uns, erst einmal Sultiam als Unterstützung hinzuzunehmen. Ziemlich frustriert und auch unsicher, wie wir nun weiterfahren sollten, keimte die Idee auf, nochmals bei Frau Prof. Dravet vorstellig zu werden. Da wir mit ihr bereits in Kontakt waren und ich wusste, dass sie sporadisch noch Patienten betreut, schrieb ich sie erneut an. Auch dieses Mal war die Reaktion von ihr positiv, und sie bot uns für September 2012 einen Dreitages-Termin in Rom an. Im Austausch mit unserem Neuropädiater, welcher uns motivierte, diesen Termin wahrzunehmen, aber gleichzeitig auch darauf hinwies, die Tage in Rom auch sonst noch zu geniessen, ging es an die Planung der Rom-Reise. Ein Unternehmen, das ebenfalls wieder gut vorbereitet sein musste. Mit der Übung von den Sommerferien her ging auch dies erstaunlich gut. Mit dem Wissen, dass wir die ketogene Diät absetzen werden, kehrten wir wieder aus Rom zurück und fingen an, die Diät auszuschleichen. Ziel war es, als nächstes auf die Behandlung mit dem „golden Standard“ für Dravet-Syndrom (Stiripentol in Kombination mit Valproat und Clobazam) hinzuarbeiten. Clobazam kam erst zu Bromid und Sultiam hinzu, dann wurde die Diät beendet. Im November wurde zusätzlich Stiripentol eindosiert. Ein erneuter Rückschlag begann und erreichte seinen Höhepunkt im November/Dezember 2012 mit praktisch täglichen grossen Anfällen. Leider ist das Dravet-Syndrom sehr eigenwillig und die Anfälle verändern sich gerne immer wieder, sowohl in der Form wie auch in der Anzahl. Neu kamen ab diesem Zeitpunkt auch Myoklonien zu den grossen Anfällen hinzu, dafür verschwanden die Absencen grösstenteils. Die Zeit der täglichen Grand Mals war nun wirklich schwer zu ertragen. Üble Anfälle, teils mit Stürzen auf den Hinterkopf, teils wieder prolongiert, tauchten auf. Die Verzweiflung machte sich erneut breit, und der Alltag wurde zunehmend komplizierter. Für mich als arbeitende Mutter mit einem 60%-Pensum ist dies eine Herausforderung. Gerade im November/Dezember 2012 tauchten die Anfälle mit Vorliebe nach dem Aufstehen oder vor bzw. während des Frühstücks auf. Es war schlicht nicht möglich, in dieser Zeit pünktlich am Arbeitsplatz zu erscheinen. Bei 14 grossen Anfällen im November, 16 im Dezember und 27 im Januar besteht praktisch der halbe Monat aus Tagen mit einer Notfallsituation. Das Schlimme an den Anfällen ist diese absolute Unberechenbarkeit und das damit verbundene „Achterbahn-Fahren“ der Gefühle. Zum Glück ist Vivians Grossmutter sehr oft zur Stelle, wohnt sehr nahe und unterstützt uns äusserst kompetent in allen Bereichen. Ohne ihre Hilfe wäre ich schon öfter an meine Grenzen gestossen.

Möglichkeiten der Unterstützung

Ich bedaure, dass es in der Schweiz nicht einfacher geht, Unterstützung für Kinder mit schweren Epilepsie-Syndromen zu bekommen (zum Beispiel Kinderspitex – die ohne eine pflegerische Massnahme wie einer Sonde o.ä. nicht zuständig ist bzw. von der IV nicht ohne Probleme übernommen wird) oder wie beispielsweise in Deutschland üblich, hier keine Mutter-Kind Kuren an-

geboten werden. Diese könnten sehr wertvoll sein. Ich denke, ich spreche im Namen von vielen Müttern (Väter sollen nicht ausgeschlossen werden, aber mir sind mehrheitlich Mütter bekannt) mit besonderen Kindern, dass sie teils an ihre Leistungsgrenzen kommen und eine dringend nötige Erholung oft im Alltag nicht möglich ist. Eine richtig gute Erholung ist in meinem Fall zum Beispiel auch nachts nur schwer möglich, da die Antennen immer auf Empfang sind, und ich in der Regel öfters erwache bzw. gar nicht tief genug schlafe, um zu prüfen, ob alles ok ist mit Vivian.

Selbst ein reiner „Babysitter-Dienst" ist nicht einfach zu organisieren. Es muss eine Person sein, die im Notfall nicht zurückschreckt, richtig zu agieren. Ein Teenager wäre mit solch einer Situation höchst wahrscheinlich überfordert bzw. mir wäre auch nicht wohl dabei. Bei häufigen Anfällen kann man leider auch nicht davon ausgehen, dass „schon nichts passieren" wird. Ausserdem muss man ja längerfristig gerüstet sein – es handelt sich nicht mal eben um die ersten Kleinkinder-Jahre. Eine Überwachung muss einerseits wegen der Anfälle, andererseits aber auch wegen des „Andersseins" (beispielsweise Wahrnehmungsstörungen, Autismus, kognitive Schwächen, keine Angst kennen, keine oder geringe Selbstständigkeit, etc.) gewährleistet sein. Gesunde Kinder können später auch einmal eine gewisse Zeit alleine bleiben, nicht so unsere Dravet-Kinder.

Herausforderung für Paarbeziehung

Nicht zuletzt ist das Ganze auch eine grosse Belastung für die Eltern und die Paarbeziehung, welche unter einer solchen Situation ziemlich leiden kann. Die nötigen Paarinseln können kaum geschaffen werden, da meist ein Elternteil beim Kind bleibt. Wenigstens gibt es hier Angebote, zum Beispiel eine Paar- oder Familientherapie.

Dravet-Vereinigung in der Schweiz

Ein Highlight in 2012 war sicher die Gründung unserer neuen Dravet-Vereinigung www.dravet.ch. Mit einem bei herrlichstem Wetter durchgeführten Benefiz-Sponsorenlauf, der Dank viel Engagement von betroffenen Eltern und deren Angehörigen in Bern stattfinden konnte, wurde auf den neu gegründeten Verein aufmerksam gemacht und bereits eine schöne Summe zugunsten der Forschung für Dravet-Kinder eingelaufen.

Nach ruhigen Feiertagen ein Monat im Ausnahmezustand

Inzwischen sind auch die Feiertage 2012 und der Jahreswechsel vorbei. Wir sind glücklich, dass Vivian nur einen kleinen Anfall zwischen den Feiertagen hatte und die ganze Aufregung gut verkraftete. Das neue Jahr wurde aber nur ein paar Tage alt, bevor der nächste Rückschlag uns erreichte. Dieses Mal hiess unser Gegner „Influenza-Virus". Vivian begann dieses Ereignis am Abend des 5.1. mit einem 5-minütigen Krampfanfall. Nach ca. einer Stunde folgte der nächste, nach weiteren 20 Min. der übernächste und nach abermals einer Stunde ein weiterer Anfall. Nach 5 Anfällen an diesem Abend riefen wir in der Notaufnahme des Kinderspitals an. Unter normalen Umständen wären wir mit ihr hingefahren, doch leider hatte auch uns das Virus bis aufs Ärgste gepackt, und wir hatten einfach keine Energie und Kraft, hofften, die Anfälle würden nachlassen. Vivian hatte nach einer 7-stündigen Pause nachts am Folgetag aber weitere Anfälle. Als wir am Sonntag gegen den frühen Abend beim 16. Anfall angelangt waren, beschlossen wir, trotz all der widrigen Umstände nun ins Kinderspital zu fahren. Als alles gepackt und wir bereit waren, kam der 17. Anfall. Nichts wie los, dachten wir. Eine weitere solche Nacht daheim konnten wir nicht verantworten. Ich äusserte den Wunsch, über Nacht zur Überwachung stationär zu bleiben. Tja, das war er dann, der 17. und letzte Anfall dieser Serie! Am nächsten Morgen hatte Vivian über 39°C Fieber und war total schlapp, ass und trink nicht. Dies erklärte zwar die Serie, an Heimgehen war aber nicht zu denken, und sie bekam eine Infusion. Auch kam sie mit der Sättigung immer tiefer, so dass sie schliesslich Sauerstoff brauchte. Anfall kam während des gesamten Spitalaufenthalts kein weiterer. Allerdings ist es ein bekanntes Phänomen, dass zu Beginn des Virus die Anfälle auftreten und im Verlauf des Infekts ausbleiben, um nach Genesung wieder aufzutauchen. So ging es ab dem 19.1. denn auch wieder mit gehäuften Anfällen weiter. Inzwischen hatte Vivian bereits wieder einen febrilen Infekt eingefangen, und eine weitere schlaflose Nacht mit 6 Anfällen in wenigen Stunden liegt für uns Eltern hinter uns.

Dringend nötige Entlastung schwierig

Der Januar 2013 hat mir als Mutter auch psychisch zugesetzt. Ich sehe derzeit zu wenig Raum, um eine dringend nötige Erholung zu beanspruchen. Da ich die eine Woche mit Vivian im Kispi war (selbst krank), stapelte sich in der Zwischenzeit die Arbeit, sowohl daheim wie auch im Geschäft. In solchen Momenten wünschte ich, die Bürde des Arbeitens könnte verkleinert werden. Leider sind aber die finanziellen Mittel trotz IV-Unterstützung für Familien mit behinderten Kindern eher tief, und in vielen Fällen ist die Mutter aus

diesem Grund gezwungen, arbeiten zu gehen. Wenn man bedenkt, was ein Heimplatz pro Monat in einer Institution kostet, müsste hier eine andere Lösung gefunden und die Arbeit von Eltern mit behinderten Kindern anerkannt und in einer Form entschädigt werden. Ein kleiner Lichtblick in Sachen Entlastung ist momentan, dass wir gerade einen mehrwöchigen Aufenthalt im Epilepsie-Zentrum in Zürich geplant haben. Eines der Ziele dabei ist es, eines der inzwischen wieder 4 Medikamente auszuschleichen und allenfalls durch Valproat zu ersetzen. Weiter wird Vivian sehr umfangreich mit diversen Monitorings überwacht und diagnostiziert. In der Klinik gibt es immerhin etwas Entlastung für mich. Ich habe dafür zwei Wochen Urlaub bezogen, welcher an anderer Stelle natürlich wieder fehlt.

Optimismus nicht verlieren

Gut fünfeinhalb Jahre leben wir nun mit dieser Krankheit, und es macht sich langsam eine gewisse Erschöpfung breit. Dennoch versuchen wir, jeden Tag nach dem anderen zu nehmen und die positiven Momente und Situationen doppelt zu geniessen. Vivian muss hier auch ein Kompliment gemacht werden – sie ist ein so tapferes Mädchen! Jedes Mal, wenn ich sie nach einem Anfall frage, wie es ihr gehe, meint sie: „Mir geht's gut Mami!". Sie kann ein so liebenswertes Mädchen sein, und die Krankheit gehört wohl einfach zu ihr. Ich könnte mir keine andere Vivian vorstellen und liebe sie, so wie sie eben ist, mit ihrer – wie ich zu sagen pflege – erfrischend ehrlichen Art.

Referenzen

1. *Korenke C, Platte P. Epilepsie: Neue Chancen mit der ketogenen Diät. Stuttgart: Trias Verlag, ISBN 3830432143*
2. *Alagna B. Ketogene Diät für Kinder. Bezugsquelle: http://www.dominik-aurelio.de/Kochbuch.html*

Epilepsie bei metabolischen Enzephalopathien

Barbara Plecko
Abteilung Neuropädiatrie, Kinderspital Zürich, Universität Zürich

Zusammenfassung

Metabolische Enzephalopathien können sich als akute oder chronische Erkrankungen manifestieren. Epileptische Anfälle sind dabei ein häufiges, manchmal auch das führende Symptom. Das Alter bei Symptombeginn, Anfallssemiologie und EEG sind Wegweiser für die weitere Stoffwechseldiagnostik. Da einzelne metabolische Enzephalopathien kausal behandelbar sind, ist die rasche Etablierung einer korrekten Diagnose wesentlich. Im Folgenden soll ein Überblick über die klinische Orientierung, diagnostische Pfade und kausale Therapieoptionen metabolischer Enzephalopathien gegeben werden.

Epileptologie 2013; 30: 49 – 60

Schlüsselwörter: Stoffwechsel, Vitamin B_6, Genetik

L'épilepsie associée aux encéphalopathies métaboliques

Les encéphalopathies métaboliques sont des maladies qui peuvent se manifester sous une forme aiguë ou chronique. Les crises épileptiques en sont un symptôme fréquent, parfois même le symptôme directeur. L'âge au début des symptômes, la sémiologie des crises et l'EEG guident le médecin dans l'établissement du diagnostic métabolique. Etant donné que certaines encéphalopathies métaboliques sont accessibles à un traitement causal, il est essentiel de poser rapidement un diagnostic correct. L'article qui suit donne une présentation générale de l'orientation clinique, des pistes diagnostiques et des options de traitement causal des encéphalopathies métaboliques.

Mots clés : Métabolisme, vitamine B_6, génétique

Epilepsy with Metabolic Encephalopathy

Metabolic encephalopathy can manifest itself as an acute or a chronic illness. In this epileptic seizures are a common symptom, sometimes also the leading symptom. The age of onset, seizure semiology and EEG are indicators for the further metabolic investigations. Because several entities can be treated causally, it is essential to establish the correct diagnosis quickly. An overview of the clinical orientation, diagnostic pathways and causal treatment options of metabolic encephalopathy follows below.

Key words: Inborn erorrs of metabolism, vitamin B_6, genetics

Einleitung

Bei metabolischen Erkrankungen können epileptische Anfälle als Gelegenheitsanfälle auftreten (zum Beispiel im Rahmen einer Hypoglykämie oder Hyperammoniämie), oder Symptom einer neurodegenerativen Grunderkrankung sein (zum Beispiel Mukopolysaccharidose Typ III, Zellweger-Syndrom) [1, 2]. In der Epileptologie wesentlich ist jedoch jene Gruppe angeborener Stoffwechselerkrankungen, bei welcher die Epilepsie das Leitsymptom der Erkrankung darstellt **(Tabelle 1**) [3 - 6]. Unterschiedliche Pathomechanismen wie ein herabgesetzter Energiepool, Anhäufung toxischer Substanzen, Imbalance von exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern oder auch Zellschädigung durch lysosomale Speicherung führen zu akuter oder chronischer neuronaler Hyperexzitabilität.

Das Alter bei Symptombeginn ist variabel. Aminoazidopathien und Kofaktor/Vitamin-abhängige Anfälle manifestieren sich meist neonatal. Störungen des Energiestoffwechsels treten häufig im frühen Säuglings- bis Kleinkindalter auf. Bei der juvenilen Ceroidlipofuscinose sowie der Sialidose liegt der Anfallsbeginn in der zweiten Lebensdekade und wird von einem progredienten Visusverlust begleitet. Bei unklarer Ätiologie, vor allem aber bei Therapieresistenz, sollte unabhängig vom Erkrankungsalter das Vorliegen einer angeborenen Stoffwechselerkrankung erwogen werden.

Tabelle 1: Metabolische Enzephalopathien mit dem Leitsymptom Epilepsie

METABOLISCHE ENZEPHALOPATHIEN MIT DEM LEITSYMPTOM EPILEPSIE	
BEHANDELBAR	**UNBEHANDELBAR**
AMINO-UND ORGANOAZIDOPATHIEN	
Typische Phenylketonurie *	Non-ketotische Hyperglyzinämie
Serinbiosynthesedefekte	D-2-Hydroxyglutarazidurie
KOFAKTORSTÖRUNGEN	
Biotinidasemangel*	Molybdänkofaktormangel Typ B
Atypische Phenylketonurie*	
Pyridoxin-abhängige Epilepsie (allelisch: folinsäureabhängige Anfälle)	
Pyridoxalphosphat-abhängige Epilepsie	
Molybdänkofaktormangel Typ A	
(Cobalamin C/D Defekt)	
ENERGIESTOFFWECHSELSTÖRUNGEN	
Glucosetransporterdefekt Typ 1	Mitochondriopathien (Alpers, MERRF, Atmungskettendefekte)
	Pyruvatcarboxylasemangel
Kreatinsynthesedefekte (GAMT, AGAT)	Kreatintransporterdefekt
NEUROTRANSMITTERDEFEKTE	
	GABA-Transaminasemangel
	Succinatsemialdehyd Dehydrogenasemangel
LYSOSOMALE SPEICHERERKRANKUNGEN	
	Neuronale Ceroidlipofuscinose
	Sialidose
	GM2 Gangliosidose
PURINSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN	
	Adenylosuccinatlyasemangel
CDG-SYNDROME (CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION)	
	CDG Ii, Ij, Ik

* im Neugeborenen-Screening erfasst

Nur selten sind metabolische Epilepsien einem umschriebenen Epilepsie-Syndrom zuordenbar [5]. Einzelne Krankheitsentitäten können eine recht konstante Anfallssemiologie und EEG-Muster aufweisen (zum Beispiel Non-ketotische Hyperglycinämie/infantile Spasmen mit Apnoen/Hypsarrhythmie oder Burst-Suppression-Muster), während bei anderen (zum Beispiel Pyridoxin-abhängige Epilepsie) Anfallsform und EEG-Muster auch intraindividuell variieren (myoklonische fokale und sekundär generalisierte Anfälle, hohe Statusneigung/hochamplitudige Deltaaktivität, fokale oder generalisierte Spike-Wave-Aktivität, Burst-Suppression-Muster). Durch die Seltenheit vieler metabolischer Epilepsien ist das phänotypische Spektrum häufig schlecht charakterisiert.

Im Neugeborenen(NG)-Screening werden von der Gruppe der metabolischen Epilepsien lediglich die (typische und atypische) Phenylketonurie sowie der Biotinidasemangel erfasst. Alle übrigen Störungen müssen am symptomatischen Patienten gezielt gesucht werden [7].

Angeborene Stoffwechselerkrankungen können aufgrund der Messung bestimmter Stoffwechselprodukte in Plasma, Harn oder Liquor (Metabolitendiagnostik) diagnostiziert und durch enzymatische und molekulargenetische Analyse bestätigt werden (**Tabellen 2, 3 und 4**).

Auf klinische Begleitbefunde, wie eine Mikrozephalie (zum Beispiel Serinbiosynthesedefekte) oder Makrozephalie ist zu achten (zum Beispiel D-2-Hydroxyglutarazidurie und häufig bei Pyridoxin-abhängigen Anfällen). Ophthalmologische Leitbefunde sind die Linsenluxation beim Molybdänkofaktor-Mangel >1. Lj, oder ein „cherry red spot“ bei der Sialidose Typ I. Die kraniale Bildgebung liefert häufig unspezifische Befunde, zum Beispiel Balkenmangel bei NKH oder Pyridoxin-abhängiger Epilepsie; Hypomyelinisierung (zum Beispiel Pyridoxalphosphat-abhängige Epilepsie, Serinbiosynthesedefekte), Hirnatrophie (zum Beispiel Alpers-Syndrom, Ceroidlipofuscinose), Hydrozephalus (Vitamin B_6/Pyridoxin-abhängige Epilepsie). Nur bei Molybdänkofaktor-/Sulfitoxidasemangel ist das MRI mit zystischer Leukodystrophie wegweisend. Die zerebrale in vivo-Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist bei Mitochondriopathien durch den (allerdings per se unspezifischen) erhöhten Laktatpeak hilfreich, bzw. bei Kreatinmangelsyndromen durch einen fehlenden Kreatinpeak diagnostisch.

Für zahlreiche metabolische Epilepsien steht eine kausale Therapie zur Verfügung. Die Therapieoptionen beruhen auf drei Prinzipien: Verminderung des Substratangebotes (zum Beispiel eiweissarme Diät bei PKU), Substitution (zum Beispiel Vitamine bei Kofaktorstörungen, Kreatingabe bei Kreatinsynthesedefekten) sowie Anbieten alternativer Energiequellen (zum Beispiel Ketogene Diät bei Glucosetransporterdefekt). Um irreversible neuronale Schäden zu vermeiden, sind eine frühe Diagnosestellung sowie frühzeitiger Therapiebeginn wesentlich.

Bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen handelt es sich um genetisch vererbte Defekte (**Abbildung 1)**. Einzelne Entitäten weisen eine klare geografische Häufung auf. Dies ist abhängig von der Überträgerinzidenz in der regionalen Bevölkerung. Am häufigsten liegt ein autosomal rezessiver Erbgang zugrunde. Hierbei beträgt das Wiederholungsrisiko geschlechtsunabhängig 25 %. Konsanguinität erhöht die Wahrscheinlichkeit einer autosomal rezessiven Erkrankung. Bei einzelnen Erkrankungen (zum Beispiel Kreatintransporterdefekt) liegt ein X-rezessiver Erbgang zugrunde. Hierbei ist das Wiederholungsrisiko geschlechtswendig und beträgt für Knaben 50 %, für Mädchen 50 % bezüglich eines (meist asymptomatischen) Überträgerstatus. Bei Defekten der mitochondrialen DNA (MERRF, MELAS) liegt ein maternaler Erbgang vor, wobei der Heteroplasmiegrad in den unterschiedlichen Geweben Symptombeginn und Krankheitsbild bestimmen. Der zerebrale Glucosetransporterdefekt wird meist durch dominante Neumutationen des Glucosetransportergens (GLUT1) verursacht. Eine genaue Familienanamnese ist daher

Tabelle 2: Erweitertes Routinelabor

Blutzucker, Blutbild und Differenzialblutbild
Blutgasanalyse, Elektrolyte
Transaminasen, CK, LDH
Harnsäure, Kreatinin
Harnsäure, Kreatinin im Harn
Ammoniak, Laktat und Pyruvat (aus ungestauter Vene)

Tabelle 3: Selektives Stoffwechselscreening auf Metabolische Enzephalopathien

Selektives Stoffwechselscreening auf Metabolische Enzephalopathien	
Aminosäuren im Plasma	PKU, NKH, Serinmangelsyndrome
Acylcarnitine im Plasma,	Fettsäureoxidationsdefekte, Organazidopathien
Organische Säuren im Harn	Organazidopathien, Succinat- Semialdehyd Dehydrogenasemangel
Guanidinoacetat im Plasma	GAMT-Defekt
Homozystein im Plasma	Cobalamin C- und D-Mangel Methylentetrahydrofolatreduktasemangel (erniedrigt bei MOCOD)
AASA im Harn	PDE und folinsäureresponsive Anfälle
Pipecolinsäure im Plasma	PDE und folinsäureresponsive Anfälle
Sulfittest/Sulfocystein (AASA) im Harn	Molybdänkofaktormangel, Sulfitoxidasemangel
Kreatin/Kreatinin Ratio im Harn	Kreatintransporterdefekt
Kupfer im Plasma	Menkes Kinky Hair Disease
Transferrinelektrophorese	CDG-Syndrome
Überlangkettige Fettsäuren im Plasma	Zellweger Spektrum-Erkrankungen
Purine-Pyrimidine im Harn	Adenylosuccinatlyasemangel

Tabelle 4: Metabolische Epilepsien-Diagnose durch Liquoranalyse

Non-ketotische Hyperglycinämie	Ratio Glycin Liquor/Plasma >0,04
Serinbiosynthesedefekte	Serin im Liquor erniedrigt
Glucosetransporterdefekt GLUT 1	Ratio Liquorzucker/Blutzucker < 0,45
GABA/Neurotransmitterstörungen	GABA, HVA, HIAA
Pyridoxalphosphatabhängige Epilepsie	PLP vor Therapie massiv erniedrigt
Mitochondriopathien	Laktat erhöht

Abkürzungen: GABA/Gamma-Aminobuttersäure; HVA/Homovanillinmandelsäure, HIAA/Hydroxyindolessigsäure

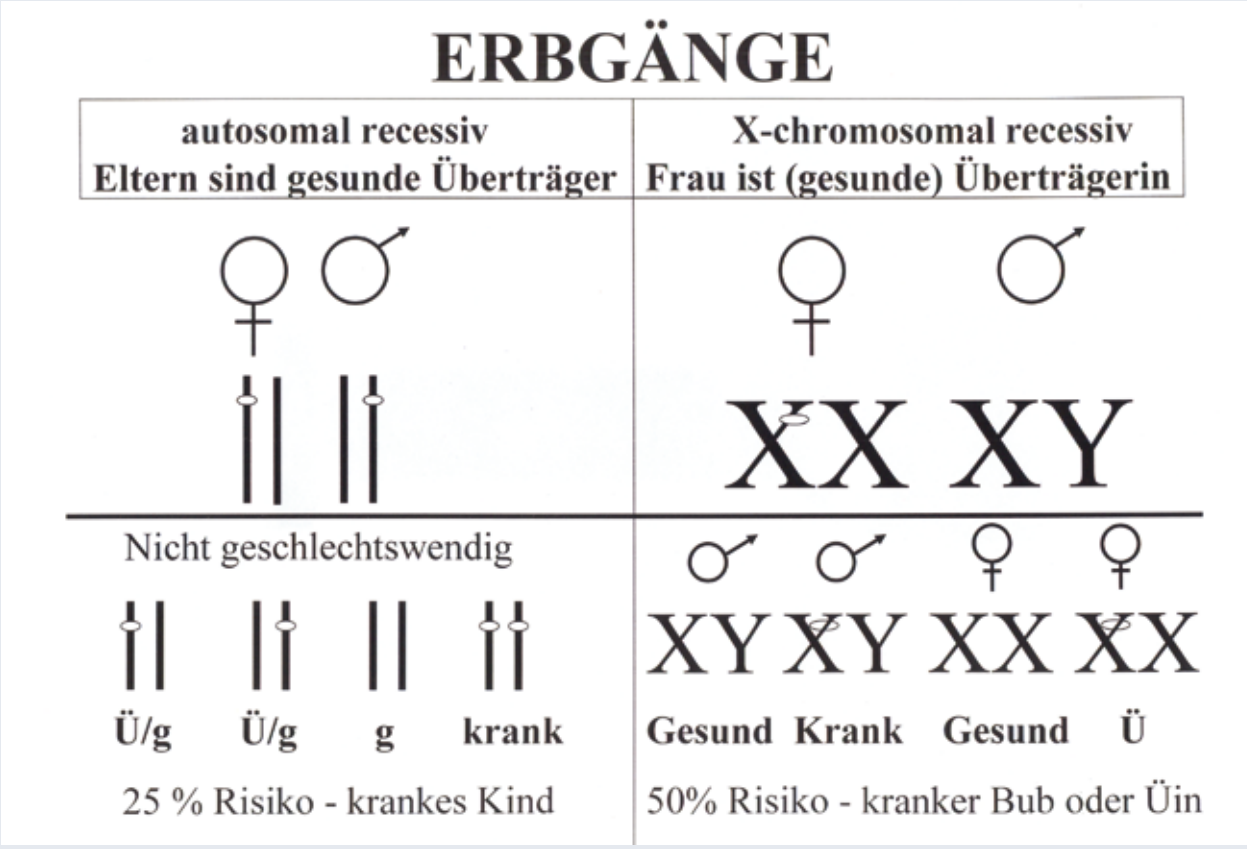

Abbildung 1: Erbgänge

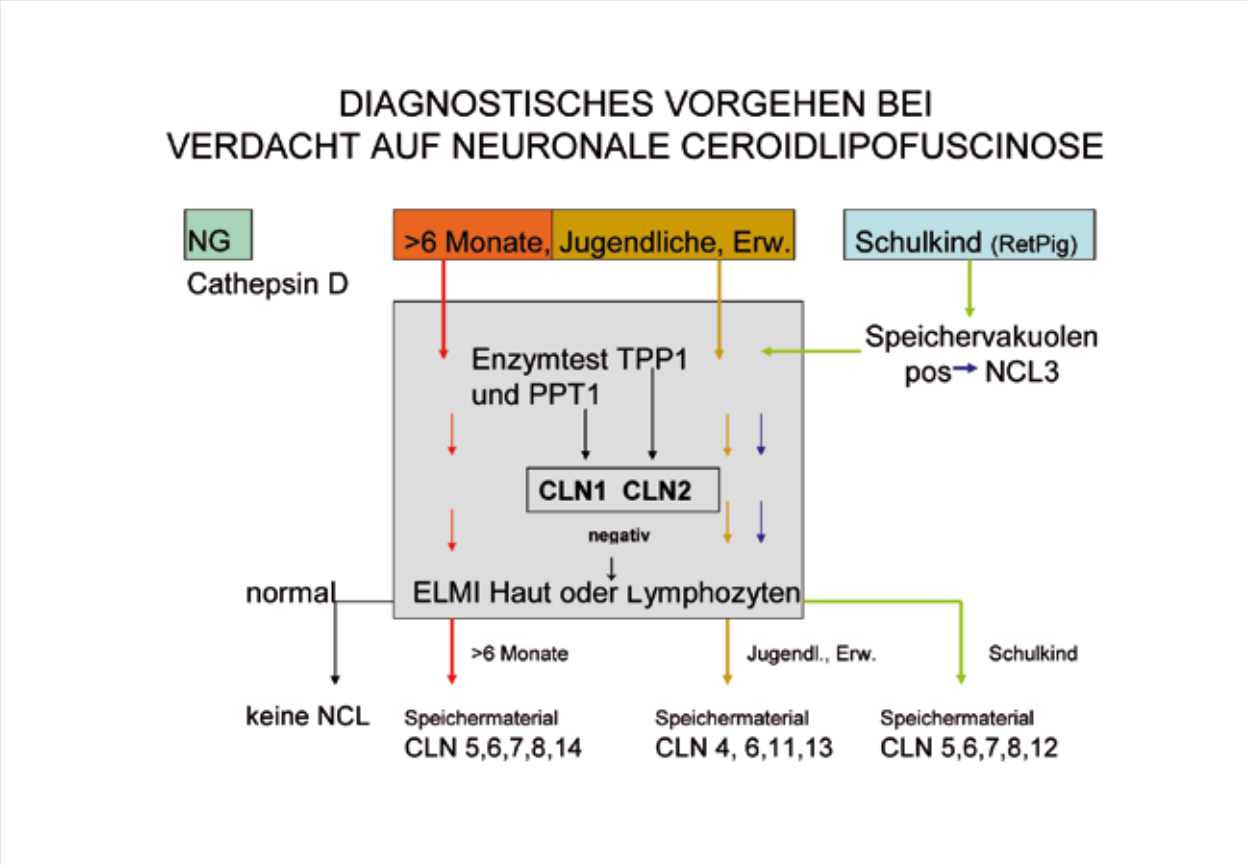

Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf neuronale Ceroidlipofuscinose

wesentlich. Für die meisten metabolischen Epilepsien besteht die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik. Voraussetzung hierfür sind der enzymatische Nachweis des Stoffwechseldefektes beim Indexpatienten sowie die molekulargenetische Charakterisierung der vorliegenden Mutationen. Betroffene Familien sollten an einem Institut für Humangenetik zur Beratung vorgestellt werden.

Amino- und Organoazidopathien

Die Phenylketonurie ist in den meisten europäischen Ländern durch das NG-Screening erfasst, muss differenzialdiagnostisch aber bei zugewanderten Patienten berücksichtigt werden.

Nonketotische Hyperglycinämie

Patienten mit typischer nonketotischer Hyperglycinämie (NKH) fallen in der NG-Periode mit Muskelhypotonie, Apnoen und therapieresistenten Krampfanfällen auf. Im EEG zeigt sich ein Brust-Suppression-Muster oder eine Hypsarrhythmie.

Zugrunde liegt ein Enzymdefekt im Abbau der nicht essenziellen Aminosäure (As) Glycin, einem Komplex mit vier Untereinheiten. Bislang sind lediglich Enzymdefekte in 3 der 4 Enzym-Untereinheiten bekannt. Akkumulierendes Glycin ist im Hirnstamm als inhibitorischer, im Kortex jedoch als exzitatorischer Neurotransmitter wirksam.

Die Diagnose der NKH wird durch eine Liquor/Plasma-Ratio > 0,04 gestellt. Die Untereinheiten des Enzymkomplexes sind in Lymphoblasten, nicht jedoch in Fibroblasten, exprimiert. Das Wiederholungsrisiko bei weiteren Schwangerschaften beträgt 25 % – für eine Pränataldiagnostik ist in erster Linie eine molekulargenetische Analyse einsetzbar. Hierzu müssen beim Indexpatienten beide Mutationen molekulargenetisch charakterisiert sein.

Eine kausale Therapie ist nicht möglich. Die Anfallskontrolle dieser Kinder ist meist unbefriedigend – oft besteht ein relativ gutes Ansprechen auf Dextrametorphan, einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, oder auch auf Felbamat. Patienten mit NKH zeigen bei Überleben der Neonatalperiode eine schwerste muskuläre Hypotonie sowie Mehrfachbehinderung. Patienten mit milden Mutationen haben ein deutlich besseres Outcome, sind biochemisch jedoch nicht primär identifizierbar.

Defekte der Serinbiosynthese

Seit 1996 wurden drei autosomal rezessiv vererbte Defekte im Serinsynthesestoffwechsel beschrieben (3-Phosphoglycerat Dehydrogenase, 3-Phospho-Hydroxypyruvat Aminotransferase, 3-Phosphoserin Phosphatase) [8, 9].

Patienten mit Defekten der Serinbiosynthese zeigen meist einen kongenitalen Mikrozephalus sowie mentale Retardierung. Ab dem 2. - 3. Lebensmonat kommt es zu epileptischen Anfällen mit variablem Anfallstyp. Das EEG zeigt in der Regel schwere Veränderungen mit multifokaler SW-Aktivität, evt. auch Hypsarrhythmie. In der Bildgebung ist eine globale Hypoplasie und Myelinisierungsverzögerung beschrieben.

Die Diagnose wird durch erniedrigte Serinwerte im Plasma bzw. Liquor gestellt (Werte im Nüchtern-Plasma auf ca. 50 % reduziert, im Liquor auf ca. 10-20 % der Norm). Bei allen Defekten der Serinbiosynthese besteht ein 25 %-iges Wiederholungsrisiko und die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik.

Orale Substitution von L-Serin (400-500 mg/kg/d), bei mangelndem Erfolg zusätzlich Glycin (200-300 mg/kg/d), führen zu einer Besserung der Anfallssituation. Die Vermeidung der mentalen Retardierung gelingt lediglich bei intrauterinem Therapiebeginn in nachfolgenden Schwangerschaften.

Bei vielen Organoazidopathien kommt es im Rahmen akuter Entgleisungen (zum Beispiel Ahornsiruperkrankung, Glutarazidurie Typ I) oder auch im Langzeitverlauf (zum Beispiel L-2-Hydroxyglutarazidurie, Propionazidämie) zum Auftreten von epileptischen Anfällen. Lediglich bei der D-2-Hydroxyglutarazidurie (D-2-OH-GA) stellt die Epilepsie das Leitsymptom der Erkrankung dar.

D-2-Hydroxyglutarazidurie

Die D-2-OH-GA zählt zu den neurodegenerativen Organoazidopathien mit frühem Anfallsbeginn, muskulärer Hypotonie und Zeichen der Rindenblindheit sowie fakultativer Makrozephalie.

Die Diagnose wird durch eine Analyse der organischen Säuren im Harn gestellt und kann molekulargenetisch bestätigt werden. Eine kausale Therapie ist nicht verfügbar.

Das Wiederholungsrisiko beträgt 25 % – eine pränatale Diagnostik ist molekulargenetisch in der 11.-12. SSW aus Chorionzotten, sowie biochemisch durch Nachweis der D-2-OH-GA im Fruchtwasser (16.-17. SSW) möglich.

Kofaktorstörungen

Vitamine und Spurenelemente werden mit der Nahrung aufgenommen (zum Beispiel Vitamin B_6, Folsäure), oder auch im Körper synthetisiert (zum Beispiel Molybdänkofaktor, Tetrahydrobiopterin), und dienen als Kofaktoren zahlreicher Enzyme. Der Biotinidasemangel – eine Störung im Recycling von Vitamin H (Biotin), sowie die atypische PKU werden durch das Neugeborenen-Screening abgedeckt. Weitere Kofaktor-, bzw. Vitamin-abhängige Epilepsien müssen jedoch selektiv

gesucht werden. Aufgrund der guten Behandelbarkeit der Vitamin B_6-abhängigen Epilepsien sollte bei unklaren Neugeborenen-Krämpfen immer ein frühzeitiger Vitamin B_6-Versuch erfolgen. Zuvor sollen Harn-, Plasma- und, falls möglich, Liquorproben asserviert werden. Das klinische Ansprechen auf unterschiedliche Vitaminformen von B_6 (Pyridoxin- versus Pyridoxalphosphat) sowie der Nachweis krankheitsspezifischer Stoffwechselprodukte sind wegweisend für die weiterführende Diagnostik.

Vitamin B_6-(Pyridoxin)-abhängige Epilepsie

Die Inzidenz der Vitamin B_6-abhängigen Epilepsie liegt in Europa um 1: 100‘000-250‘000. Die Erkrankung beruht auf einem Defekt im Abbau der Aminosäure Lysin auf Höhe der Alpha-Aminoadipinsemialdehyd Dehydrogenase (Antiquitin) [10, 11]. Akkumulierende Substanzen führen zu einer Inaktivierung von Vitamin B_6 und hyperphysiologischem Bedarf [12, 11]. 2009 ist die zuvor als „folinsäureresponsive Epilepsie“ als allelische Erkrankung erkannt worden [13, 14]. Vitamin B_6 ist als wichtiger Kofaktor im Aminosäure- und Neurotransmitterstoffwechsel an > 120 Enzymreaktionen beteiligt.

Typisch ist ein neonataler Anfallsbeginn mit Myoklonien und fokalen, motorischen Anfällen mit sekundärer Generalisierung und hoher Statusneigung [15, 11, 16, 17]. Atypische Manifestationen können bis zum 3. Lebensjahr auftreten. Die Anfälle sind therapieresistent, ein partielles Ansprechen auf Phenobarbital ist möglich. Im EEG finden sich häufig eine hochamplitudige, monomorphe Deltaaktivität, fokale SW-Muster mit sekundärer Generalisierung oder auch ein Burst-Suppression-Muster [16]. In einem Drittel der Fälle liegt eine verzögerte Adaptation mit niedrigen APGAR-Scores vor und verleitet zum Trugschluss symptomatischer Anfälle bei peripartaler Asphyxie.

Die Diagnose wird durch das Ansprechen auf Vitamin B_6 (zum Beispiel Pyridoxin Hydrochlorid) gestellt, wobei Dosen von 30 mg/kg langsam i.v. (bis maximal 500 mg) empfohlen werden [18]. Bei Betroffenen kann die erste Vitamin B_6-Gabe zu schweren Apnoen führen. Die Pipecolinsäure sowie der alpha-Aminoadipinsäuresemialdehyd (AASA) sind vor Gabe von Vitamin B_6 im Plasma und Liquor sowie Urin massiv erhöht [12, 19]. AASA dient auch unter Vitamin B_6-Therapie als zuverlässiger diagnostischer Marker [10, 19].

Die Vitamin B_6-abhängige Epilepsie erfordert eine lebenslange Therapie mit Pyridoxinhydrochlorid von 30 mg/kg/d mit max. Tagesdosen von 200 -300 mg/d. Bei Rezidiven unter Fieber ist eine vorübergehende Dosiserhöhung um 100 % (Verdoppelung) zu empfehlen. Dosierungen über 1g/d sollten aufgrund der Gefahr peripherer Neuropathien vermieden werden. Ca. 70 % aller Patienten leiden trotz guter Anfallskontrolle unter einer kognitiven Beeinträchtigung. Ob eine frühzeitige lysinreduzierte Diät das Langzeitoutcome verbessern kann, ist Gegenstand aktueller Studien [17]. Bei der Vitamin B_6-abhängigen Epilepsie beträgt das Wiederholungsrisiko bei weiteren Schwangerschaften 25 %. In nachfolgenden Schwangerschaften ist ab dem 2. Lunarmonat die Einnahme von Vitamin B_6 100 mg/d angeraten, da auch bei unmittelbar postpartaler Behandlung betroffener Geschwister Retardierungen beobachtet wurden [20]. Dies unterstreicht das Verständnis der Vitamin B_6-abhängigen Epilepsie als metabolische Enzephalopathie. Eine Pränataldiagnostik aus Chorionzotten (11., 12. SSW) ist auf molekulargenetischer Basis möglich.

Pyridoxalphosphat-abhängige Anfälle

2005 wurde eine neonatale epileptische Enzephalopathie mit Ansprechen auf Pyridoxalphosphat, jedoch Therapieresistenz gegen Pyridoxin HCl biochemisch aufgeklärt [21]. Alle bisher bekannten Patienten zeigten neonatale Anfälle und sind klinisch nicht von Patienten mit Pyridoxin-abhängigen Anfällen zu unterscheiden [22]. Im EEG waren multifokale SW-Aktivität, bzw. bei einem anderen Patienten ein Burst-Suppression-Muster vorhanden. Auch diese Patienten zeigen nach Gabe von Pyridoxalphosphat (nicht jedoch Pyridoxin HCl) 30 mg/kg/d ein promptes Sistieren der Anfälle und schwere Apnoen. In Europa ist Pyridoxalphosphat nicht registriert, kann aber als chemische Reinsubstanz zur oralen Anwendung bezogen werden. Bei verzögertem Therapiebeginn zeigen die bisher diagnostizierten Patienten schwere Mehrfachbehinderungen.

Die Störung der Pyridoxalphosphat-abhängigen Epilepsie liegt in einem autosomal rezessiv vererbten Defekt der Pyridox(am)in-Phosphat Oxygenase, jenem Enzym, welches Pyridox(am)in-Phosphat in das aktive Vitamer, Pyridoxal-Phosphat umwandelt. Im Gegensatz zur Pyridoxin-abhängigen Epilepsie existiert kein krankheitsspezifischer Biomarker. Vanillactat kann im Urin erhöht sein. Im Liquor ist die PLP-Konzentration vor Therapiebeginn massiv erniedrigt [23]. Eine Pränataldiagnostik ist durch molekulargenetische Analyse des Pyridox(am)in-Phosphat Oxygenase-Gens möglich.

Molybdänkofaktor-Mangel

Molybdän wird im Körper synthetisiert und ist als Kofaktor der Sulfitoxidase, der Xanthin- Dehydrogenase und der Aldehyd-Oxidase am Abbau der schwefelhaltigen Aminosäure Cystein beteiligt. Durch Akkumulation von Schwefel kommt es zur toxischen Schädigung von Neuronen und Myelinscheiden [24]. Der epileptologische Phänotyp ist lediglich auf den Ausfall der Kofaktorfunktion der Sulfitoxidase zurückzuführen [25]. Es wird ein Subtyp A mit mangelnder Bildung des Precursors Z von einem selteneren Subtyp B mit mangelnder Bildung des Aktivatorproteins unterschieden.

Durch Überschreiten toxischer Sulfitkonzentrationen im letzten Trimenon kommt es zu einem perakuten neonatalen Anfallsbeginn mit therapieresistenten, tonisch-klonischen Anfällen und hoher Statusneigung. Das EEG zeigt multifokale SW-Aktivität oder Burst-Suppression-Muster. Das MRI ist für den erfahrenen Neuroradiologen diagnostisch und zeigt einen stadienhaften Verlauf mit initial diffus-toxischem Hirnödem, später zystischer, subkortikaler Marklagerdegeneration sowie globaler Hirnatrophie.

Eine erste Verdachtsdiagnose kann durch erniedrigte Harnsäurewerte im Plasma und einen positiven Sulfittest im frischen Harn gestellt werden. Zuverlässiger ist jedoch die Bestimmung von Sulfocystein im Urin. Die Diagnose wird enzymatisch in Fibroblasten bestätigt. Für den Subtyp A ist die parenterale Substitution eines biosynthetisch hergestellten Precursors Z in klinischer Erprobung [26]; das therapeutische Fenster ist extrem kurz. Eine pränatale Diagnostik ist durch Enzymdiagnostik in Chorionzotten möglich.

Energiestoffwechselstörungen

Im Bereich der Energiestoffwechselstörungen gehören die Mitochondriopathien mit einer Inzidenz von 1:10‘000 zu den häufigsten metabolischen Erkrankungen, welche sich häufig mit einer Epilepsie manifestieren. In die Gruppe des zerebralen Energiemangels zählen auch der 1991 von De Vivo beschriebene Defekt im zerebralen Glucosetransport, (GLUT 1- Mangel) [27] sowie die ab 1994 entdeckten Kreatinmangelsyndrome. Der Anfallsbeginn liegt bei angeborenen Energiestoffwechselstörungen üblicherweise in der späteren Säuglingszeit. Die beiden letztgenannten Störungen sind durch kausale Therapie deutlich zu bessern.

Mitochondriopathien

Mitochondriopathien stellen Defekte in der gemeinsamen Endstrecke unseres Energiestoffwechsels, der ATP-Synthese dar. Die mitochondrialen Syndrome stellen hierbei die klinisch erkennbaren Krankheitsbilder wie das Alpers-Syndrom (Hepatozerebrale Degeneration), das MERRF- (Myoclonus Epilepsy with Ragged Red Fibers) sowie das MELAS-Syndrom (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke like episodes) [6]. Auch bei Defekten der mitochondrialen Atmungskette können Anfälle das Leitsymptom darstellen.

Während sich das MERRF- und MELAS-Syndrom typisch ab der 2. - 3. Lebensdekade manifestieren, ist das Alpers-Syndrom eine akut einsetzende Epilepsie des Kleinkindalters mit myoklonischen und tonisch-klonischen Anfällen, Therapieresistenz und hoher Statusneigung. Oft findet sich eine vorbestehende, milde, globale Entwicklungsverzögerung. Die Hepatopathie kann initial oder im Verlauf auftreten. Bei Atmungskettendefekten ist das klinische Bild uneinheitlich und weitere Organbeteiligungen (zum Beispiel Kardiomyopathie, Hepatopathie) sind möglich.

Bei Mitochondriopathien kann das MRI wegweisende Befunde liefern, wie eine progrediente Hirnatrophie beim Alpers-Syndrom oder subkortikale Infarkte beim MELAS-Syndrom. Symmetrische Basalganglienveränderungen sollten stets den Verdacht einer mitochondrialen Erkrankung erwecken. Erhöhte Laktatpeaks in der zerebralen in vivo-MRS (wenn auch per se unspezifische) unterstützen diesen Verdacht. Das Plasmalaktat muss nicht (konstant) erhöht sein. Das Liquorlaktat hat einen wesentlich höheren Stellenwert und ist laut Literatur in ca. 90 % aller Mitochondriopathien mit zerebraler Beteiligung erhöht. Bei mitochondrialen Syndromen (zum Beispiel MERRF, MELAS) erfolgen die Analyse der mitochondrialen DNA und Nachweis entsprechender Deletionen oder Mutationen. Beim Alpers-Syndrom wird die Diagnose durch molekulargenetische Analyse des POLG1-Gens gestellt, einem nukleär kodierten Gen, welches die Polymerase der mitochondrialen DNA reguliert. Bei Verdacht auf Atmungskettendefekte ist die Funktionsdiagnostik sowie Enzymanalyse in Muskelgewebe wegweisend. Der Nachweis von „ragged red fibers“ in Gomori Trichromgefärbtem Muskelgewebe ist spezifisch für Mitochondriopathien, lässt aber keine weitere Zuordnung innerhalb dieser Gruppe zu. Der Erbgang ist bei Defekten der mitochondrialen DNA maternal, bei nukleär kodierten Defekten (zum Beispiel Alpers-Syndrom) autosomal rezessiv. Eine pränatale Diagnostik ist bei Nachweis der Mutationen beim Indexpatienten möglich.

Therapieansätze basieren auf der Rationale der Kofaktorsubstitution (Vitamincocktails), Gabe von Antioxidantien und von L-Carnitin, sowie einer fettmodifizierten Diät – der Therapieerfolg muss individuell evaluiert werden. In dieser Patientengruppe ist besonders auf die potenziell letale Valproattoxizität zu achten.

Glucosetransporterdefekt Typ 1 (GLUT 1-Defekt)

Patienten mit Glucosetransportstörung zeigen ab dem 5. - 6. Lebensmonat anfangs abortive Anfälle mit fokalen Spitzen. In der Kleinkindperiode kommt es zu generalisierten, myoklonischen Anfallsmustern, atypischen Absencen und auch generalisierten, tonisch-klonischen Anfällen [27, 28]. Typisch sind zudem iktal sakkadenartige Augenbewegungen und eine bewegungs- und fastengetriggerte extrapyramidale Bewegungsstörung. Im EEG zeigt sich ab dem Kleinkindalter eine generalisierte, manchmal auch rhythmische 3 c/s SW-Aktivität. Interiktal findet sich häufig eine unauffällige Grundaktivität [29]. Bei gezielter Fragestellung kann ein präprandiales EEG informativ sein. Alle Patienten zeigen eine mehr oder weniger stark ausge-

prägte Entwicklungsretardierung, bei 70 % besteht ab dem 1. Lebensjahr eine erworbene Mikrozephalie. Zusätzlich zur kindlichen Verlaufsform ist eine Spätform mit bewegungsinduzierten paroxysmalen Dystonien mit und ohne Epilepsie bekannt.

Die Diagnose wird durch eine erniedrigte Liquor-/Blutzucker (BZ)-Ratio gestellt (< 0,45; normal 0,6). Das Liquorlaktat ist niedrig - normal. Durch spontane de novo-Mutationen im zerebralen Glucosetransporter ($GLUT_1$)-Gen, ist dessen Kapazität auf ca. 50 % der Norm reduziert. Da derselbe $GLUT_1$-Transporter auch in Erythrozyten exprimiert ist, kann die Diagnose durch Studien der Glucoseaufnahme in Erythrozyten erhärtet und molekulargenetisch bestätigt werden.

Patienten mit $GLUT_1$-Mangel zeigen ein sehr gutes Ansprechen auf ketogene Diät oder Atkins-Diät. Ein früher Therapiebeginn ist zur Vermeidung irreversibler Schäden wesentlich. Unbeantwortet ist derzeit die Frage nach der Dauer dieser Diätempfehlung, da der Glucosebedarf des Gehirns jenseits des 10. Lj. deutlich abnimmt und die ketogene Diät mit potenziellen Nebenwirkungen (Hyperlipidämie, Nierensteine etc.) behaftet ist. Phenobarbital soll aufgrund der weiteren Hemmung des zerebralen Glucosetransportes vermieden werden.

Kreatinsynthese- und Transporterdefekt

Seit 1994 wurden Defekte auf den beiden Stufen der Kreatinsynthese (Guanidinoacetat – Methyltransferase (GAMT) und Arginin-Glycin-Amidinotransferase (AGAT)) sowie 2002 der Kreatintransporterdefekt (CRTR) beschrieben [30, 31].

Bei allen drei Defekten kommt es zu einem zerebralen Kreatinmangel und vermindertem ATP-Pool im Gehirn mit Epilepsie, autistischem Verhalten und expressiver Sprachstörung. Lediglich bei der GAMT-Defizienz steht die therapieresistente Epilepsie mit myoklonischen Anfällen und multifokaler SW-Aktivität im Vordergrund. Im EEG zeigen sich mittelschwere Allgemeinveränderungen sowie multifokale SW-Aktivität. Zusätzlich kann eine Muskelhypotonie sowie dystone Bewegungsstörung vorliegen.

In der Spektroskopie fällt bei allen drei Defekten das Fehlen des Kreatinpeaks in der grauen Substanz auf. Im MRI sind bei der GAMT-Defizienz fakultativ symmetrische Basalganglienveränderungen vorhanden, bei AGAT-Defizienz und CRTR-Mangel ist das zerebrale MRI zumeist unauffällig.

Die Diagnose wird durch Messung von Guanidinoacetat im Harn oder Plasma (bei AGAT- Defizienz erniedrigt, bei GAMT-Defizienz erhöht) sowie Bestimmung der Kreatin/Kreatininratio im Harn (bei CRTR-Mangel erhöht) gestellt.

Der AGAT- und GAMT-Mangel sind durch orale Gabe von 400 mg/kg/d Kreatinmonohydrat deutlich zu bessern. Beim GAMT-Mangel wird zusätzlich eine milde Eiweissrestriktion sowie Gabe von Ornithin, 800 mg/kg/d und Natriumbenzoat (eliminiert Glycin), 100 mg/kg/d empfohlen. Mittels Spektroskopie lässt sich, parallel zur klinischen Besserung, über Monate ein deutlicher Anstieg der intrazerebralen Kreatinkonzentration belegen.

Für den Kreatintransporterdefekt ist derzeit keine kausale Therapie verfügbar.

Bei AGAT- und GAMT-Defizienz ist der Erbgang autosomal rezessiv; der CRTR-Mangel wird X-rezessiv vererbt.

Lysosomale Störungen

Lysosomen sind Zellorganellen mit der Aufgabe des Abbaus oder des Recyclings verschiedenster Stoffwechselprodukte. Derzeit sind über 40 verschiedene lysosomale Enzyme bekannt. Die kumulative Inzidenz lysosomaler Störungen liegt bei ca. 1:7000. Neben Erkrankungen der weissen Hirnsubstanz (genetische Leukodystrophien) existieren lysosomale Speicherkrankheiten, welche vorwiegend die graue Substanz betreffen (neuronale Ceroidlipofuscinose/NCL, GM_1 und GM_2 Gangliosidose, Sialidose Typ I / „cherry red spot“-Myoklonusepilepsie).

Neuronale Ceroidlipofuscinose

Zumindest ein Teil der neuronalen Ceroidlipofuscinosen ist den lysosomalen Speichererkankungen zuzurechnen. Anhand des Alters bei Symptombeginn und der klinischen Symptomatik, können vier Formen unterschieden werden: infantil, spätinfantil, juvenil und adult. Derzeit sind 14 NCL-Gene bekannt [32]. Mutationen in einigen dieser Gene (CLN1, CLN2, CLN5, CLN6, CLN8, CLN10) können zu unterschiedlichen Verlaufsformen führen, während zum Beispiel Mutationen im CLN3- und CLN12-Gen streng mit der juvenilen und Mutationen im CLN11- und CLN13-Gen mit der adulten Verlaufsform einhergehen. Die kumulative Inzidenz der NCL liegt um 1:12‘000. Während in früheren Zeiten dem ultrastrukturellen Nachweis von Speichermaterial in Hautzellen oder Lymphozyten grosse Bedeutung zukam, wird die Elektronenmikroskopie heute in erster Linie in der Zuordnung varianter Verlaufsformen genutzt (**Abbildung 2**).

Die infantile Manifestation ist eine ausserhalb Finnlands seltene Verlaufsform. Patienten zeigen bereits im zweiten Lebenshalbjahr eine Entwicklungsverzögerung und ab dem 12. - 18. Lebensmonat myoklonische Anfälle, begleitet von raschem Verlust erworbener Fähigkeiten, Visusverlust und spastischer Zerebralparese. Bei der spätinfantilen Form kommt es ab dem 2. - 4. Lebensjahr zum Auftreten tonisch-klonischer, astatischer sowie myoklonischer Anfälle, welche bald von emotional- und bewegungsinduzierten Myoklonien, Ataxie sowie mentalem Abbau begleitet werden. Der

Visusverlust tritt bei der spätinfantilen Verlaufsform erst im späteren Verlauf, zumeist um das 6. Lebensjahr auf. Der juvenilen Verlaufsform werden ca. 50 % aller NCL-Fälle zugeordnet. Hier kommt es ab dem 5.-10. Lebensjahr zu Visusproblemen mit Nachtblindheit, langsamem intellektuellen Abbau mit autistischen und psychotischen Zügen, verwaschener Sprache und extrapyramidaler Bewegungsstörung. Im Verlauf treten generalisiert tonisch-klonische Anfälle hinzu, welche meist durch konventionelle Antikonvulsiva beherrschbar sind. Bei der juvenilen NCL sind lymphozytäre Speichervakuolen im peripheren Blutausstrich ein einfaches diagnostisches Hilfsmittel. Die adulte NCL beginnt in der 3. - 4. Lebensdekade entweder als rasch progrediente Myoklonusepilepsie oder mit Verhaltensproblemen und gestörter Motorik. Typischerweise fehlen bei der adulten NCL visuelle Symptome. Zusätzlich zu den beschriebenen „klassischen" Verläufen der NCL gibt es variante Formen, welche geografisch gehäuft, jedoch panethnisch auftreten.

Das EEG zeigt bei allen NCL-Formen parallel zur Hirnatrophie eine progrediente Amplitudendepression. Nur bei der spätinfantilen Form provoziert die niedrigfrequente Fotostimulation mit 1-2 Hz /sec typische, okzipitale, hochamplitudige Spikes. Bei der juvenilen Form können dem Auftreten klinischer, epileptischer Anfälle diffuse Allgemeinveränderungen mit Bursts langsamer Wellen oder auch Spikes vorangehen. Bei der adulten NCL bestehen variable EEG-Auffälligkeiten, häufig mit Fotosensitivität.

Die ophthalmologische Untersuchung, insbesondere das frühdiagnostische Elektroretinogramm gefolgt von einer Retinitis pigmentosa oder Opticusatrophie sind diagnostisch wegweisend. Bei der adulten Form ist die ophthalmologische Untersuchung inklusive Retinogramm jedoch stets normal.

Das MRT kann bei infantiler und spätinfantiler Form initial unspezifische Veränderungen des periventrikulären Marklagers sowie Hypodensitäten des Thalamus zeigen – im Verlauf kommt es bei allen Formen zu einer ausgeprägten Hirnatrophie.

Die Abklärungsschritte bei Verdacht auf NCL sind abhängig vom Lebensalter bei Symptombeginn (**Abbildung 2**). Bei Beginn im späten Säuglingsalter, Kleinkind-, Jugend- und Erwachsenenalter steht die Bestimmung der beiden lysosomalen Enzyme: PPT1 (Palmitoylproteinthioesterase 1) und der TPP1 (Tripeptidylpeptidase 1) aus Trockenblut an erster Stelle. Beim Schulkind wird dem die Suche nach Lymphozytenvakuolen vorangestellt.

Bei negativen Enzymtests folgt die morphologische Suche nach Speichermaterial in einer Hautbiopsie oder Lymphozyten mittels Elektronenmikroskopie gefolgt von der molekulargenetischen Analyse der altersrelevanten CLN-Gene.

Derzeit existiert für die NCL keine kausale Therapie. Valproinsäure und Lamotrigin zeigen meist eine bessere Wirkung, Carbamazepin kann hingegen den Verlauf verschlechtern. Wesentlich ist eine gute symptomatische Therapie der Begleitsymptome. Der Erbgang ist bei allen Formen der NCL autosomal rezessiv. Eine pränatale Diagnostik in Chorionzotten ist auf molekulargenetischer Basis möglich.

Sialidose Typ I ("cherry red spot"-Myoklonusepilepsie)

Die meisten Fälle mit Sialidose Typ I wurden bisher in Italien beschrieben. Patienten zeigen ab Anfang der zweiten Lebensdekade einen raschen Visusverlust und Polymyoklonus. Irreguläre emotional oder sensorisch getriggerte Myoklonien führen rasch zu einem schweren motorischen Handicap und mentalem Abbau. Zusätzlich bestehen generalisierte, tonisch-klonische Anfälle. Das MRI zeigt eine progrediente supra- und infratentorielle Hirnatrophie. Der „cherry red spot" ist ein wegweisendes Zeichen lysosomaler Speichererkrankungen, und bei der Sialidose Typ I in Zusammenschau mit dem klinischen Bild diagnostisch. Biochemisch wird die Diagnose durch erhöhte Ausscheidung sialinsäurehaltiger Oligosaccharide in der Dünnschichtchromatografie untermauert. Zugrunde liegt ein autosomal rezessiv vererbter Defekt der α-Neuraminidase. Eine kausale Therapie ist derzeit nicht verfügbar. Eine Pränataldiagnostik ist sowohl biochemisch als auch molekulargenetisch möglich.

GM_2 Gangliosidose (Tay Sachs)

Die GM_2 Gangliosidose ist weltweit mit einer Inzidenz von ca. 1:112'000 verbreitet und zeigt eine erhöhte Inzidenz unter Ashkenazi-Juden (1:3900).

Die Kinder erlernen zumeist freies Sitzen, danach kommt es zum Entwicklungsstillstand und progressivem Visusverlust mit einem pathognomonischen nicht erschöpfbaren akustischen Myoklonus. Ab dem 2. Lebensjahr entwickeln sich ein progredienter Makrozephalus sowie therapieresistente Epilepsie mit myoklonischen oder generalisierten, tonisch-klonischen Anfällen. Im EEG zeigen sich diffuse Allgemeinveränderungen mit paroxysmaler Verlangsamung, multifokaler Spike-Wave-Aktivität oder auch Hypsarrhythmie.

Ein „cherry red spot" ist bei 50 % der Patienten zu Symptombeginn im 4. - 5. Lebensmonat, ab dem 9. Lebensmonat bei 90 % der Patienten vorhanden. Das MRI zeigt eine Megalenzephalie mit Signalalteration der grauen, aber auch weissen Hirnsubstanz. Die Diagnose beruht auf dem Nachweis einer erniedrigten Aktivität der ß-Hexosaminidase A in Leukozyten oder Fibroblasten. Derzeit ist keine kausale Therapie verfügbar. Bei weiteren Schwangerschaften ist eine Pränataldiagnostik aus Chorionzotten enzymatisch sowie molekulargenetisch möglich.

Neurotransmitterdefekte

Neurotransmitterdefekte mit einer Epilepsie als Leitsymptom finden sich im GABA-Abbau, auf Stufe der GABA-Transaminase sowie auf Stufe der Succinat Semialdehyd Dehydrogenase.

GABA-Transaminasemangel und Succinat Semialdehyd Dehydrogenase (SSD)-Mangel

Für den GABA-Transaminasemangel sind bisher nur Einzelfälle mit Riesenwuchs, neonatalen generalisierten Anfällen und leukodystrophischen Veränderungen beschrieben. Für den SSD-Mangel sind hingegen bereits über 200 Patienten bekannt, wobei lediglich in 30-70 % eine Epilepsie vorliegt. Im Vordergrund stehen hier eine nicht progrediente Ataxie, psychomotorische Retardierung sowie muskuläre Hypotonie.

Die Diagnose wird beim SSD-Mangel durch Analyse der organischen Säuren im Urin gestellt. Im Liquor ist die GABA-Konzentration bei beiden Defekten pathologisch erhöht. Unter Gabe von Vigabatrin (einem Antagonisten der GABA-Transaminase) ist die GABA-Konzentration artifiziell erhöht und daher diagnostisch nicht verwertbar. Enzymatisch kann der GABA-Transaminasemangel in Lymphoblasten und Leberzellen, der SSD-Mangel in Lymphozyten oder Fibroblasten bestätigt werden.

Ein therapeutischer Ansatz besteht lediglich beim SSD-Mangel durch Einsatz von Vigabatrin zur „Vorverlagerung des Enzymdefektes“ und dadurch erniedrigtem Anstau von toxischem Succinat Semialdehyd. Für beide Erkrankungen ist eine Pränataldiagnostik verfügbar.

CDG-Syndrome (Congenital Disorders of Glycosylation)

Hierbei handelt es sich um eine rasch wachsende Gruppe angeborener Stoffwechseldefekte im komplexen Vorgang der Glykosylierung von Proteinen mit Multisystembeteiligung.

Bei den jüngst beschriebenen CDG-Syndromen Typ Ii, Ij sowie beim CDG-Syndrom Typ I k steht eine epileptische Enzephalopathie im Vordergrund. Patienten zeigen variable faziale Dysmorphiezeichen sowie ab dem 2. - 4. Lebensmonat ein West-Syndrom mit Hypsarrhythmie und Therapieresistenz.

Für sämtliche CDG-Syndrome gilt die Transferrinelektrophorese als geeigneter Suchtest, wobei ein pathologisches Typ I- oder Typ II-Muster unterschieden werden kann. Die Diagnose für den jeweiligen Defekt wird enzymatisch in Leukozyten oder Fibroblasten bestätigt.

Derzeit existiert für die CDG-Syndrome mit zerebraler Beteiligung keine kausale Therapie, eine Pränataldiagnostik ist bei weiteren Schwangerschaften enzymatisch oder auch molekulargenetisch möglich.

Fazit

Metabolische Epilepsien können sich von der Neonatalperiode bis in das junge Erwachsenenalter manifestieren. Bei unklarer Ätiologie, vor allem aber bei Progredienz oder Therapieresistenz sollten metabolische Störungen in der Differenzialdiagnose berücksichtigt werden. Dies erfordert eine Eingrenzung anhand klinischer und paraklinischer Befunde, sowie eine möglichst gezielte biochemische Diagnostik mit enzymatischer und/oder molekulargenetischer Bestätigung. In Anbetracht des zumeist autosomal rezessiven Erbganges ist die Familienanamnese häufig leer oder lediglich auf Geschwisterebene informativ. Für eine steigende Anzahl metabolischer Epilepsien ist eine kausale Therapie verfügbar. Für die Vermeidung irreversibler, neuronaler Schäden ist eine frühe Diagnosestellung wesentlich. Da es sich bei metabolischen Epilepsien um genetische Erkrankungen handelt, ist eine exakte enzymatisch und/oder molekulargenetisch gesicherte Diagnose für die Einschätzung des Wiederholungsrisikos und Durchführung einer Pränataldiagnostik bei weiteren Schwangerschaften unerlässlich.

Referenzen

1. *Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. Dev Med Child Neurol 2013; 55: 23-36*
2. *Stöckler-Ipsiroglu S, Plecko B. Metabolic epilepsies: approaches to a diagnostic challenge. Can J Neurol Sci 2009; 36(Suppl 2): S67-72*
3. *Plecko B. Treatable metabolic epileptic encephalopathies. In Brain metabolism revisited – concepts and treatment. Focus on Neuropediatrics, Symposia proceeding. SPS Publications, 2004, ISBN 3-936145-18-0*
4. *Surtees R, Wolf NI . Treatable neonatal epilepsy. Arch Dis Child 2007; 92: 659-661*
5. *Vigevano F, Bartuli A. Infantile epileptic syndromes and metabolic etiologies. J Child Neurol 2002; 17(Suppl3): S9-14*
6. *Wolf NI, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. Epileptic Disord 2005; 7: 67-81*
7. *Plecko B. Metabolische Epilepsien mit spezifischen Therapieoptionen. Monatsschr Kinderheilkd 2012; 160: 723-733*
8. *de Koning TJ, Poll-The BT, Jaeken J. Continuing education in neurometabolic disorders-serine deficiency disorders. Neuropediatrics 1999; 30: 1-4*
9. *Tabatabaie L, Klomp LW, Rubio-Gozalbo ME et al. Expanding the clinical spectrum of 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis 2011; 34: 181-184*
10. *Mills PB, Struys E, Jakobs C et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. Nat Med 2006; 12: 307-309*
11. *Plecko B, Stöckler S. Vitamin B_6 dependent seizures. Can J Neurol Sci 2009; 36(Suppl 2): S73-77*
12. *Plecko B, Hikel C, Korenke G et al. Pipecolic acid as a diagnostic marker of pyridoxine-dependent epilepsy. Neuropediatrics 2005; 36: 200-205*
13. *Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. Ann Neurol 2009; 65: 550-556*
14. *Hyland K, Buist NR, Powell BR et al. Folinic acid responsive seizures: a new syndrome? J Inherit Metab Dis 1995; 18: 177-181*

15. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. Dev Med Child Neurol 2001; 43: 416-420
16. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. Dev Med Child Neurol 2010; 52: 133-142
17. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Mol Genet Metab 2011; 104: 48-60
18. Bok LA, Maurits NM, Willemsen MA et al. The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. Epilepsia 2010; 51: 2406-2411
19. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). Brain 2010; 133: 2148-2159
20. Bok LA, Been JV, Struys EA et al. Antenatal treatment in two Dutch families with pyridoxine-dependent seizures. Eur J Pediatr 2010; 169: 297-303
21. Clayton PT, Surtees RA, DeVile C et al. Neonatal epileptic encephalopathy. Lancet 2003; 361: 1614
22. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 96-99
23. Footitt EJ, Heales SJ, Mills PB et al. Pyridoxal 5'-phosphate in cerebrospinal fluid; factors affecting concentration. J Inherit Metab Dis 2011; 34: 529-538
24. Johnson JL, Duran R. Molydbenum cofactor and isolated sulfite oxidase deficiency. In: Scriver v, Beaudet c, Sly x, Valle y (eds): The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. New York, NY: Mc Graw Hill, 2001: 3163-3177
25. van Gennip AH, Abeling NG, Stroomer AE et al. The detection of molybdenum cofactor deficiency: clinical symptomatology and urinary metabolite profile. J Inherit Metab Dis 1994; 17: 142-145
26. Veldman A, Santamaria-Araujo JA, Sollazzo S et al. Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with cPMP. Pediatrics 2010; 125: 1249-1254
27. DeVivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RL et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. N Engl J Med 1991; 325: 703-709
28. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF et al. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. Neurology 2010; 75: 432-440
29. Leary L, Wang D, Nordli D et al. Seizure characterisation and electroencephalographic features in Glut-1-Deficiency Syndrome. Epilepsia 2003; 44: 701-707
30. Hinnell C, Samuel M, Alkufri F et al. Creatine deficiency syndromes: diagnostic pearls and pitfalls. Can J Neurol Sci 2011; 38: 765-767
31. Stromberger C, Bodamer OA, Stoeckler-Ipsiroglu S et al. Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. J Inherit Metab Dis 2003; 26: 299-308
32. Schulz A, Kohlschütter A. Neuronale Zeroidlipofuscinosen (NCL). Monatsschr Kinderheilkd 2012; 160: 734-741

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Barbara Plecko
Abteilungsleiterin Neurologie
Kinderspital Zürich
Steinwiesstrasse 75
CH 8032 Zürich
Tel. 0041 44 266 7330
Fax 0041 44 266 7163
Barbara.Plecko@kispi.uzh.ch

Les spasmes épileptiques à début tardif

Monika Eisermann
Hôpital Necker Enfants Malades, Université Paris Descartes, Service de Neurophysiologie Clinique, Paris, France

Résumé

Les spasmes épileptiques ne sont pas spécifiques du syndrome de West, mais surviennent également dans d'autres conditions. Leur début tardif, après la première année de vie, est cependant moins souvent rapporté dans la littérature, et toujours méconnu. Leurs caractéristiques électro-cliniques ne sont pas différentes des spasmes du syndrome de West. Les étiologies sous-jacentes sont très variables, et doivent être recherchées. Comme pour les spasmes survenant dans la première année la mise en route rapide d'un traitement efficace, si nécessaire par corticoïdes ou ACTH, est d'une importance majeure.

Epileptologie 2013; 30: 61 – 71

Mots clés : Epilepsie de l'enfant, spasmes épileptiques, revue

Epileptische Spasmen mit spätem Beginn

Epileptische Spasmen sind nicht spezifisch für das West-Syndrom, sondern kommen auch als Anfallstyp in anderen Konditionen vor. Ein später Beginn, nach Ende des ersten Lebensjahres, wird jedoch weniger häufig in der Literatur berichtet und ist immer noch wenig bekannt. Die elektro-klinischen Kriterien sind nicht verschieden von denen epileptischer Spasmen des West-Syndroms. Die zugrundeliegenden Ätiologien sind sehr variabel und müssen abgeklärt werden. Wie im Falle von epileptischen Spasmen im ersten Lebensjahr ist der rasche Beginn einer effizienten Therapie, falls erforderlich mit Kortikoiden oder ACTH, von höchster Bedeutung.

Schlüsselwörter: Epilepsie im Kindesalter, epileptische Spasmen, Übersicht

Epileptic Spasms with Late Onset

Epileptic spasms are not specific for West syndrome but also occur in other conditions. Their late onset, after the first year of life, is however rarely reported in the literature, and still little known. The electro-clinical criteria are not different from epileptic spasms in West syndrome. The underlying etiologies are rather variable, and must be searched for. As in epileptic spasms occurring during the first year of life the beginning of an efficient treatment, if necessary by corticoids or ACTH, is of major importance.

Key words: Childhood epilepsy, epileptic spasms, review

Les spasmes épileptiques en association à une détérioration psychomotrice ont été rapportés pour la première fois en 1841 par West dans une lettre à l'éditeur de Lancet à propos de son propre fils [1]. L'aspect EEG caractéristique d'hypsarythmie est décrit plus de cent ans plus tard par Gibbs et Gibbs [2]. Le syndrome de West figurait dans la classification internationale des épilepsies en 1989 [3] dans les épilepsies généralisées. Reconnus depuis 1960 mais pas inclus de manière explicite dans la première classification des crises épileptiques en 1981 [4], les spasmes épileptiques sont maintenant classés dans une catégorie à part en tant qu'« inconnues » car leur caractère focal ou généralisé reste indéterminé [5]. Plusieurs hypothèses ont été proposées à partir de données cliniques, neurophysiologiques, radiologiques ou biologiques, mais la physiopathologie de ce type de crise reste inconnue.

Les spasmes épileptiques ne sont pas spécifiques du syndrome de West, mais surviennent également dans d'autres conditions. Leur début tardif, après la première année de vie est cependant moins souvent rapporté dans la littérature sauf par Hamer et al. [6] qui décrivent ce type de crises comme les plus fréquentes entre l'âge de 1 et 3 ans.

Définition

Les spasmes épileptiques sont caractérisés par une contraction axiale qui peut survenir en flexion, en extension ou les deux, et peut être symétrique ou asymétrique parfois associée à une révulsion oculaire. Une asymétrie peut impliquer les membres supérieurs et inférieurs, la tête ou les yeux. Un enregistrement EEG vidéo polygraphique est très souvent indispensable pour

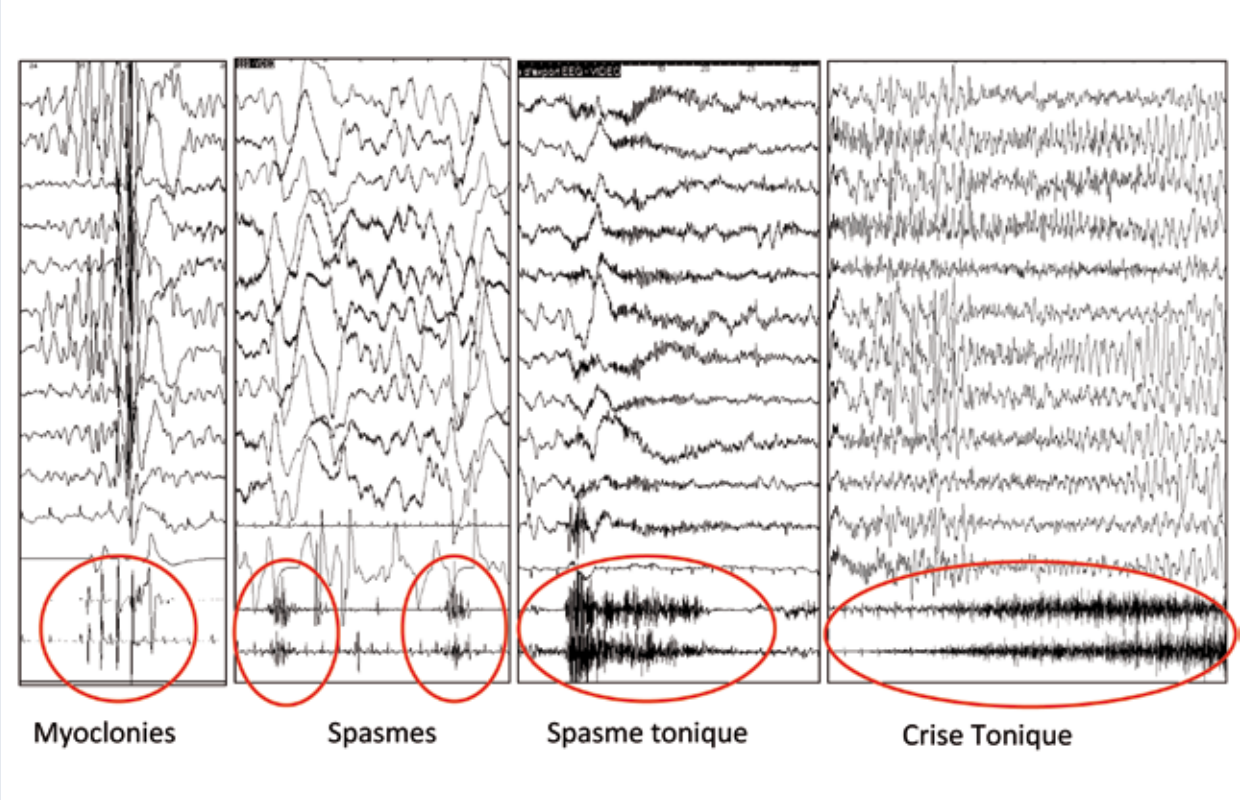

Figure 1: Enregistrement polygraphique de myoclonies, de spasmes, d'un spasme tonique et du début d'une crise tonique

une analyse détaillée (Workshop on Infantile Spasms, 1992 [7]). La contraction est brève (1 à 2 secondes) et différente de crises cloniques et toniques (voir **figure 1**), l'électromyogramme montrant un aspect en losange avec contraction progressive puis décontraction progressive, de plus longue durée qu'une secousse myoclonique, mais plus brève par rapport à une crise tonique [8, 9]. Les spasmes épileptiques peuvent être isolés mais surviennent le plus souvent en salves, toutes les 5 à 10 secondes, possiblement associés à des décharges focales. Bien que le pattern EEG critique soit très variable [10], on note le plus souvent un complexe lent ample diffus ou un aplatissement avec ou sans rythmes rapides superposés, éventuellement précédé d'une pointe-onde (**figure 2**), généralisés ou focalisés.

Les spasmes dans le cadre du syndrome de West débutent dans 50-77% des cas entre l'âge de trois et sept mois. On parle d'un début tardif quand les spasmes commencent après l'âge d'un an. Les caractéristiques électro-cliniques ne sont pas différentes de celles des spasmes survenant dans la première année de vie.

Bilan étiologique

La recherche de l'étiologie sous-jacente et l'éventuel diagnostic du syndrome épileptique constituent une étape importante dans la prise en charge de ce type d'épilepsie car elle conditionne l'approche thérapeutique et le pronostic. Auparavant comme dans le syndrome de West on distinguait des spasmes tardifs dans le cadre d'une épilepsie symptomatique ou cryptogénique. La nouvelle classification recommande au lieu des termes idiopathique, cryptogénique et symptomatique l'utilisation des termes épilepsies génétiques, épilepsies liée à une maladie structurelle/métabolique et épilepsies de cause inconnue [5].

Spasmes tardifs associés à une maladie génétique ou structurelle/métabolique

Déjà en 1987 Gobbi [11] et al. ont décrit des spasmes à début tardif. Chez 7 garçons (14 mois-13 ans) ils décrivent des salves de spasmes (2 à 21 minutes) succédant à une épilepsie partielle, avec des étiologies diverses : malformations corticales (n=2), hydrocéphalie congénitale (n=1), souffrance foetale aiguë (n=1), dépendance à la vitamine B_6 (n=1), inconnue (n=2). Ils ont proposé le terme de « spasmes périodiques » pour cette entité électro-clinique (complexes EEG périodiques synchrones des manifestations cliniques). Ces crises sont toujours précédées d'une décharge critique focale ou d'une manifestation clinique focale. Les spasmes sont caractérisés par une contraction axiale brusque associée à une élévation des épaules parfois à une extension des jambes, toujours asymétrique prédominant d'un côté et sur l'EEG ils sont associés à une onde lente

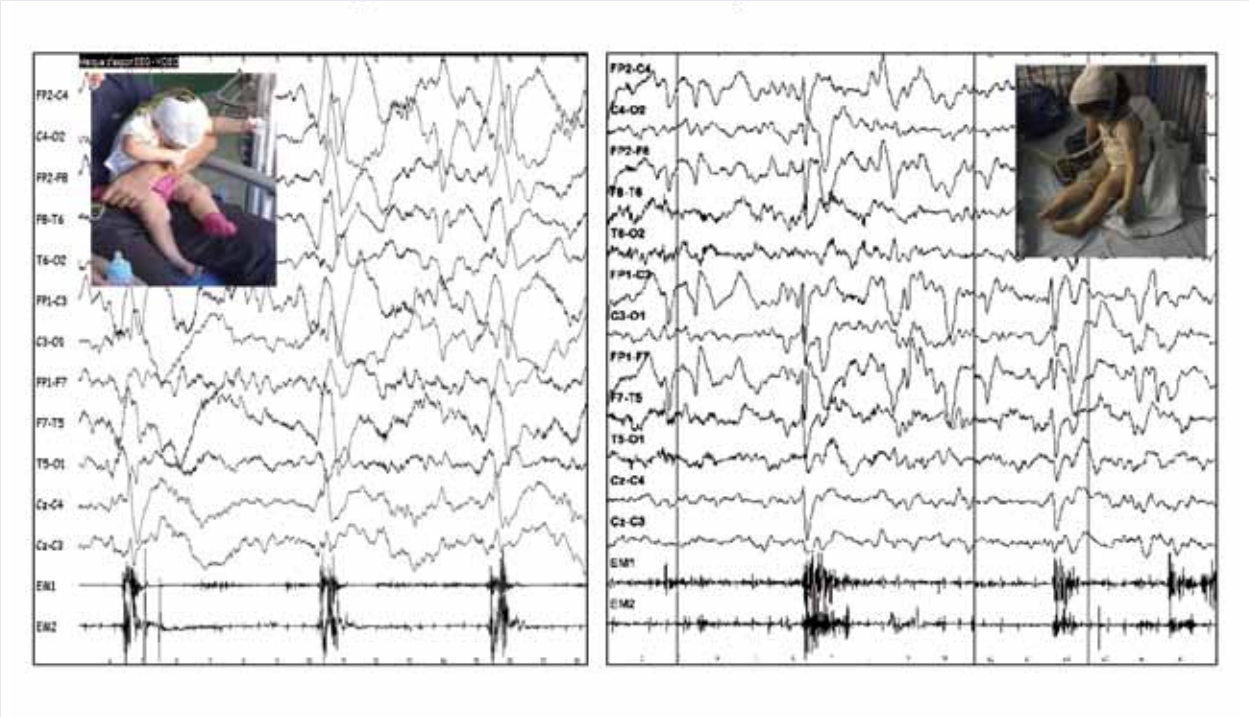

Figure 2: Salve de spasmes épileptiques, deux aspects EEG critiques différents

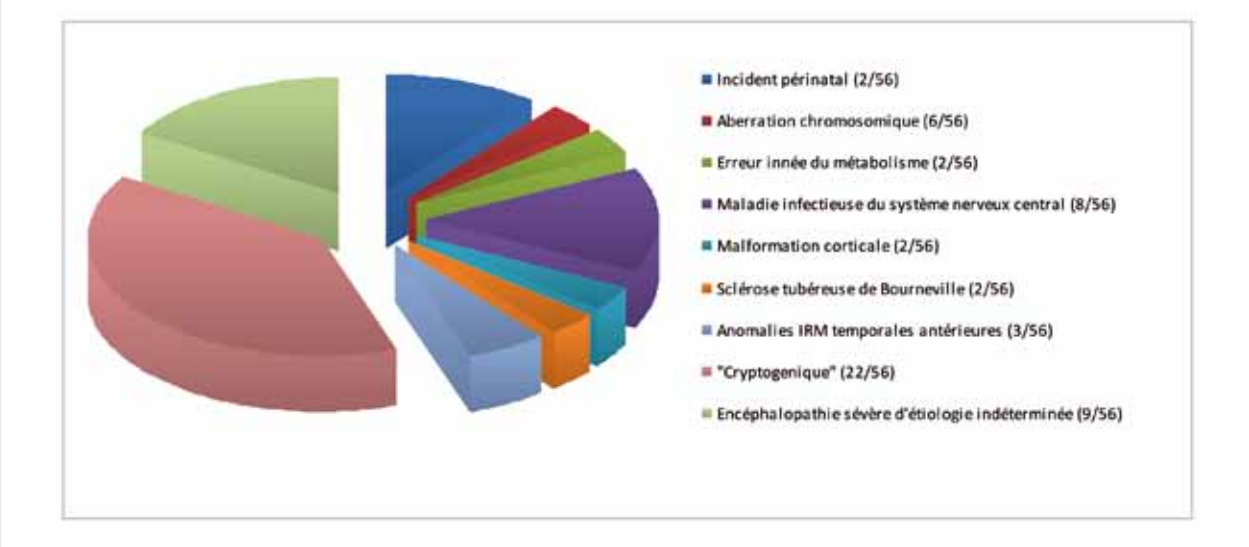

Figure 3: Etiologies des spasmes tardifs (Eisermann et al., 2006)

ample diffuse avec des rythmes rapides ou des pointes surimposées. L'EEG intercritique n'est jamais de type hypsarythmique : il existe des anomalies focales (n=2) ou multifocales (n=5). Les différents traitements médicamenteux restent inefficaces, et l'évolution est toujours défavorable.

Depuis, l'imagerie et la génétique ont permis de progresser dans le diagnostic étiologique. Parmi les spasmes tardifs, une maladie sous-jacente est retrouvée dans 50% [12], 61% [13], et 63% [14] des cas avec des étiologies très variables (voir **figure 3**). Des malformations cérébrales, des atteintes centrales infectieuses (p. ex. encéphalite herpétique) et des incidents périnataux représentent la plupart des causes retrouvées. Les erreurs innées du métabolisme et les aberrations chromosomiques sont plus rarement retrouvées.

Malformations cérébrales

Les plus fréquentes sont les dysplasies corticales focales, la lissencéphalie (**figure 4**), la schizencéphalie,

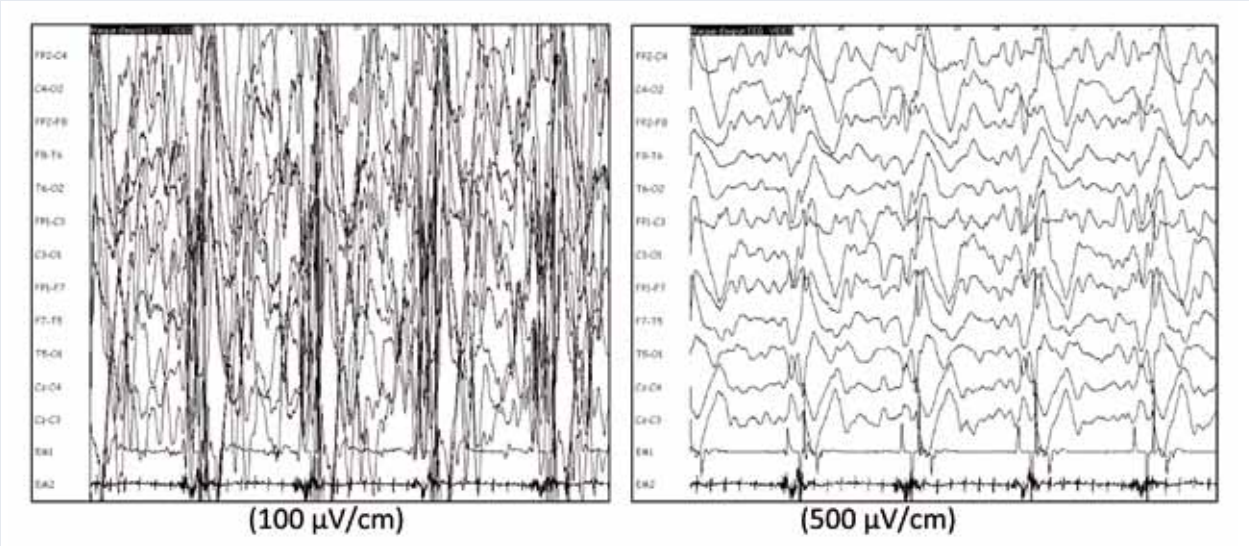

Figure 4: Salve de spasmes lissencéphalie

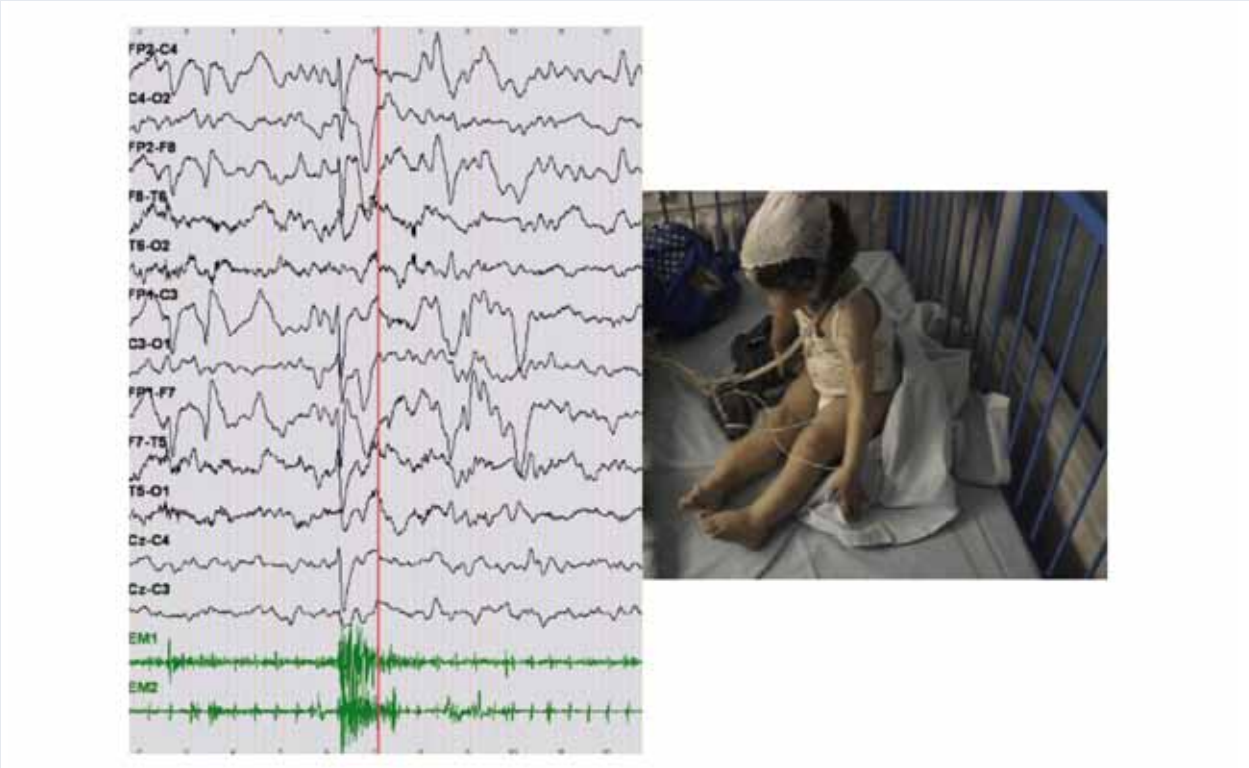

Figure 5: Spasme épileptique chez une fille de 2 ans avec Sclérose Tubéreuse de Bourneville

la polymicrogyrie et la sclérose tubéreuse de Bourneville (**figure 5**). Des crises focales sont fréquemment associées, ainsi qu'un aspect asymétrique des spasmes et des anomalies focales sur l'EEG. Des malformations corticales dues à des anomalies de la migration neuronale peuvent aussi s'accompagner de spasmes épileptiques débutant à l'âge adulte [15].

Spasmes secondaires à une encéphalite herpétique

Parmi les 18 enfants (étude de Milh et al., dissertation non publiée) qui ont eu une encéphalite herpétique entre 6 et 84 mois d'âge (15.3+/-5 mois), 13 enfants ont présenté des spasmes épileptiques tardifs débutant vers l'âge de 4 ans (52+/-40 mois). Les spasmes apparaissaient soit d'emblée lors de la phase aiguë soit

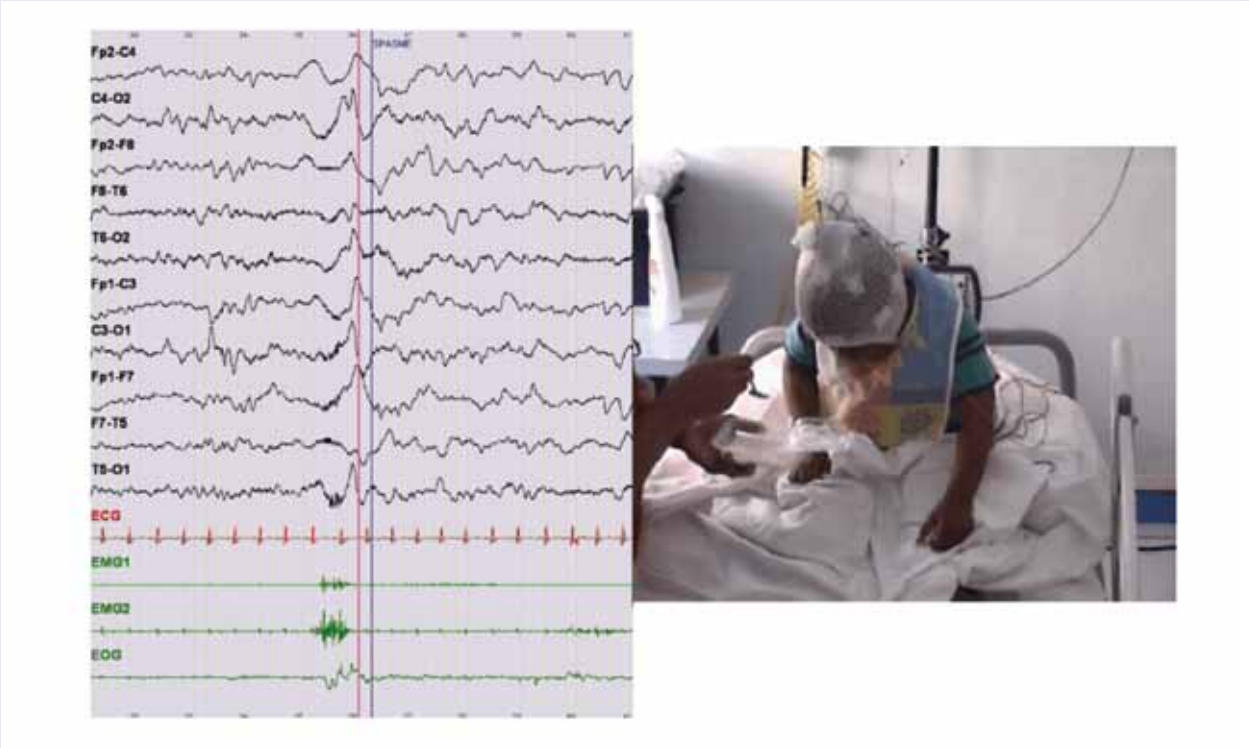

Figure 6: Spasme épileptique asymétrique déclenché lors d'un repas

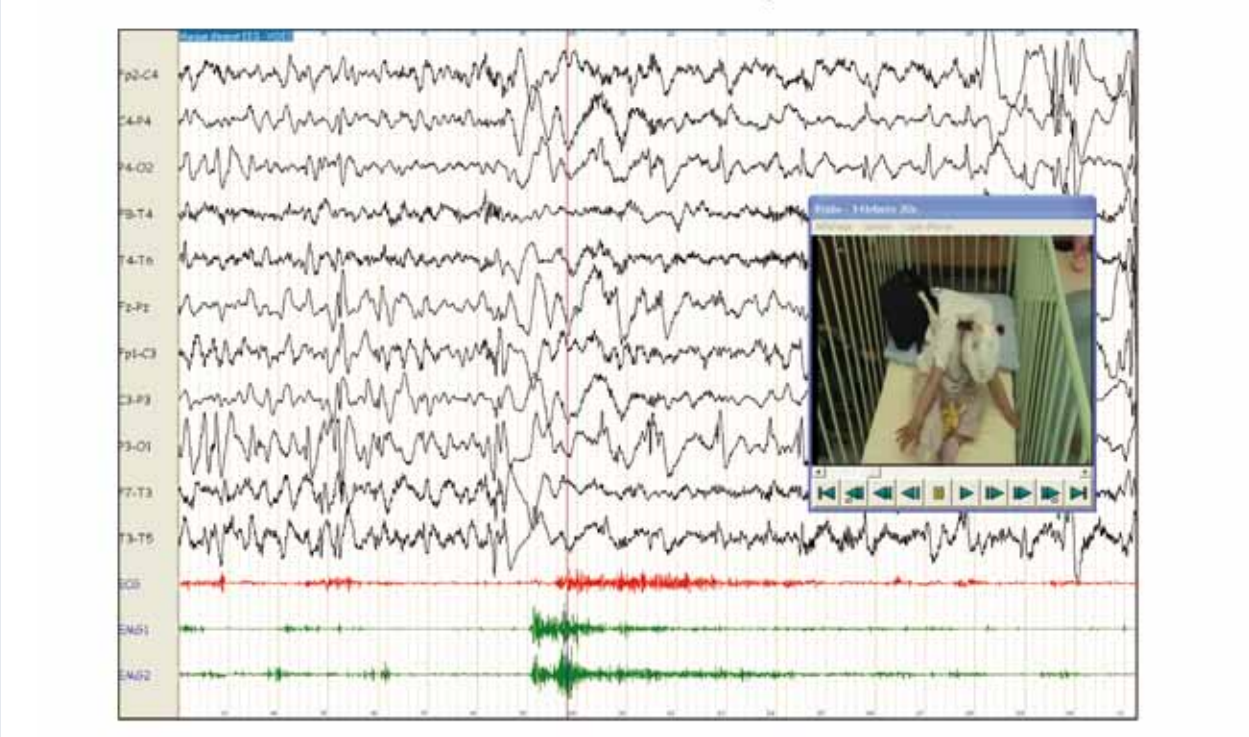

Figure 7: Spasme épileptique asymétrique chez une fille de 2 ans avec trisomie parBelle 18

dans un délai de 1 à 5 ans. Ils étaient symétriques dans 70% des cas. L'EEG était le plus souvent très perturbé avec des anomalies multifocales, mais jamais de type hypsarythmique. Chez tous ces enfants les spasmes étaient pharmacorésistants.

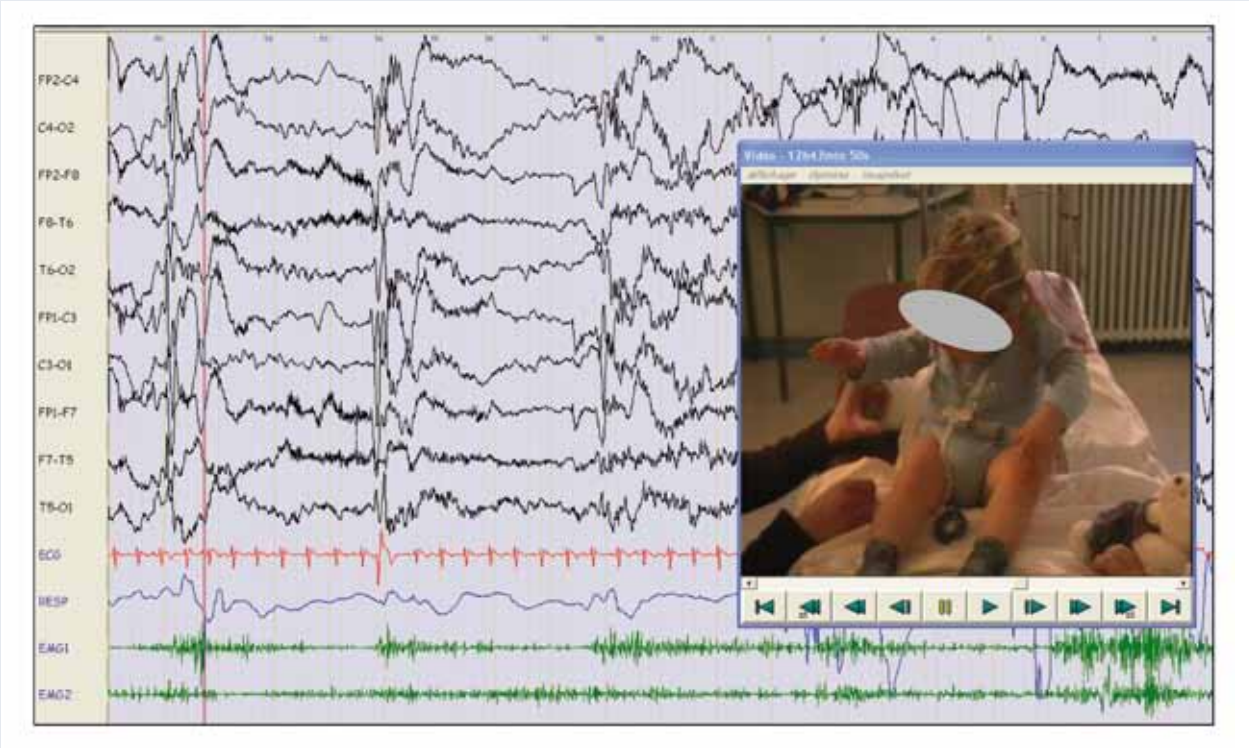

Figure 8: Salve de spasmes chez un garçon de 18 mois

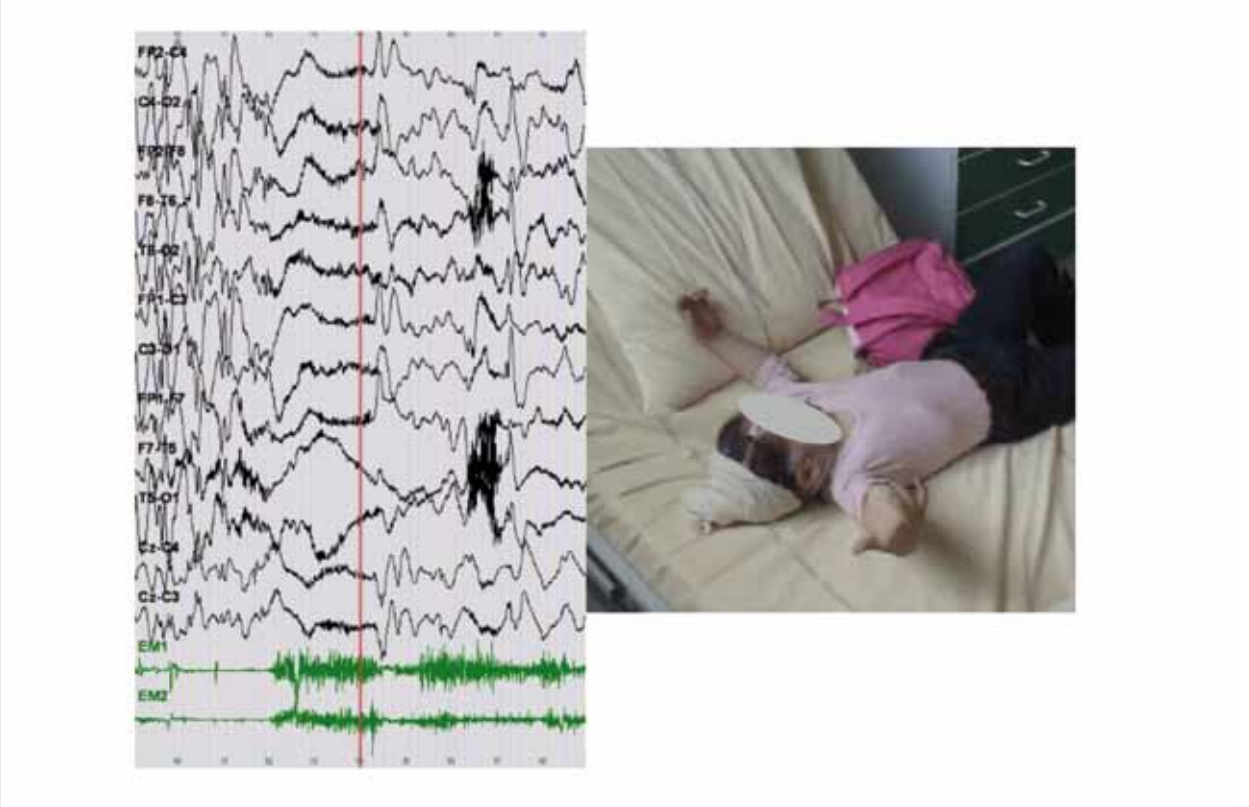

Figure 9: Spasme épileptique avec composante tonique chez une fille de 4 ans

Maladies génétiques

Le syndrome de Pallister Killian associe une dysmorphie faciale, des anomalies de pigmentation cutanée, des malformations viscérales, un retard mental important et des crises épileptiques. Il est dû à un mosaïcisme tissulaire d'une tétrasomie du chromosome 12p. L'épilepsie est peu caractérisée dans la littérature. Cerminara et al. [16] et Sanchez-Cartpintero et al. [17] ont décrit chez quatre enfants des spasmes épileptiques avec un début tardif, à 2 ans 4 mois, 9 ans 6 mois, 13 mois et 5 ans 6 mois. Dans une étude récente [18] sur les crises et l'aspect EEG de ce syndrome les spasmes épileptiques étaient le type de crises le plus fréquent, présents chez 9 des 11 enfants, soit comme seul type de crise soit précédés de crises focales, avec un âge moyen au début de 17 mois (entre 7 et 39 mois). Nous rapportons le cas d'une fille de 4 ans avec une trisomie partielle 13 q21.34 (observation non publiée) qui présente depuis l'âge de 2 ans des spasmes épileptiques pharmacorésistants (voir **figure 6**).

Le diagnostic de crises épileptiques, en particulier de spasmes épileptiques, peut être difficile car chez des enfants présentant un retard mental les mouvements anormaux pourraient être attribuées à des manifestations comportementales.

Spasmes tardifs de cause inconnue

Spasmes tardifs cryptogéniques [13]

Parmi une population de 56 enfants avec des spasmes à début tardifs nous avons décrit [13] un groupe de 22 enfants présentant des spasmes épileptiques débutant entre 12 et 52 mois (moyenne 16 mois) sans antécédents ni personnels ni familiaux, avec un développement moteur strictement normal, parfois des troubles modérés du comportement (type autistique) et/ou troubles modérés du langage. Dans cette population les spasmes surviennent en salves (**figure 7**), et sont typiques sur le plan électro-clinique, comportant parfois une composante tonique (voir **figure 8**). Tous les enfants présentent d'autres types de crises associées : des absences atypiques (voir **figures 9 et 10**), et/ou des crises focales (temporales ou temporo-frontales). L'EEG ne montre jamais d'hypsarythmie mais des foyers de pointes, pointe-ondes, ondes lentes dans les régions temporales ou temporo-frontales (voir **figures 11 et 12**), unilatéraux ou bilatéraux indépendants. Tous les enfants ont bénéficié d'examens complémentaires (IRM souvent répétées, bilans biologique, métabolique, génétique) restés normaux par définition. Chez 10 enfants les crises ont disparu avec normalisation du tracé sous l'effet du traitement : VGB (2), HC (7), ATCH (1). Chez 12 enfants tous les médicaments anticonvulsifs classiques sont restés inefficaces, y compris le régime cétogène (n=3) et la callosotomie (n=2). Ce tableau

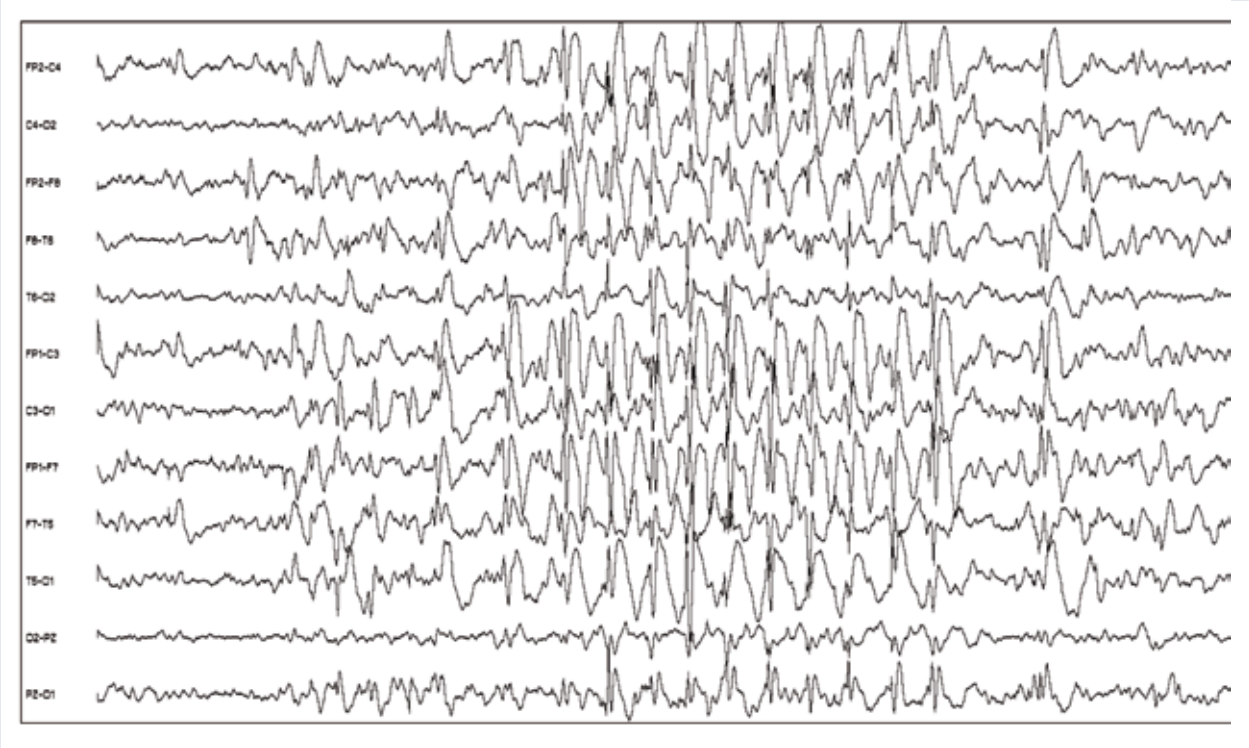

Figure 10: Absence atypique chez un garçon de 14 mois

Figure 11: Fin d'une salve de spasmes suivie d'une absence atypique chez une fille de 7 ans

associe les caractéristiques des syndromes de West (spasmes en salves) et de Lennox-Gastaut (absences atypiques) mais semble représenter une entité électro-clinique indépendante. Cette encéphalopathie épileptique pourrait être liée comme d'autres encéphalopathies épileptiques « âge dépendantes » (encéphalopathies néonatales avec suppression-burst, syndromes de West et de Lennox-Gastaut) au processus de la maturation corticale, concernant ici le lobe temporal, peut être associé avec une lésion cérébrale non détectable.

Spasmes réflexes

Deux équipes ont rapporté des spasmes épileptiques réflexes, induits par l'ingestion d'aliments. Les deux premières publications concernent le déclenchement de salves de spasmes, la 3é des spasmes isolés. Labate et al. [19] ont décrit deux cas, un enfant de 8 ans avec un retard du développement psychomoteur sévère présentant des crises épileptiques (spasmes, myoclonies erratiques et crises focales) depuis l'âge de 3 mois associées à une malformation corticale, et un adulte de 26 ans avec un retard mental modéré et une épilepsie temporale depuis l'âge de 14 ans d'étiologie indéterminée. Nakazawa et al. [20] ont aussi rapporté deux patients avec des spasmes en séries déclenchés lors des repas : un garçon de 8 ans ayant bénéficié d'une chimiothérapie pour une leucémie à l'âge de 6 ans sans autre type de crise, et un adolescent de 16 ans présentant aussi des absences atypiques, des chutes, associées à un retard mental. Les quatre patients avaient les critères électro-cliniques des spasmes périodiques décrits par Gobbi [11]. Plouin et al. (publication en préparation) ont observé deux enfants (une fille opérée à l'âge de 11 mois d'un abcès cérébral après thérapie avec ACTH pour un syndrome de West, et une fille avec une porencéphalie et une microgyrie) qui présentaient à partir de l'âge de 4 ans des spasmes réflexes manducatoires isolés, soit lors de l'ingestion des aliments, soit lors de leur vue. Dans certains cas des spasmes épileptiques spontanés peuvent être suivis de spasmes réflexes. Nour rapportons le cas d'un garçon de 3 ans et demi (obervation non publiée) avec des spasmes épileptiques de cause inconnue ayant commencé à l'âge de 2 ans, initialement spontanés puis déclenchés lors des repas (**figure 13**) et lors d'un bruit intense, ayant cessé après une corticothérapie.

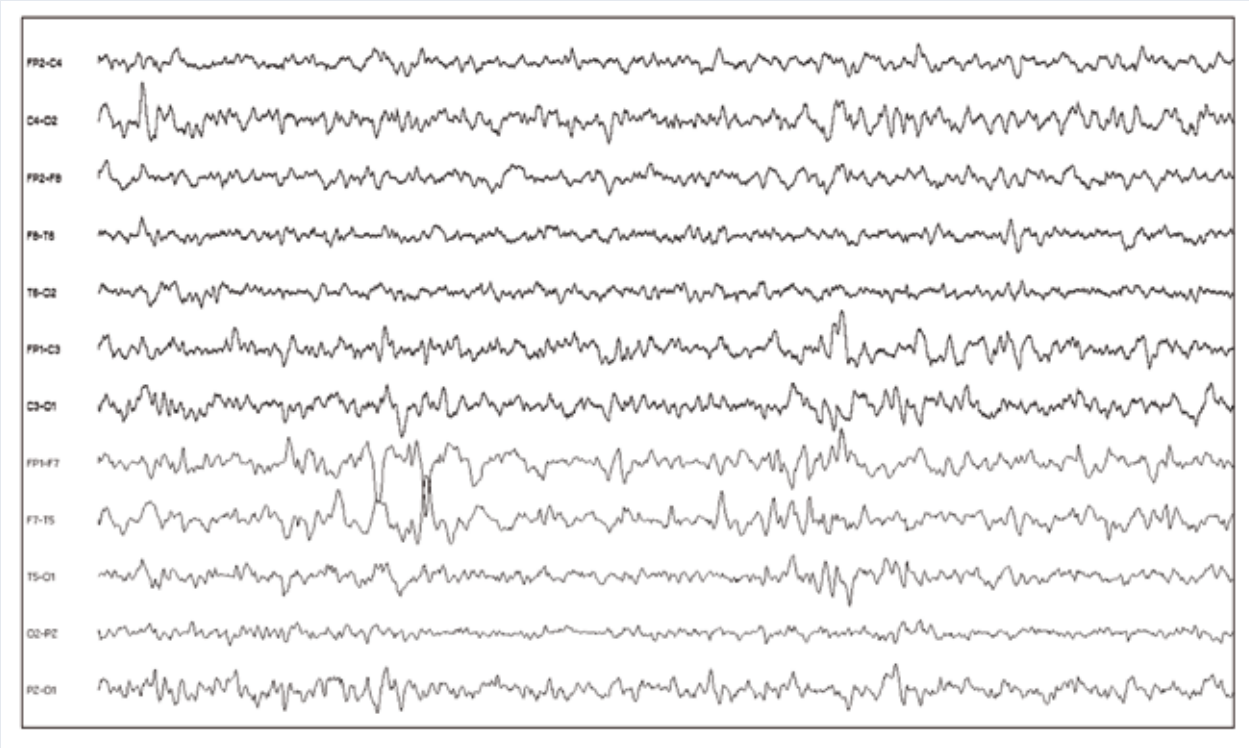

Figure 12: Foyer d'ondes lentes en temporal antérieur gauche chez un garçon de 14 mois

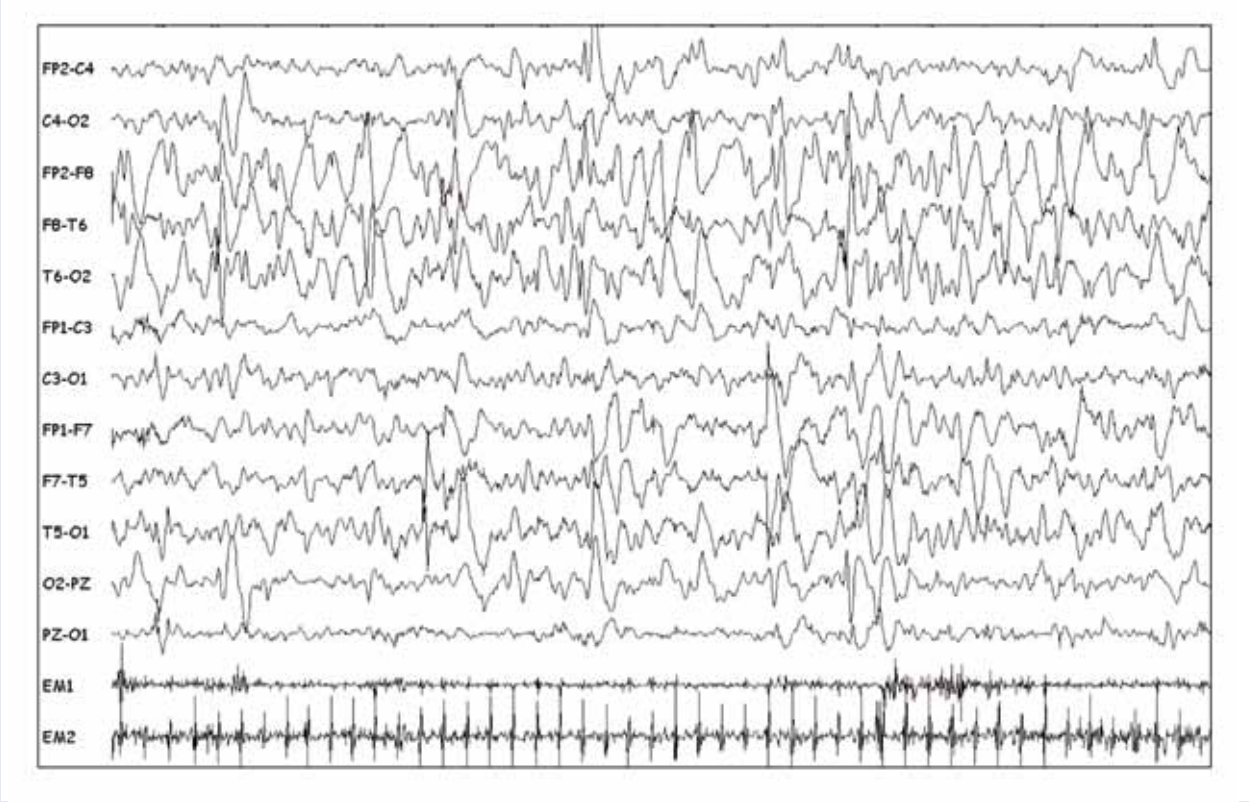

Figure 13: Foyers bitemporaux indépendants d'ondes lentes et de pointes et pointe-ondes prédominant à droite chez un garçon de 3 ans

Diagnostic différentiel

La méconnaissance des critères électro-cliniques des spasmes épileptiques peut conduire à des erreurs diagnostiques. Sur le plan clinique les spasmes peuvent être difficiles à distinguer des myoclonies qui sont des contractions musculaires également brusques, mais plus rapides (voir **figure 1**). Lorsque les spasmes comportent une composante tonique, le diagnostic différentiel peut se poser avec des crises toniques et donc avec un syndrome de Lennox-Gastaut. D'autres critères électro-cliniques permettent le diagnostic différentiel avec cette encéphalopathie épileptique de l'enfance: crises toniques nocturnes, absences atypiques, pointe-ondes lentes bi-frontales sur l'EEG intercritique et rythmes recrutant dans le sommeil.

L'enregistrement EEG-vidéo polygraphique est donc un outil indispensable à la distinction entre ces trois types de crises et ces syndromes épileptiques différents.

Des spasmes épileptiques peuvent également réapparaître après une rémission de spasmes infantiles. Camfield et al. [21] ont rapporté dix enfants avec un syndrome de West ayant initialement bien répondu au traitement avec disparition de l'hypsarythmie et arrêt des spasmes, chez lesquels les spasmes sont réapparus 4.5 mois à 6 ans plus tard et ont persisté malgré le traitement médical pendant la période d'observation (8-25 ans). Il n'y avait pas de critère initial identifié permettant de prévoir cette rechute des spasmes.

Enfin on pourrait discuter les manifestations motrices caractéristiques de la maladie de van Bogaert ou Panencéphalite Sclérosante Subaiguë, décrites comme myocloniques, mais dont le caractère périodique et la composante EEG sont plutôt en faveur de spasmes épileptiques. C'est une maladie qui débute 5-7 ans après la rougeole, très rare (0.3 cas pour 1 million de rougeoles) avec une atteinte diffuse du système nerveux central. Le début est souvent marqué par des modifications du comportement et des difficultés scolaires. Cliniquement on observe des crises convulsives focales ou généralisées, parfois des troubles visuels, des manifestations dystoniques ou akinétiques. La véritable question est de savoir s'il s'agit d'un diagnostic différentiel ou d'une étiologie particulière des spasmes à début tardif. La périodicité est d'autant plus courte que la maladie progresse. L'évolution est défavorable avec une dégradation intellectuelle et psychique.

Prise en charge thérapeutique

Le syndrome de West est habituellement résistant aux médicaments anticonvulsivants conventionnels. Depuis 1958 le traitement par les corticoïdes et l'ACTH est le traitement de référence avec un bénéfice net mais des effets secondaires non négligeables. Depuis, l'efficacité du VGB à fortes doses a été établie de sorte qu'il est proposé en première intention, suivi en cas d'échec de l'adjonction de l'hydrocortisone orale puis d'ACTH. Pour les spasmes épileptiques à début tardif il est cependant difficile de proposer une stratégie thérapeutique; dans certains cas de malformations corticales focales une éventuelle intervention neurochirurgicale se discute.

Evolution et pronostic

Les facteurs pronostiques les plus déterminants sont la pathologie sous-jacente et la réponse au traitement. Il n'existe que peu de données dans la littérature sur ce type de crises, encore moins concernant les stratégies thérapeutiques. Globalement la réponse au traitement paraît moins satisfaisante que dans le syndrome de West.

Conclusion

Les spasmes épileptiques débutant après la première année de vie sont méconnus. Il existe que peu de littérature sur ce type de crise. Leurs caractéristiques électro-cliniques ne sont pas différentes des spasmes du syndrome de West. Une étiologie sous-jacente doit être recherchée. Comme pour les spasmes survenant dans la première année la mise en route rapide d'un traitement efficace, si nécessaire par corticoïdes ou ACTH, est d'une importance majeure.

Références

1. *West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. Lancet 1841; 1: 724-725*
2. *Gibbs FA, Gibbs FL. Atlas of electroencephalography, vol. 2. In: Epilepsy. Cambridge, Mass.: Addison-Wesley, 1952*
3. *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndroms. Epilepsia 1989; 30: 389-399*
4. *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1981; 22: 489-501*
5. *Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010; 51: 676-685*
6. *Hamer HM, Wyllie E, Luders HO et al. Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. Epilepsia 1999; 40: 837-844*
7. *Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy. Workshop on Infantile Spasms. Epilepsia 1992; 33: 195*
8. *Fusco L, Vigevano F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West Syndrome. Epilepsia 1993; 34: 671-678*
9. *Vigevano F, Fusco L, Pachatz C. Neurophysiology of spasms. Brain Dev 2001; 23: 467-472*

10. *Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. Ann Neurol 1979; 6: 214-218*
11. *Gobbi G, Bruno L, Pini A et al. Periodic Spasms: An unclassified type of epileptic seizure in childhood. Dev Med Child Neurol 1987; 29: 766-775*
12. *Bednarek N, Motte J, Soufflet C et al. Evidence of late-onset infantile spasms. Epilepsia 1998; 39: 55-60*
13. *Eisermann M, Ville D, Soufflet C et al. Cryptogenic late onset epileptic spasms: An overlooked syndrome of early childhood? Epilepsia 2006; 47: 1035-1042*
14. *Auvin S, Lamblin MD, Pandit F et al. Infantile epileptic encephalopathy with late-onset spasms: report of 19 patients. Epilepsia 2010; 51: 1290-1296*
15. *Cerullo A, Marini C, Carcangiu R et al. Clinical and video-polygraphic features of epileptic spasms in adults with cortical migration disorder. Epileptic Disord 1999; 1: 27-33*
16. *Cerminara C, Compagnone E, Bagnolo V et al. Late-onset epileptic spasms in children with Pallister-Killian syndrome: a report of two new cases and review of the electroclinical aspects. J Child Neurol 2010; 25: 238-245*
17. *Sánchez-Carpintero R, McLellan A, Parmeggiani L et al. Pallister-Killian syndrome: an unusual cause of epileptic spasms. Dev Med Child Neurol 2005; 47: 776-779*
18. *Giordano L, Viri M, Borgatti R et al. Seizures and EEG patterns in Pallister-Killian syndrome: 13 new Italian patients. Eur J Paediatr Neurol 2012; 16: 636-641*
19. *Labate A, Colosimo E, Gambardella A et al. Reflex periodic spasms induced by eating. Brain Dev 2006; 28: 170-174*
20. *Nakazawa C, Fujimoto S, Watanabe M et al. Eating epilepsy characterized by periodic spasms. Neuropediatrics 2002; 33: 294-297*
21. *Camfield P, Camfield C, Lortie A, Darwish H. Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. Epilepsia 2003; 44: 1592-1595*

Adresse de correspondance:
Dr Monika Eisermann
Pédiatre et Neurophysiologiste
Praticien Hospitalier
Hôpital Necker Enfants Malades
Université Paris Descartes
Service de Neurophysiologie Clinique
149 rue de Sèvres
F 75743 Paris cedex 15
Tél. 0033 1 44495185
Fax 0033 1 44495360
monika.eisermann@nck.aphp.fr

Sind hohe Preise für „Orphan Drugs“ ethisch zu rechtfertigen?

Oswald Hasselmann
Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

Zusammenfassung

Regulative und finanzielle Erleichterung haben die Neuentwicklung von „orphan drugs“ für seltene Erkrankungen weltweit erleichtert. Aufgrund der niedrigen Prävalenz und der aufwendigen Entwicklungskosten werden seitens der Produzenten für das Solidarsystem der Krankenversicherten zunehmend prohibitiv hohe Vertriebspreise vorgegeben. Zur Sicherung des Zuganges und der weiteren Bereitstellung und Entwicklung dieser Medikamente sollten aus ethischer Sicht die folgenden Prinzipien berücksichtigt werden: Die Wahrung des Selbstbestimmungsrechtes und der Fürsorge der Patienten, die sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko einer Therapie, der Anspruch einer Gleichbehandlung und einer gerechten Aufteilung begrenzter Ressourcen. Strengere Kriterien für die Zuteilung eines „orphan drug-Status“ unter Berücksichtigung des Herstellungsaufwandes, der langfristigen Therapieeffektivität, der Patientensicherheit und der Marktzugängigkeit von Konkurrenzprodukten sollten berücksichtigt werden. Health Technology Assessment-Daten sollten bei der Erfassung der sozioökonomischen Kosten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit seltenen Erkrankungen berücksichtigt werden. Zur Vermeidung von Opportunitätskosten zu Lasten von Patienten mit gängigen Erkrankungen erscheint es gerechtfertigt, die notwendigen Zusatzkosten nicht allein der Solidargemeinschaft der Krankenversicherten aufzubürden.

Epileptologie 2013; 30: 72 – 78

Schlüsselwörter: Ethik, seltene Erkrankungen, orphan drugs, Therapieeffektivität, Opportunitätskosten, Gerechtigkeit

Peut-on justifier éthiquement des prix élevés pour des « médicaments orphelins » ?

Partout dans le monde, des allègements réglementaires et financiers sont venus faciliter le développement de nouveaux « médicaments orphelins » pour les maladies rares. La faible prévalence de ces maladies et les coûts de développement élevés sont invoqués par les fabricants de médicaments pour fixer des prix de vente toujours plus prohibitifs pour le système solidaire de couverture santé. Pour garantir l’accès à ces médicaments, leur disponibilité continue et la poursuite de leur développement, l’éthique commande de respecter les principes suivants : la protection du droit des personnes à disposer d’elles-mêmes, l’obligation d’assistance aux patients, la pesée soigneuse des bénéfices et des risques d’un traitement, le droit à l’égalité de traitement et à une répartition équitable des ressources limitées. L’octroi du statut de médicament orphelin devrait obéir à des critères plus stricts qui tiennent compte du coût de fabrication, de l’efficacité du traitement à long terme, de la sécurité du patient et de l’accès de produits concurrents au marché. Des données d’évaluation des technologies médicales devraient être prises en compte dans la détermination des coûts socio-économiques et de la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de maladies rares. Il apparaît justifié que la communauté solidaire des assurés-maladie ne soit pas seule à devoir prendre en charge les surcoûts nécessaires si l’on veut éviter de faire assumer des coûts d’opportunité aux patients atteints de maladies courantes.

Mots clés : Ethique, maladies rares, médicaments orphelins, efficacité thérapeutique, coûts d’opportunité, équité

Are High Prices for „Orphan Drugs“ Ethically Justifiable?

Attractive regulative and financial circumstances have worldwide facilitated the development of «orphan drugs» for patients with rare diseases. The low prevalence and the extensive development costs for the producers have led to high and increasingly prohibitive costs for the insurance system. To secure the access and the further deployment and development of these drugs the following ethical principles should ideally be observed: preservation of self-determination, care of patients, careful consideration of the benefits and risks of treatment, right to equal treatment and a fair distribution of limited resources. To achieve these aims stringent criteria for the allocation of an orphan drug-status, taking account of the manufacturing cost, long-term treatment effectiveness, patient safety and market access of competing products should be considered. Existing Health Technology Assessment data concerning socio-economic costs and health-related quality of life of patients with rare diseases can be used. To avoid opportunity costs to the detriment of patients

with more common diseases, it seems justified to impose the necessary costs not solely to the detriment of the insurance system.

Key words: Biomedical ethics, orphan diseases, orphan drugs, treatment effectivity, opportunity costs, justice

Einleitung

Eine solidarisch finanzierte Gesundheitspolitik hat das Ziel, eine Gesundheitsvorsorge, eine Heilung und, falls dies nicht möglich ist, eine medizinische Betreuung für die Mitglieder der Versicherungsgemeinschaft sicherzustellen. Dieser in einigen europäischen Ländern auch durch die Verfassungsgesetzgebung unterstützte Anspruch gilt prinzipiell für alle Menschen und ist unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung[a]. Um auch Menschen mit seltenen Erkrankungen den Zugang zu einer medizinischen Versorgung zu ermöglichen, werden in den westlichen Ländern, in Japan und Australien seit ca. 25 Jahren diagnostische und therapeutische Verfahren für die von einer seltenen Erkrankung Betroffenen durch einen vereinfachten Marktzugang und durch finanziell attraktive Rahmenbedingungen gefördert. Dies hat dazu geführt, dass seit Beginn dieses Politikwechsels von Seiten der pharmazeutischen Industrie in Europa pro Jahr ca. 10 neue Medikamente als sogenannte „orphan drugs“ (OD) zugelassen werden. Diese erfüllen für eine Vielzahl von Erkrankten erstmalig die Hoffnung auf Zustandsverbesserung und Lebensverlängerung und haben auf Seiten der pharmazeutischen Industrie zu verstärkten Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten geführt. Der Zugang zu diesen sehr teuren therapeutischen Optionen droht jedoch zunehmend nur noch in einem Gesundheitswesen möglich zu sein, welches in der Lage ist, die hohen Subventionskosten hierfür zu tragen. Hieraus ergeben sich Fragen der gesellschaftlichen Akzeptanz sowohl im Hinblick auf die Kosteneffektivität dieser Arzneimittel als auch bezüglich der Berücksichtigung der assoziierten Opportunitätskosten, welche sich zu Lasten der Versorgung von gängigen Erkrankungen ergeben. Für die Schweiz, die aktuell noch in der Konzeptionsphase bezüglich einer einheitlichen „orphan disease policy“ steht, stellt sich die Frage, wie weit sie von den europäischen und US-amerikanischen Erfahrungen profitieren kann, um Strukturen anzulegen, die den unterschiedlichen Interessen im Gesundheitswesen auch in der Zukunft noch gerecht werden können.

Die ethischen Herausforderungen, vor denen die Gesundheitspolitik in der Betreuung von Menschen mit einer seltenen Erkrankung steht, sollen anhand der zwei folgenden Thesen diskutiert werden.

a.) Vergl. das „Recht auf körperliche und geistige Unversehrtheit” nach Art. 10 Abs. 2 der Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft

These 1:

Menschen mit selten auftretenden Erkrankungen haben den gleichen Anspruch auf eine medizinische Versorgung wie Menschen mit häufig auftretenden Erkrankungen. (Deontologische Sichtweise)

These 2:

Bei begrenzt zur Verfügung stehenden Mitteln ist es moralisch nicht zu vertreten, dass hohe Ausgaben für wenige zu einer Mittelverknappung für viele führt. (Utilitaristische Sichtweise)

Die Verfolgung einer der beiden Thesen scheint auf den ersten Blick nur zu Lasten der Alternativthese möglich. Es handelt sich hierbei um eine häufig auftretende Dilemmasituation auf der Grundlage unterschiedlicher ethischer Grundüberzeugungen. Vertreter unterschiedlicher ethischer Provenienz können jeweils für sich geltend machen, dass sie dem Anspruch auf „Gerechtigkeit“ genügen. Andere etablierte ethische Entscheidungskriterien wie das Bestreben, das Selbstbestimmungsrecht der Betroffenen zu wahren, Schaden für diese zu vermeiden bzw. „Gutes“ für sie zu veranlagen, lassen sich für beide Thesen ins Feld führen und können nicht zu einer eindeutigen Präferenzentscheidung führen. Bei Fehlen einer eindeutigen Präferenz erscheint es sowohl ethisch als auch gesundheitsökonomisch sinnvoll, durch gesetzliche Vorgaben die Ansprüche beider Thesen weitestgehend zu berücksichtigen.

Wer ist betroffen?

Man spricht von „Seltenen Erkrankungen“, wenn diese in Europa bei weniger als 5 auf 10‘000 Einwohner auftreten. In den Vereinigten Staaten wird diese Gruppe in absoluten Zahlen (< 200‘000 Einwohner entsprechend einem geschätzten relativen Anteil von 7,5 auf 10‘000 Einwohner) definiert. Für die Epilepsie und ihre unterschiedlichen Subformen liegen epidemiologische Daten nur unvollständig vor. Die Prävalenz der Juvenilen Absence-Epilepsie wird auf 5,6/100‘000 Einwohner geschätzt. Für seltenere Epilepsiesyndrome wie zum Beispiel die Frühkindliche Myoklonische Enzephalopathie oder die Pyridoxin-abhängige Epilepsie werden weit geringere Prävalenzen angenommen. Die vorgegebenen Prävalenzgrenzen für die Definition einer „Seltenen Erkrankung“ dürfen in einigen europäischen Ländern nach oben hin überschritten werden, wenn es sich um lebensbedrohliche bzw. schwer beeinträchtigende und chronisch verlaufende Erkrankungen handelt. Übertragen auf die Schweiz bedeutet dies, dass es für eine gegebene seltene Erkrankung nicht mehr als 4‘000 Betroffene geben darf. Wenn es sich auch für die einzelnen Krankheitsbilder jeweils nur um geringe Patientenzahlen handelt, gehen wir bei zur Zeit 6‘000 bekannten seltenen Erkrankungsentitäten für die Schweiz von insgesamt ca. 450‘000 betroffen Menschen aus.

Diese Zahl entspricht der Zahl der von einer Diabetes Mellitus-Erkrankung betroffenen Menschen und steht damit für eine gesundheitspolitisch zu beachtende Prävalenz.

Patienten mit „Seltenen Erkrankungen“ leiden zweifach. Primär unter dem chronisch progressiven und meist nicht therapierbaren Fortschreiten ihrer Störung, sekundär unter der Tatsache, dass das ärztliche Wissen um die Diagnostik und Therapierbarkeit ihrer Erkrankungen gering ist. Mehr als 2/3 der Betroffenen erkranken bereits im Kindesalter und 1/3 von ihnen versterben vor dem 5. Lebensjahr. Da die behandelnden Pädiater und die Allgemeinpraktiker Patienten mit einer seltenen Erkrankung durchschnittlich nur 1-mal pro Jahr sehen, sind sie besonders auf Informationen bezüglich des natürlichen Verlaufes und einer eventuellen Behandelbarkeit angewiesen. Aufgrund der spärlichen Informationslage ist es nicht erstaunlich, dass, wie kürzlich aus Belgien berichtet, bei 44 % der von einer seltenen Erkrankung Betroffenen primär eine Fehldiagnose erhoben wurde, und dass ca. 75 % von ihnen eine nicht indizierte Therapie verabreicht bekamen [1]. Vergleichbare Daten sind auch für die anderen westeuropäischen Länder zu erwarten.

Wie reagiert die Gesundheitspolitik?

Auf dem Hintergrund dieser unbefriedigenden Situation wurde 2000, dem amerikanischen[b] , japanischen und australischen Beispiel folgend, in einer europäischen Gesetzgebung festgehalten, dass Patienten mit einer seltenen Erkrankung die gleiche Therapiequalität wie Menschen mit häufiger auftretenden Erkrankungen bekommen sollten[c]. Hierfür sollen in den Mitgliedsländern die notwendigen infrastrukturellen, finanziellen und rechtlichen Voraussetzungen geschaffen werden. Diesem Postulat folgend sind in den letzten zehn Jahren europaweit mehr als € 500 Millionen allein an Forschungsgelder geflossen, um Ätiologie und Therapierbarkeit dieser Erkrankungen besser zu verstehen. In der Schweiz ist es bislang nicht gelungen, sich auf eine vergleichbare nationale Strategie für die Erforschung und Betreuung von Menschen mit einer „Seltenen Erkrankung“ zu einigen. Es fehlt weiterhin an Mitteln zur Erhebung von epidemiologischen Daten bezüglich der Prävalenz und dem natürlichen Verlauf dieser Erkrankungen als auch an einem situationsgerechten Vergütungssystem, welches die zeitaufwendige und komplexe Betreuung dieser Patienten berücksichtigt. Die vereinfachte Zulassung von OD in der Schweiz wurde 2006 analog der Situation in Europa gesetzlich geregelt (Art. 4 – 7,24-26 VAZV). Im Februar 2013 wurde für die Deutschschweiz am Kinderspital Zürich eine Anlauf- und Koordinationsstelle (radiz) für Patienten mit „Seltenen Erkrankungen“ eröffnet. Eine vergleichbare Koordination der Aktivitäten wird in der Westschweiz gemeinsam durch die Universitätskliniken in Lausanne und Genf gewährleistet. Für die zweite Hälfte des Jahres 2014 ist vom Bund geplant, dass die Ziele einer nationalen Politik mit Unterstützung der Kompetenzzentren, einer vermehrten Zusammenarbeit mit den Patientenorganisationen[d] und dem Aufbau von Datenbanken und Registern konkret umgesetzt sind.

b.) 1983 US Orphan Drug Act

c.) Whereas some conditions occur so infrequently that the cost of developing and bringing to the market a medicinal product to diagnose, prevent or treat the condition would not be recovered by the expected sales of the medicinal product; the pharmaceutical industry would be unwilling to develop the medicinal product under normal market conditions; these medicinal products are called ‘orphan’; patients suffering from rare conditions should be entitled to the same quality of treatment as other patients; it is therefore necessary to stimulate the research, development and bringing to the market of appropriate medications by the pharmaceutical industry; incentives for the development of orphan medicinal products have been available in the United States of America since 1983 and in Japan since 1993. EC 141/2000 Preamble 7, Article 3.1.b

d.) u.a.: orphanet.ch, IG Seltene Erkrankungen, Pro Raris, EiVE, mehrere unterstützende Stiftungen

Zulassung und Erstattung der „Orphan Drugs“

In der EU leiden ca. 30 Millionen Menschen bzw. 6 - 8 % der Bevölkerung unter seltenen Erkrankungen. Bei dem chronischen Charakter dieser Erkrankungen und der gesundheitspolitischen Zusicherung auf einen erleichterten Marktzugang eröffnet sich auf diesem Feld für die pharmazeutische Industrie ein ökonomisch interessanter Markt, der von einer grossen Erwartungshaltung der Erkrankten bezüglich einer innovativen Therapie begleitet wird. Der Schwerpunkt der Neuentwicklung von Arzneimitteln liegt hierbei im Bereich der metabolischen, onkologischen und neurologischen Erkrankungen. Um von einer erleichterten Zulassung als OD zu profitieren, müssen die potenziellen Arzneimittel durch das „Comittee für Orphan Medicinal Products“ (COMP) der „European Medicines Agency“ (EMA) designiert werden, um in einem zweiten Schritt durch das „Comittee für Medicinal Products for Human Use“ (CHMP) bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen den OD-Status zugesprochen zu bekommen. Um eine Doppelspurigkeit in verschiedenen Ländern zu vermeiden, verläuft dieser Zulassungsprozess in gegenseitiger Anerkennung zwischen der EMA, der FDA („Food and Drug Administration“) der USA und Partnerorganisationen in Japan, Australien und Kanada. Die Swissmedic orientiert sich bezüglich der Zulassung weitestgehend an den Vorgaben der EMA bzw. der FDA. Arzneimittel zur Behandlung von „Seltenen Erkrankungen“ werden

nicht nur neu entwickelt, sondern auch bereits eingeführte Medikamente werden neu als OD indiziert. So hat beispielsweise inhalatives Tobramycin zur Behandlung einer Pseudomonas aeruginosas-Erkrankung bei einer Zystischen Fibrose oder Sildenafil für die pulmonäre Hypertension durch die COMP einen OD-Status zugesprochen bekommen. In seltenen Fällen (zum Beispiel beim Morbus Fabry) tragen mehr als ein Arzneimittel einen OD-Status. Die jeweils aktuelle europäische Liste der designierten bzw. zugelassenen OD wird regelmässig in den Publikationen der EMA (http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm) und auf der Homepage von „orphanet" im jeweiligen Land veröffentlicht (zum Beispiel www.orphanet.ch). Für die Behandlung von Epilepsieerkrankungen hat aktuell Diacomit (Stiripentol®) für die therapierefraktäre Schwere Myoklonische Epilepsie, sowie Rufinamide (Inovelon®) als Zusatztherapie beim Lennox-Gastaut-Syndrom einen OD-Status erhalten.

Bei Erfüllung der genannten Kriterien kann der Produzent einer OD in Europa inklusive der Schweiz von einer 10-jährigen Marktexklusivität und von einem finanziell erleichterten und einem verkürzten Zulassungsprozess durch die EMA, der FDA und der Swissmedic profitieren. Der Zugang der betroffenen Patienten zu diesen Medikamenten wird durch nationale Gesetze geregelt. Zurzeit haben 96 Arzneimittel durch die EMA einen OD-Status zugesprochen bekommen, hiervon sind jedoch nur 45 von der Swissmedic zugelassen (http://www.swissmedic.ch/daten/00081/index.html?lang=de). 41 von ihnen sind auf der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt. Für die Arzneimittel, die nicht auf der SL oder auf der Geburtsgebrechenmedikamentenliste (GGML) aufgeführt sind, besteht die Möglichkeit, dass sie als „off-label-use" durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet werden. Hierfür wird von dem Einsatz des Arzneimittels ein „grosser therapeutischer Nutzen gegen eine Krankheit erwartet, die für den Betroffenen ansonsten schwere gesundheitliche Beeinträchtigungen nach sich ziehen würde". Eine Kostenübernahme für OD durch die OKP war bis zum Bundesgerichtsurteil bezüglich der Behandlung des Morbus Pompe mit einer Enzymersatztherapie (ERT) kaum umstritten[e]. Seit 2011 gilt neu, dass eine Kostenübernahme von OD durch die Krankenversicherungen abgelehnt werden kann, wenn ein „grobes Missverhältnis zwischen Aufwand und Heilerfolg" besteht[f]. Die aktuelle Situation der Kostenerstattung ist durch Intransparenz und Rechtsunsicherheit geprägt und kann im Einzelfall dazu führen, dass die Entscheidung, ob eine Erkrankte eine Therapie refinanziert bekommt, abhängig vom Einzelentscheid des Regionalärztlichen Dienstes einer Krankenkasse erfolgen kann. Die Gesundheitsbehörden und Krankenversicherten-träger sind häufig überfordert, sich zwischen den Preisforderungen der Industrie und den Ansprüchen der Patienten für eine Finanzierung neuerer Medikamente zu positionieren. Exemplarisch mag hierfür die kürzlich getroffene Entscheidung der schottischen Gesundheitsbehörden sein, ein Extrabudget von £ 21 Millionen zur Finanzierung einer Therapie mit Ivacaftor (Kalydeco®) für Patienten mit einer Unterform der Zystischen Fibrose bereitzustellen. Das Erzeugen von Opportunitätskosten zu Lasten anderer Erkrankter kann nur vermieden werden, wenn im jeweiligen Gesundheitsbudget zusätzliche Mittel für die Behandlung von Menschen mit seltenen Erkrankungen bereitgestellt werden.

Die wirtschaftliche Seite

Ethisch umstritten mag es erscheinen, dass aus der Situation einer schweren und meist unheilbaren Erkrankung ein überproportional grosser ökonomischer Vorteil für die Arzneimittelproduzenten entstehen kann. Als ein häufig zitiertes Beispiel kann hier die Produktion des monoklonalen Antikörpers Rituximab (MabThera®), zugelassen als OD für die chronisch lymphozytische Leukämie und für das Non-Hodgkin-Lymphom, gelten. Er ist nach Atorvastatin (Sortis®) weltweit das Medikament mit den höchsten Umsatzmargen. Wie vorteilhaft es für die pharmazeutische Industrie ist, sich im OD-Markt zu engagieren, zeigt eine 2012 veröffentliche Studie von Thomson Reuters [2]. Die Wachstumsrate durch den Verkauf von OD war in dieser Studie mit 25,8 % im Vergleich zur Wachstumsrate der nicht-OD mit 20,1 % deutlich erhöht. Von den 10 Arzneimitteln mit den höchsten Umsatzmargen tragen sechs einen OD-Status. Verschiedene Faktoren sprechen trotz geringer Patientenzahlen für ein Investment in den OD-Sektor. Hierzu zählen die deutlich verkürzte und vereinfachte Marktzulassung, der patentunabhängige Schutz vor Konkurrenzprodukten über 7 (USA) bzw. 10 Jahre (EU) sowie das unwahrscheinliche Auftreten einer Marktkonkurrenz durch Generika. Da die meisten OD als Biologika entwickelt sind, erreichen nur wenige Nachfolgeprodukte nach Beendigung des Patentschutzes des Originalpräparates eine Marktzulassung. Dieser pharmakoökonomische Vorteil lässt sich weiter ausbauen, wenn die Indikationsbreite für eine zugelassene OD mit bereits etabliertem Marktpreis ausgedehnt werden kann. Als Beispiel mag hierfür Imatinib (Glivec®) gelten, welches 2001 als OD für die chronische myeloische Leukämie zugelassen wurde. Diese Indikation hat es somit nach 10 Jahren verloren, zeitgleich aber den OD-Status für acht andere, zumeist proliferative, seltene Erkran-

e.) Bundesgerichtsurteil 9C_334/2010 Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels

f.) Art.71a, 71b KVV, SR 832.102 vom 1.3.2011 Vergütung von Medikamenten ausserhalb der Legitimierung der Spezialitätenliste

kungen erworben. Ökonomisch attraktiv ist es weiterhin, wenn das gleiche Arzneimittel sowohl für seltene als auch für häufige Erkrankungen eingesetzt wird. Dieses Vorgehen wird als „rare into common“ beschrieben und lässt sich am Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan (Tracleer®) beobachten. Neben der ursprünglichen Indikation für die selten auftretende pulmonale Hypertension hat dieses Arzneimittel inzwischen eine deutlich breitere Anwendung in der Therapie der Herzinsuffizienz gefunden. Die gegenläufige Tendenz, bekannt als „common into rare“ lässt sich am Einsatz des Ibuprofen (Pedea®) darstellen. In der Behandlung des offenen Duktus Arteriosus hat das schon lange auf dem Markt existierende Medikament im Jahre 2000 die Designation und im Jahre 2004 den ökonomisch attraktiven OD-Status zugesprochen bekommen.

Die wirtschaftliche Attraktivität eines solchen Vorgehens lässt sich auch für die Epileptologie am Beispiel des ACTH gut illustrieren. Während in den Vereinigten Staaten bis vor einigen Jahren eine 5 ml-Ampulle des ACTH-Gels für $ 5 verkauft wurde, wird die gleiche Wirkstoffmenge nun als OD mit $ 28‘000 in Rechnung gestellt [3]. Dies kann dazu führen, dass der Einsatz des ACTH in der Behandlung des West-Syndroms von den Krankenversicherern nicht mehr übernommen werden kann. Bis das europäische Konkurrenzmodell Synacthen® die langwierigen amerikanischen Zulassungsverfahren durchlaufen hat, kann die herstellende amerikanische Firma weiterhin von den konkurrenzlos hohen Preisen und zusätzlich von der inzwischen erweiterten Anwendung bei Autoimmunerkrankungen wie bei dem Nephrotischen Syndrom, der Multiplen Sklerose und der Rheumatoiden Arthritis profitieren. Ein vergleichbarer Vorgang hat kürzlich dazu geführt, dass in Grossbritannien eine Petition von niedergelassenen Ärzten an den britischen Premierminister D. Cameron gestellt wurde, um den Einsatz von 3,4 Aminopyridin (Firnapse®) weiterhin für Patienten mit einem Lambert-Eaton-Syndrom sicherzustellen [4]. Vorausgegangen war eine 60-fache Preiserhöhung zwischen dem nicht als Medikament zugelassenen chemischen Wirkstoff und der offiziell zugelassenen OD.

Die Kostenerstattung wird in den unterschiedlichen europäischen Staaten uneinheitlich gehandhabt. In Schweden und Grossbritannien erfolgt die Kostenübernahme der OD durch die jeweiligen Krankenkassen auf der Basis von Kosteneffektivitätsberechnungen. In Belgien, Frankreich, Italien und Holland wird die Kostenübernahme nach Abwägung der relativen Belastung für das Gesundheitssystem durch die jeweils anfallenden Kosten entschieden. In Frankreich gilt der klinische Mehrwert durch eine Therapie mit einer OD als ein zu berücksichtigender Entscheidungsfaktor für eine Kostenübernahme. Somit unterscheiden sich die einzelnen Mitgliedsländer der EU [5] deutlich in der Auswahl der für eine Rückerstattung qualifizierenden OD.

Zwei Sichtweisen

Die hohen Medikamentenpreise werden von der Industrie gerechtfertigt, da sich für sie die Produktion und der Vertrieb bei einem sehr umschriebenen kleinen Patientenstamm ökonomisch ansonsten nicht mehr rentieren würden. Durch einen Rechtsanspruch der Betroffenen auf Zugang zu diesen Arzneimitteln würde sich für den Produzenten ökonomische Sicherheit ergeben, welche die hohen Investitionskosten bei der Neuentwicklung rechtfertigen könnte. Für die Solidargemeinschaft der Krankenversicherten wird hingegen die Bereitschaft zur Kostenübernahme für solche hochpreisigen Therapien geschwächt, wenn nur unzureichende Daten bezüglich des natürlichen Verlaufs und der Therapierbarkeit von diesen Erkrankungen vorliegen. Aufgrund der niedrigen Prävalenz können Therapiestudien häufig nur auf einem deutlich verminderten Evidenzniveau als gemeinhin erwartet, durchgeführt werden. So brauchte die Zulassungsstudie für das Antimykotikum Itraconazol mehr als 10 Jahre um lediglich 39 Patienten zu rekrutieren. Klinische Studien der Phase II und Phase III müssen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zum Teil kombiniert durchgeführt werden [6]. Häufig kann die Effektivität einer Therapie nicht an dem erwünschten Langzeiteffekt sondern nur an stellvertretenden Kurzzeiteffektmasstäben (Surrogatwerten) evaluiert werden. Die objektive Beurteilung der Studienergebnisse wird zusätzlich erschwert dadurch, dass die Teilnehmer der klinischen Studien zum Teil identisch mit der Patientengruppe sind, die von der Therapie profitieren könnte. Letztere sind in einem solchen Fall sowohl den Prüf- als auch den Behandlungsärzten gut bekannt. Solche Patienten erhoffen sich zudem die Berücksichtigung eines „compassionate use“-Vorgehens bei der Kostenerstattung, wenn das geprüfte Medikament nicht die Zulassung für die SL erreicht.

Trotz der zum Teil exzessiven Preisfestsetzungen bleibt es festzuhalten, dass eine Vielzahl von innovativen Therapieansätzen nicht entwickelt worden wäre, wenn es nicht die rechtliche und finanzielle Unterstützung durch die europäische und nordamerikanische Gesundheitspolitik gegeben hätte. Dies wird eindrücklich durch die kontinuierlich erweiterte Marktpräsenz von Medikamenten für bislang als nicht beeinflussbar beurteilte Erkrankungen abgebildet. Manche auch von der WHO als essenziell eingestufte Medikamente würden möglicherweise vom Markt verschwinden, wenn die Produzenten nicht die Möglichkeit besässen, für sie einen ökonomisch interessanten Preis zu bekommen. Die Belastung für das Gesundheitssystem ist trotz der hohen Einzelkosten aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankungen geringer als auf den ersten Blick angenommen. Eine sich entwickelnde Gesellschaft fühlt sich zudem seit alters her auch unabhängig vom Einzelschicksal der Betroffenen dem übergeordneten Ziel, Krankheitsprozesse zu verstehen und aus diesem Ver-

ständnis Therapieansätze für häufig vorkommende Erkrankungen zu entwickeln, verpflichtet[g].

Eine zusätzliche ethisch tragbare Lösung

Um den eingangs zitierten Thesen 1 und 2 gerecht zu werden und sowohl Patienten mit einer seltenen als auch Patienten mit einer häufigen Erkrankung weiterhin den Zugang zu effektiven Therapieverfahren zu ermöglichen, bedarf es meines Erachtens einer restriktiveren Definition des OD-Status und strengerer Ansätze bei der Preisfestsetzung. Mögliche Vorschläge werden im Folgenden aufgeführt, ohne dass im Rahmen dieses Artikels hierüber eine ausführliche Diskussion erfolgen kann. Gemeinsames Ziel dieser Ansätze ist, dass der von der Solidargemeinschaft zu leistende Extraaufwand bzw. der Zugewinn der Arzneimittelhersteller sich an einem messbaren und systematisch erfassbaren Zusatznutzen für die jeweilig Erkrankte orientiert [7]. Um verwertbare Daten bezüglich der Ansprüche der betroffenen Interessenträger zu generieren, läuft seit 2010 ein auf drei Jahre ausgerichtetes EU-weites „Health Technology Assessment"-Forschungsvorhaben mit dem Ziel, die sozioökonomischen Kosten und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit seltenen Erkrankungen und ihren Betreuern länderspezifisch zu erfassen[h]. Die Bezugsgrösse einer nachhaltigen Lebensqualitätsverbesserung wird auch vom Deutschen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gefordert [8]. Dies könnte beispielsweise durch eine Anpassung der Arzneimittelpreise für OD an den durch sie erreichten „quality adjusted life years" (QALY) bzw. „disability adjusted life years" umgesetzt werden. Ein solcher Politikwechsel wird sowohl von den Vertretern der Betroffenen als auch von den Produzenten nicht unwidersprochen bleiben und bedarf einer gesundheitspolitischen Diskussion, welche sowohl Anspruchs- als auch Gerechtigkeitsfragen berücksichtigen sollte. Als Anstoss für eine solche Diskussion werden hier sechs Kriterien aufgeführt, die wiederholt für die Beurteilung einer Kosteneffektivität der OD genannt wurden.

1. Das Ausmass der krankeitsassoziierten Morbidität und Mortalität.
2. Der Forschungs- und Herstellungsaufwand für die OD.
3. Die Therapieeffektivität der OD.
4. Das Vorhandensein von Therapiealternativen.
5. Die Gewährleistung einer langfristigen Patientensicherheit unter dem Einsatz der OD.
6. Die Möglichkeit der Indikationsausweitung.

Eine strikte Berücksichtigung aller Kriterien würde zu verminderter Marktpräsenz von OD und eventuell zu einem Verlust an therapeutischen Möglichkeiten führen. So könnte zum Beispiel die Anwendung des ersten Kriteriums dazu führen, dass bei einer Speichererkrankung wie beim Morbus Gaucher eine Enzymersatztherapie nur noch bei Patienten mit einem schweren Verlauf mit ausgeprägter Anämie und Thrombozytopenie, einer pulmonalen Hypertension oder einer Skelettkomplikation refinanziert würde. Ein vergleichbares Vorgehen wurde in Grossbritannien vom National Institute for Health and Clinical Excellence für die Zulassung von Arzneimitteln für „ultra-orphan diseases" (Prävalenz 1:50'000) vorgeschlagen. Eine Nichtberücksichtigung der Kriteria „3" und „5" könnte dazu führen, dass ein Arzneimittelproduzent den privilegierten Status der OD verliert. Von strengen Vertretern einer Kosteneffektivitätspolitik werden bei Nichteinhalten der Sicherheits- und Effektivitätskriterien auch retrospektiv zu erhebende Strafgebühren vorgeschlagen. Um den zuvor realisierten Entwicklungs- und Produktionsschub innovativer Arzneimittel für eine bislang nicht betreute Patientengruppe nicht zu gefährden, erscheint es jedoch gesamtgesellschaftlich nicht sinnvoll, die gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen nur anhand der Kosteneffektivität und der möglichen Opportunitätskosten auszurichten. Vielmehr sollte aus Steuermitteln und nicht zu Lasten der Krankenversicherung ein Subventionsbeitrag für die Behandlung der seltenen Erkrankung bereitgestellt werden. Die Höhe des Beitrages könnte sich nach dem Mehrwert richten, der durch die Forschungs- und Produktionsaktivität am jeweiligen Standort generiert wird.

Zusammenfassung

Die Verfolgung einer aktiven und international abgestimmten Politik zur Unterstützung der Entwicklung von OD hat während der letzten 25-30 Jahre zu erweiterten Therapiemöglichkeiten für Menschen mit selten auftretenden Erkrankungen geführt, die unter dem ethischen Anspruch einer gleichberechtigen Behandlung von Erkrankten unabhängig von der Prävalenz ihrer Erkrankung zu begrüssen ist. Die Entwicklung dieser Arzneimittel wäre ohne substanzielle

g.) „Nature is nowhere accustomed more openly to display her secret mystery than in cases where she shows traces of her workings apart from the beaten path; nor is there any better way to advance the proper practice of medicine than to give our minds to the discovery of the usual law of nature by careful investigation of cases of rarer forms of disease." Aus einem Briefwechsel aus dem Jahre 1657. Willis R. The Works of William Harvey. London: Sydenham Society, 1847: 616

h.) Hierfür wurden folgende Erkrankungen exemplarisch ausgewählt: Zystische Fibrose, Prader-Willi-Syndrom, Hämophilie, Muskeldystrophie Duchenne, Epidermolysis Bullosa, Fragiles X-Syndrom, Sklerodermie, Mucopolysaccharidose, Juvenile Idiopathische Arthritis, Histiozytose, weitere Informationen unter: http://www.burqol-rd.com/

finanzielle Anreize und administrative Erleichterungen nicht möglich gewesen. Die hohen Vertriebspreise begrenzen jedoch zunehmend den uneingeschränkten Zugang zu diesen Therapiemöglichkeiten und führen zu neuen Verteilungsungerechtigkeiten, die nicht mehr aus der Art der Grunderkrankung sondern aus der Zugehörigkeit zu einer spezifischen Krankenversicherung resultieren. Nicht nur innerhalb eines Landes sondern auch innerhalb der EU kommt es somit zu ethisch nicht zu rechtfertigenden unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten. Bei begrenzten bzw. reduzierten nationalen Gesundheitsbudgets drohen zeitgleich mit der Subventionierung von OD die Therapiemöglichkeiten für häufig vorkommende Erkrankungen zusätzlich begrenzt zu werden. Aus Gründen der Gerechtigkeit lässt sich daher eine fortgesetzte Unterstützung der OD-Produktion zukünftig nur dann rechtfertigen, wenn Aspekte der Kosteneffektivität, der Opportunitätskosten, der Arzneimittelsicherheit und der Verhinderung von Subventionsmissbrauch beachtet werden. In diesem Zusammenhang gilt es besonders, die Zuteilung des OD-Status im Verlauf regelmässig zu überprüfen. Zur Unterstützung der Grundlagenforschung und der heimischen pharmazeutischen Industrie kann es gerechtfertigt sein, die Entwicklung von OD vermehrt aus dem Steueraufkommen zu unterstützen. Das Schweizer Bundesgericht hat im November 2010 im Zusammenhang mit einem restriktiven Finanzierungsvorschlag für eine ERT bei Patienten mit einem Morbus Pompe erstmalig eine Kosten-Nutzen-Beurteilung aufgestellt und Kriterien formuliert, nach denen eine Kostenerstattung möglich sein könnte. Die sich daran anschliessende kontrovers geführte Diskussion um eine eventuell notwendige Rationierung der solidarisch finanzierten Gesundheitsleistungen konnte aufzeigen, wie notwendig es ist, die weitreichenden Implikationen einer „orphan-disease policy“ breit und zunächst ergebnisoffen zu diskutieren. Da auch Patienten mit einer Epilepsie zu der besprochenen Patientengruppe gehören, und es zu erwarten ist, dass auch für Subgruppen dieser Erkrankung neue Therapieansätze entwickelt werden, können auch hier die vorgeschlagenen Kriterien als Diskussionsgrundlage dienen.

Interessenkonflikt: Der Autor hat wiederholt Firmenunterstützung zum Besuch von Fortbildungsveranstaltungen in Anspruch genommen. Interessenkonflikte mit Bezug zum Inhalt dieses Artikels liegen nicht vor.

Referenzen

1. *Denise A. Recommendations and proposed measures for the Belgian Plan for Rare Diseases, p.9, Nov. 2010*
2. *Gaze L, Breen J. The economic power of orphan drugs. Thomson Reuters, 2012*
3. *Pollack A. ACTH Questcor Finds Profits at $ 28.000 a Vial. The New York Times, December 29, 2012*
4. *Nicholl DJ, Hilton-Jones D, Palace J et al. Open letter to prime minister David Cameron and health secretary Andrew Lansley. BMJ 2010; 16: 341*
5. *Denis A, Mergaerta L, Fostier C et al. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. Health Policy 2010; 97: 173-179*
6. *Thornton P. Opportunities in Orphan Drugs-Strategies for Developing Maximum Returns from Niche Indications. London: Business Insights Ltd, 2010*
7. *Cote A, Keating B. What is wrong with orphan drug policies? Value in Health 2012; 15: 1185-1191*
8. *Deutsches Ärzteblatt 19.10.2012*

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Oswald Hasselmann
Stiftung Ostschweizer Kinderspital
KER-Zentrum
Claudiusstrasse 6
9006 St. Gallen
Tel. 0041 71 243 73 32
Fax 0041 71 243 73 67
oswald.hasselmann@kispisg.ch

8. Dreiländertagung 2013

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie

Gast: Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsietherapie

08.–11. Mai 2013

Congress Centre Kursaal Interlaken, Schweiz
www.imk.ch/epilepsie2013

Organized by **IMK** Institut für Medizin und Kommunikation AG

Levetiracetam-Mepha® Teva

Der First-line Wirkstoff bei fokaler Epilepsie[2]

kassenzulässig

bis zu 34% günstiger als das Original[1]

Lactab® 250 mg

Lactab® 500 mg

Lactab® 1000 mg

* Zum Scannen des QR-Codes mit dem Smartphone brauchen Sie eine Applikation, die Sie z.B. im App Store unter «Scan» oder «QR» herunterladen können.

1 BAG, SL, 1.10.2012
2 Crepeau AZ et al. Levetiracetam: a comprehensive review, Expert Rev Neurother, 2010 Feb. 10(2), 159–171

Levetiracetam-Mepha® Teva, Z: Lactab® zu 250 mg *(blau)*: Color.: E 132, E 133, 500 mg *(gelb)*: Color.: E 102, E 132 oder 1000 mg *(weiss)* Levetiracetam. **I:** Monotherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit Epilepsie oder als Zusatzbehandlung bei Erwachsenen und Kinder ab 4 Jahren. **D:** Tagesdosis in 2 Gaben unzerkaut mit Flüssigkeit einnehmen. Monotherapie > 16J: initial 2 × 250 mg/Tag nach 2 Wochen 2 × 500 mg/Tag bis max. 2 × 1500 mg/Tag. Zusatzbehandlung (> 18 Jahre) und Jugendliche (12–17 Jahre) ab 40 kg: initial 1000 mg/Tag bis max. 3000 mg/Tag. Kinder von 4–11 Jahren unter 40 kg: initiale therapeutische Dosierung 10 mg/kg Körpergewicht zweimal pro Tag. Spezielle Dosierungsanweisungen vgl. Arzneimittel-Kompendium. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. verwandten Substanzen oder einem der Hilfsstoffe. Schwangerschaft/Stillzeit. **V:** Psychiatrische Erkrankungen, Suizidversuche und Gedanken. **UW:** Infektionen, Nasopharyngitis, Thrombozytopenie, Anorexie, Gewichtszunahme, Agitation, Depression, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Feinseligkeit, Aggression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen, abnormales Denken, Somnolenz, Amnesie, Ataxie, Konvulsion, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Diplopie, verschwommenes Sehen, Schwindel, Husten, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen, Hautausschlag, Ekzem, Juckreiz, Myalgie, Asthenie, Müdigkeit, unfallbedingte Verletzungen, Ruhelosigkeit. **IA:** Enzym-induzierende Substanzen. Liste: B. [2312] Für weiterführende Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

4112

Mepha Pharma AG, 4051 Basel, Telefon 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch

mepha Qualidoc online

Bioäquivalenz-Daten und Präparateprofile finden Sie online unter: www.mepha.ch, Fachpersonen, Qualidoc oder via QR-Code.*

Die mit dem Regenbogen

mepha

Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert

PD Dr. med. Fabienne Picard, Epilepsie-Liga-Mitglied, hatte zum Ziel, mit einer DVD über Kunst und Epilepsie Menschen anzusprechen, welche sich vor dieser Krankheit fürchten, sie unheimlich finden und am liebsten nichts darüber wissen möchten. Sie verpackt Informationen mit Kunstgenuss, die Epilepsie-Liga freut sich über das Angebot, diese DVD in ihre Reihe aufnehmen zu dürfen.

Die DVD „Art + Epilepsie“ beleuchtet eine ungewöhnliche Seite der Epilepsie: Das Thema Kunst und Epilepsie wird aus drei unterschiedlichen Perspektiven verdeutlicht. Einerseits zeugen die Werke von Dostojewski, Flaubert und Van Gogh von der Innensicht epilepsiebetroffener Künstler. Andererseits stellt sich für die Betrachter der DVD die Frage, was die Bilder von Van Gogh und die Texte der beiden weltberühmten Dichter bei ihnen auslösen. Bleibt die Interpretation des Schauspielers und des Pianisten: Was machen Alain Carré und François-René Duchâble mit den Kunstwerken, wie interpretieren sie diese? Die DVD wurde in französischer Sprache produziert mit deutschen Untertiteln, begleitet von einem Booklet auf Deutsch und auf Französisch.

Bestellgutschein

Senden Sie mir bitte:

D	F	I	
■	■		Flyer „Epilepsie im Alter“
■	■	■	Flyer „Mann und Epilepsie“
■	■	■	Flyer „Was ist Epilepsie“
■	■	■	Flyer „Ursachen von Epilepsien“
■	■	■	Flyer „Merkmale von Anfällen“
■	■	■	Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“
■	■	■	Flyer „Medikamentöse Behandlung“
■	■	■	Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“
■	■	■	Flyer „Frau und Epilepsie“
■	■	■	Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“
■	■	■	Flyer „Reisen und Epilepsie“
■	■		Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga
■	■	■	Flyer „Autofahren und Epilepsie“
■	■		Flyer „Sport und Epilepsie”
■	■		Flyer „Arbeit und Epilepsie”
■	■		Fachzeitschrift „Epileptologie“
■	■		Flyer „Ketogene Diäten“
■	■	■	Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga
■	■	■	Ratgeber für Legate
■	■	■	Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen”
■	■		Flyer „Vagusnervstimulation“
■	■		Flyer „Compliance“

DVDs und übrige Publikationen siehe www.epi.ch

Ich (wir) möchte(n):

■ Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.

■ Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.

Epilepsie-Preise

Gerne machen wir Sie auf die Broschüre „Epilepsie. Auszeichnungen, Preise, Stipendien und Stiftungen 2012/2013“ von Günter Krämer und Claudia Mühlebach aufmerksam. Darin finden Sie alle Informationen (Termine, Bedingungen), die Sie für eine Bewerbung benötigen. Bitte weisen Sie mögliche Anwärter in Ihrem Umfeld auf die Broschüre hin. Diese können Sie auf www.epi.ch unter Publikationen herunterladen oder bei info@epi.ch bzw. der Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, bestellen.

Absender/in

Name | Vorname

Strasse | Nr.

PLZ | Ort

Telefon

eMail

Bitte frankieren

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH 8034 Zürich

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

CHF 20'000.—

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandaufenthalte 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.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. Dezember 2013

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seefeldstrasse 84 | Postfach 1084
8034 Zürich
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Bitte vormerken

Die nächste Mitgliederversammlung findet statt am 10. Mai 2013 von 11.30 bis 12.00 Uhr im Congress Centre Kursaal in Interlaken.

Vorschau Epileptologie 2 | 2013

Advanced Imaging in Epilepsy

Postprocessing of Structural MRI in the Presurgical Evaluation of Epilepsy Patients
Hans-Jürgen Huppertz, Judith Kröll, Martin Kurthen and Thomas Grunwald | Zurich

Clinical Application of Language and Memory fMRI in Epilepsy
Anja Haag and Silvia Bonelli | London, Vienna

Nuclear Medicine Imaging in Epilepsy
Valentina Garibotto and Fabienne Picard | Geneva

Localisation of Focal Epileptic Activity Using Electro-Magnetic Source Imaging (EEG/MEG)
Pierre Mégevand and Serge Vulliémoz | New York, Geneva

Advanced Imaging in TLE – from Lesions to Large Scale Networks
Eugenio Abela, Christian Rummel, Martinus Hauf, Kaspar Schindler, Roland Wiest | Berne

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt alle 3 Jahre einen Preis in Höhe von

CHF 10'000.—

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.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

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

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.2015** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: vier Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, vier Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Mise au concours – Soutien de la recherche

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

CHF 20'000.—

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes :

31 décembre 2013

Les formulaires, ainsi que le guide pour les candidats peuvent être demandés à l'adresse suivante :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
Case postale 1084
8034 Zurich
Tél. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Mise au concours – Prix de promotion

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne tous les 3 ans un prix d'un montant de

CHF 10'000.—

pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, case postale 1084, 8034 Zurich) jusqu'au

31.12.2015

et comporter les pièces suivantes :

- quatre exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- quatre exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).

A noter

La prochaine assemblée générale aura lieu à Interlaken (Congress Centre Kursaal) le 10 mai 2013 de 11h30 à 12h00.

Les effets secondaires des antiépileptiques

La Journée des patients de la Ligue contre l'Epilepsie était centrée sur les effets secondaires des antiépileptiques. L'initiation d'une thérapie et les réorientations thérapeutiques ainsi que les domaines d'application de la neuropsychologie dans l'épilepsie ont également été discutés.

Dans son exposé, le docteur Heinrich Vogt, médecin responsable au Centre suisse d'épilepsie à Zurich a distingué quatre types d'effets secondaires que peuvent provoquer les antiépileptiques. Il y a les effets liés au dosage, ils sont prévisibles et donc aussi gérables. Mais il se produit aussi des réactions inattendues aux médicaments. Elles sont redoutées parce qu'elles peuvent mettre la vie en péril. Ce genre d'effets secondaires est heureusement très rare et ne survient généralement qu'en début de traitement. D'autres effets secondaires ne se manifestent qu'après la prise prolongée d'antiépileptiques et enfin, il y a ceux dont l'effet est différé et n'apparaît que sur les enfants de mères traitées aux antiépileptiques. Une chose est clairement ressortie de l'exposé: un traitement de l'épilepsie aux antiépileptiques, même s'il donne le résultat souhaité, soulèvera toujours des questions de tolérance et de sécurité.

Vigilance et patience

En début de traitement, il faut éviter d'augmenter les doses trop rapidement. Chaque patient est un cas individuel et nécessite une thérapie sur mesure. Si le patient prend encore d'autres médicaments, il faudra penser aux interactions. Et même si toutes ces précautions ont été observées, il peut encore se produire des effets secondaires neurologiques tels que vertiges, troubles de l'équilibre, dédoublement, nausées ou tremblement. En cas de symptômes cognitifs tels que ralentissement, troubles de la mémoire et problèmes d'attention, il peut être indiqué de procéder à une investigation neuropsychologique. C'est sur ce thème que s'est exprimée Renate Rodel, psychologue spécialiste en neuropsychologie FSP du Centre suisse d'épilepsie à Zurich. Elle a montré des exemples de tests qui fournissent des pistes importantes pour le diagnostic. Ils portent par exemple sur le comportement, l'élocution, la perception et la mémoire. Les informations fournies par l'examen neuropsychologique contribuent à optimiser la thérapie pour faire évoluer les patients.

Confiance et optimisme

Le docteur Thomas Dorn, lui aussi médecin responsable au Centre d'épilepsie à Zurich, a présenté les recommandations les plus récentes qui, dans certaines circonstances, préconisent l'initiation d'une thérapie dès le premier incident non provoqué, par exemple en cas d'apoplexie ou d'une tumeur au cerveau. L'objectif thérapeutique consiste à supprimer les crises, en évitant si possible les effets secondaires ou les gardant au moins dans des limites tolérables. Les antiépileptiques sont aujourd'hui encore la pièce maîtresse dans la gestion thérapeutique de l'épilepsie. Un traitement médicamenteux de l'épilepsie est un « partenariat pour une phase de la vie » ; d'abord, il faut du temps pour que tout se mette en place et puis, la situation évolue. Selon le type d'épilepsie, différentes options médicamenteuses sont disponibles. Ce qui compte, c'est que le patient s'assume et prenne ses médicaments régulièrement. La détermination des taux sanguins permet de voir dans quelle mesure le corps est approvisionné en principes actifs. Il est parfois difficile de changer de thérapie médicamenteuse, mais le résultat peut en valoir la peine. Certaines épilepsies « guérissent » sous l'effet des médicaments, au point qu'on peut parfois entièrement supprimer leur administration. Pour d'autres formes d'épilepsie, l'option chirurgicale devrait être envisagée à temps.

Alfred-Hauptmann-Preis

Dieser Preis ist nach dem deutschen Neurologen und Psychiater Alfred Hauptmann (1881 - 1948) benannt. Er hatte u.a. schon 1912 – noch als Assistenzarzt – erstmals auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam gemacht. 1935 wurde er aufgrund seiner jüdischen Abstammung von den Nationalsozialisten aus dem Dienst als Direktor der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Halle/Saale entfernt und musste in die USA emigrieren.

Der Preis wurde von 1980 bis 2008 in der Regel alle zwei Jahre durch das Epilepsie-Kuratorium e.V. vergeben, ab 2009 ist es ein gemeinsamer Preis der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie mit Vergabe auf den alle zwei Jahre stattfindenden gemeinsamen Tagungen.

Ausgezeichnet wird die beste wissenschaftliche Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum auf dem Gebiet der experimentellen und klinischen Epileptologie aus den beiden letzten, der Verleihung vorangegangenen Jahren.

Arbeiten werden besonders aus den Fachgebieten Neurologie, Pädiatrie, Psychiatrie, klinische Pharmakologie, Neurophysiologie und Neurobiologie erwartet.

Die ausgezeichneten Personen erhalten eine Urkunde. Darüber hinaus ist der Preis mit

10’000 Euro

dotiert. Das Preisgeld wird ab 2009 von der Firma UCB GmbH (Deutschland), Monheim, zur Verfügung gestellt. Es können mehrere Einzelpersonen oder Arbeitsgruppen ausgezeichnet werden.

Die Arbeiten sollten in englischer Sprache verfasst sein. Zusätzlich zu den Arbeiten sind folgende weitere Unterlagen einzureichen:

- ein Lebenslauf,
- eine Stellungnahme des Klinik-/Institutsvorstandes zur Bewerbung,
- für den Fall von Mehrautorenarbeiten, bei denen nicht alle Autoren am Preis beteiligt werden sollen, eine Aussage über den Anteil der einzelnen Autoren an der publizierten Arbeit.

Die Arbeiten sind in vierfacher Ausführung bis zum

31.12.2014

an den Vorsitzenden des Kollegiums zu senden:

Herrn Dr. med. Günter Krämer
Medizinischer Direktor
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich

Es können sowohl unveröffentlichte als auch publizierte Arbeiten eingereicht werden. Bei der Einreichung ist mitzuteilen, ob und wo die Arbeit zum ersten Mal veröffentlicht wurde. Die Arbeiten sollen in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein. Dem Kollegium können auch Arbeiten zur Preisvergabe vorgeschlagen werden.

Preisrichterkollegium: Dr. med. Günter Krämer (Vorsitzender), Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich, Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg, Universitätskinderklinik Freiburg, Prof. Dr. med. Wolfgang Löscher, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Hannover, Günther Sperk, Univ.-Prof. Dr. Abteilung Pharmakologie, Medizinische Universität, Innsbruck.

2012 Chapter Recognition Award

It is with great pleasure that the International League Against Epilepsy congratulates the Swiss League Against Epilepsy on 50 years of service to people with epilepsy. This milestone means that the citizens of Switzerland who are afflicted with the scourge of epilepsy have benefitted from a group of professionals who have been dedicated to alleviating this great burden for half a century. The work of the Swiss League has assured that people with epilepsy have access to the most up to date treatments from professionals who are connected to the latest developments in the field. National chapters are the critical link between the broad international experience of our members and the patient who wants a better life free from the worry of seizures.

Solomon Moshè, President
Samuel Wiebe, Secretary-General
Emilio Perucca, Treasurer

2013

12.-15.5.2013 | Gargnano, Italien
25. Praxisseminar über Epilepsie
Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5,
22339 Hamburg,
Tel. 0049 / 40 / 5388540,
Fax 0049 / 40 / 5381559,
e-mail: post@stiftung-michael.de,
www.stiftungmichael.de, www.seminargargnano.de

16.5.2013 | Chur
Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

16.5.2013 | Chur
Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

16.5.2013 | Bern, Inselspital
134. Epilepsie- und EEG-Kolloquium
Information: Inselspital, EEG-Sekretariat, 3010 Bern,
Tel. 0041 / 31 / 6323054,
e-mail: regula.kunz@insel.ch

18.-24.5.2013 | Cleveland, Ohio, USA
6th International Epilepsy Colloquium
Information: e-mail: medcme@case.edu,
www.casemed.case.edu/cme

24.-26.5.2013 | Hall in Tirol, Österreich
8. Innsbrucker EEG-Kurs
Information: pco tyrol congress, Rennweg 3,
6020 Innsbruck, Österreich,
Tel. 0043 / 512 / 575600,
Fax 0043 / 512 / 575607,
e-mail: eeg2013@cmi.at

25.-27.5.2013 | Dublin, Irland
European Forum on Epilepsy Research
Information: ILAE/IBE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan,
Dublin 18, Ireland,
Tel. 0353 / 1 / 2056720,
Fax 0353 / 1 / 2056156,
e-mail: dublin@epilepsycongress.org,
http://www.epilepsyresearcheurope.org/

5.-7.6.2013 | Montreux
2nd Congress Swiss Federation of Clinical Neuro-Societies (SFCNS)
Information: Music & Convention Center Montreux,
www.imk.ch/sfcns2013

8.-11.6.2013 | Barcelona, Spanien
23rd Meeting of the European Neurological Society – ENS 2013
Information: ENS 2013 c/o Congrex Switzerland,
Peter Merian-Strasse 80, 4002 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 6867777,
Fax 0041 / 61 / 6867788, Frau Miriam Bucco,
e-mail: miriam.bucco@congrex.com oder
basel@congrex.com, www.congrex.com

23.-27.6.2013 | Montreal, Canada
30th International Epilepsy Congress
Information: ILAE/IBE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
e-mail: claire@epilepsycongress.org

27.-29.6.2013 | Bern
Swiss Academy of Young Neurologists
Information: Office SNG,
c/o IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG,
Münsterberg 1, 4001 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 2713551,
Fax 0041 / 61 / 2713338,
e-mail: swissneuro@imk.ch,
http://www.swissneuro.ch/

14.-26.7.2013 | San Servolo, Venedig, Italien
Brain Exploration and Epilepsy Surgery
Epilepsy Summer Course
Information: Metella Patrlini,
Fax 0039 / 02 / 700445211,
e-mail: epilepsysummercourse@univiu.org

15.8.2013 | Basel, Hotel Hilton, 9.30 – 18.00 Uhr,
Basler Epilepsietag: Epilepsie – Therapeutische Optionen
Information : Tel. 0041 / 61 / 2654166
e-mail: jfleury@uhbs.ch

18.-23.8.2013 | Tallinn, Estonia
7th Baltic Sea Summer School on Epilepsy (BSSSE 7)
Information: Petra Novotny, BSSSE office
e-mail: petra.novotny@wolfstiftung.org,
http://www.epilepsiestiftung-wolf.de/

4.-6.9.2013 | Ljubljana, Slowenien
13th European Conference on Epilepsy & Society
Information: IBE Congress Secretariat, 7 Priory Hall,
Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
Tel. 0353 / 1 / 2056720,
Fax 0353 / 1 / 2056156,
e-mail: Ljubljana@epilepsycongress.org

12.-14.9.2013 | Prien am Chiemsee, Deutschland
Jahrestagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises Epilepsie
Information: Prof. Dr. Hermann Stefan,
Claudia Saint-Lôt, Universitätsklinikum Erlangen,
Neurologische Klinik, Schwabachanlage 10,
91054 Erlangen,
e-mail: claudia.saint-lot@uk-erlangen.de

16.-20.9.2013 | Erlangen, Deutschland
1st International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery (INES)
Information: Ingmar Blümcke, MD, Chairman and Full Professor, Dept. of Neuropathology, University Hospital Erlangen, Schwabachanlage 6 „Kopfklinikum“,
91054 Erlangen, Deutschland,
Tel. 0049 / 9131 / 8526031,
Fax 0049 / 9131 / 8526033,
e-mail: bluemcke@uk-erlangen.de,
www.epilepsie-register.de

19.9.2013 | Bern
Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

19.9.2013 | Bern
Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

21.-26.9.2013 | Wien, Österreich
21st World Congress of Neurology
Information: Univ.-Prof. Dr. Bruno Mamoli,
Garnisongasse 7/22, A 1090 Wien, Österreich,
Tel. 0043 / 1 / 512809019,
Fax 0043 / 1 / 512809180,
e-mail: oegn@admicos.com, www.oegn.at

26.9.2013 | Zürich, Schweiz. Epilepsie-Zentrum
Herbstsymposium
Information: Silvia Baader,
Tel. 0041 / 44 / 3876304,
Fax 0041 / 44 / 3876396,
e-mail: silvia.baader@swissepi.ch,
www.swissepi.ch

30.9.-06.10.2013 | Jerusalem, Israel
5th Eilat International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy
Information:Target Conferences, P.O. Box 29041,
Tel Aviv 61290, Israel,
Tel. 00972 / 3 / 5175150,
Fax 00972 / 3 / 5175155,
e-mail: eilatedu@targetconf.com, www.eilat-aeds.com

10.10.2013 | Genf
Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

10.10.2013 | Genf
Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

30.11.2013 | Zürich
Patiententag
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

6.-10.12.2013 | Washington, DC, USA
67th Annual Meeting of the American Epilepsy Society
Information: American Epilepsy Society, 342 North
Main Street, West Hartford, CT 06117-2507 USA,
Tel. 001 / 860 / 5867505,
Fax 001 / 860 / 5867550,
e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

Impressum

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

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung
screenblue Büro für Design | Birgit Depping
Gazellenkamp 99, D-22529 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

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

Auflage
1.500 Exemplare

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