

Philip Broser und Oliver Maier
Zentrum für Kinderneurologie, Entwicklung und
Rehabilitation (KER-Zentrum), Ostschweizer
Kinderspital St. Gallen

Zusammenfassung

Frühe infantile epileptische Enzephalopathien (EIEE) sind seltene, aber ernsthafte Erkrankungen. Die Versorgung und Behandlung von betroffenen Kindern ist sehr anspruchsvoll. In diesem Artikel beleuchten wir zunächst die drei originär beschriebenen Syndrome: das Ohtahara-Syndrom, die Early Myoclonic Encephalopathy und die Malignant Migrating Partial Seizures of Infancy, um dann eine aktualisierte Darstellung dieser Epilepsiesyndrome darzulegen. Abgeleitet von den Empfehlungen der International League Against Epilepsy (ILAE) führen wir eine multidimensionale Klassifikation ein. Es folgt eine Darlegung der diagnostischen Strategie aus Sicht des Kliniklers. Die multidimensionale Klassifikation wird angewendet, um die therapeutischen Strategien herauszuarbeiten. Der Artikel schliesst ab mit der Genetik, der Prognose und den möglichen zukünftigen Entwicklungen. Zusammenfassend gibt dieser Artikel dem Klinikler einen Überblick über die Erkrankung EIEE, um akut einen diagnostischen und therapeutischen Plan zu entwickeln.

Epileptologie 2016; 33: 95 – 101

Schlüsselwörter: Infantile epileptische Enzephalopathie, Burst Suppression, Ohtahara

Early Infantile Epileptic Encephalopathies

Early Infantile Epileptic Encephalopathy (EIEE) is a rare but devastating neurological condition. The management and therapeutic approach towards affected children is challenging. In this article we review the three originally described entities of early onset epileptic encephalopathies as Ohtahara-Syndrom, early myoclonic encephalopathy and malignant migrating partial seizures of infancy and present an updated view of this condition. Derived from the International League Against Epilepsy (ILAE) recommendations a multidimensional classification approach is introduced. The diagnostic strategy from the perspective of the clinician is outlined. The multidimensional classification approach is further used to describe the treatment strate-

gies. The article concludes with the genetics of EIEE, the prognosis and finally discusses future developments. In summary this article gives an overview to the clinician who is acutely confronted with a patient with EIEE and has to develop a diagnostic and treatment plan.

Key words: Infantile epileptic encephalopathy, burst suppression, Ohtahara

Encéphalopathie épileptique infantile précoce

L'encéphalopathie épileptique infantile précoce (EEIP) est une maladie rare, mais sérieuse. Les soins et le traitement des enfants touchés sont très exigeants. Dans cet article, nous expliquons tout d'abord les trois syndromes décrits à l'origine – le syndrome d'Ohtahara, l'encéphalopathie myoclonique précoce et le syndrome des crises partielles migrantes malignes du nourrisson – pour ensuite proposer une présentation actualisée de cette maladie. Partant des recommandations de l'International League Against Epilepsy (ILAE), nous introduisons une classification multidimensionnelle, suivie d'un exposé de la stratégie diagnostique du point de vue clinique. La classification multidimensionnelle est utilisée pour élaborer les stratégies thérapeutiques. L'article se termine par l'aspect génétique, le pronostic et les évolutions futures potentielles. En résumé, cet article offre au clinicien une vue d'ensemble sur l'EEIP, afin de développer rapidement un plan diagnostique et thérapeutique.

Mots clés : Encéphalopathie épileptique infantile, burst suppression, Ohtahara

Einleitung

Der Begriff frühe infantile epileptische Enzephalopathie (EIEE: Early Infantile Epileptic Encephalopathy) ist ein Sammelbegriff, welcher ätiologisch unterschiedliche Krankheitsbilder zusammenfasst, die durch epileptische Anfälle charakterisiert sind, welche häufig therapierefraktär sind und mit einer deutlichen Entwicklungsverzögerung einhergehen.

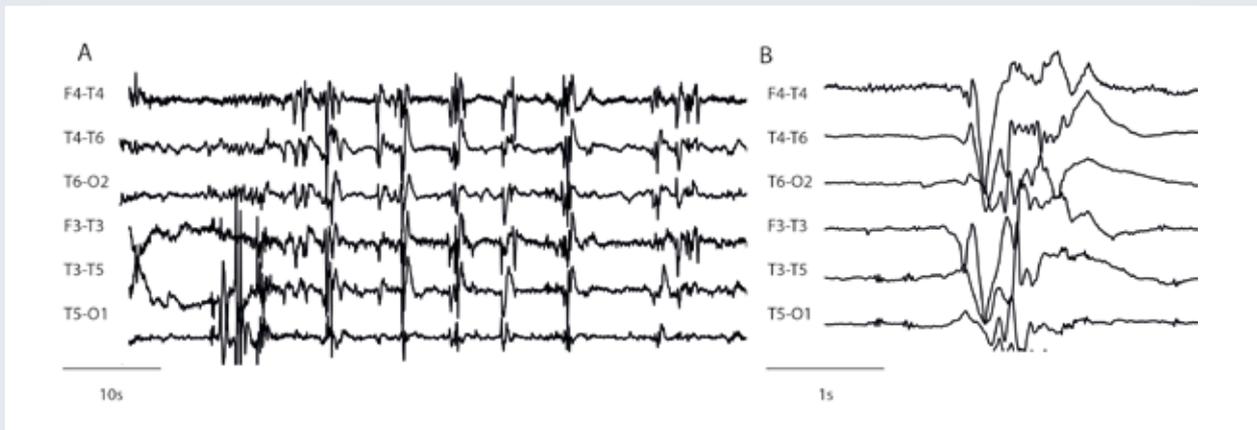


Abbildung 1: A: EEG des Ohtahara-Syndroms., B: Typisches Burst-Suppression-Muster, EEG in der Längsreihe mit Skalierungsbalken jeweils unten links.

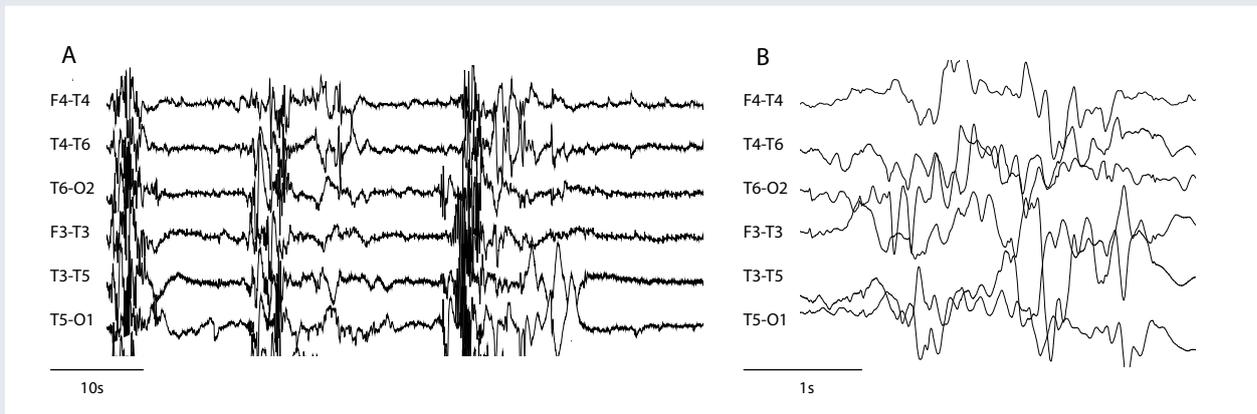


Abbildung 2: EEG der frühen infantilen myoklonischen Enzephalopathie. Ähnliches EEG-Bild wie in Abbildung 1, jedoch Intervall der Entladungen länger im Vergleich zu Phasen der Inaktivität.

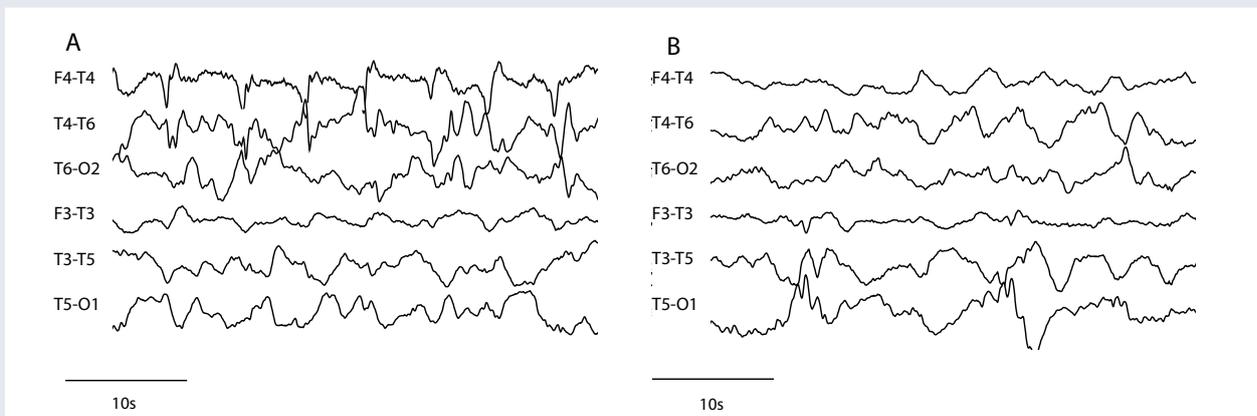


Abbildung 3: EEG bei Malignant Migrating Partial Seizures. (A) Sharp Waves zunächst rechtsseitig im Verlauf, dann (B) linksseitig.

Das verbindende Element dieser Erkrankungen ist dabei, dass die epileptische Aktivität selbst wahrscheinlich zur schweren Hirnfunktionsstörung führt, welche über die eigentlich zugrundeliegende Erkrankung hinausgeht.

Die International League Against Epilepsy [1] empfiehlt, die Epilepsiesyndrome nach Erkrankungsalter einzuteilen. Im Rahmen dieses Übersichtsartikels wollen wir spezifisch auf die frühen infantilen epilepti-

schen Enzephalopathien eingehen. Diese Gruppe von Erkrankungen wird aus historischer Perspektive in folgende 3 Untertypen eingeteilt:

- Ohtahara-Syndrom
- Early Myoclonic Encephalopathy (EME)
- Malignant migrating partial seizures of infancy

Die Einteilung in die Unterformen richtet sich dabei nach der Klinik und dem EEG-Befund (klinisch-epileptologisch), ohne auf die kausale Ursache der epileptischen Enzephalopathie Bezug zu nehmen.

Ohtahara-Syndrom

Das Ohtahara-Syndrom [2] beschreibt dabei eine epileptische Enzephalopathie, die in den ersten 3 Monaten manifest wird und mit häufigen tonischen Spasmen oder auch motorisch-fokalen Anfällen einhergeht. Im EEG findet sich das klassische Burst-Suppression-Muster (siehe **Abbildung 1**), typischerweise im Wachen und im Schlaf. Ätiologisch wird bei einem Teil der Patienten im Rahmen der Bildgebung eine grobstrukturelle Anomalie des Gehirns, wie zum Beispiel ein Mittelliniendefekt, eine Corpus callosum-Agenesie oder eine Porenzephalie diagnostiziert. Bei einem weiteren grossen Anteil der Patienten kann jedoch keine strukturelle Auffälligkeit im Rahmen der MR-Bildgebung identifiziert werden. Im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik können bei einzelnen Fällen Mutationen nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Fallzahl sind nur wenige Untersuchungen vorhanden. Gut dokumentiert sind Fälle mit Mutationen im ARX-Gen [3], im STXBP1-Gen [4] oder im KCNQ2-Gen [5].

Frühe infantile myoklonische Enzephalopathie (EME)

Eine weitere Untergruppe der frühen infantilen Enzephalopathien ist die Neugeborenen- oder früh infantile myoklonische Enzephalopathie (EME). Dieses erstmalig von Aicardi und Goutières im Jahr 1978 [6] beschriebene Syndrom unterscheidet sich vom Ohtahara-Syndrom dadurch, dass es sich bei den Anfällen im Wesentlichen um erratisch auftretende (fokale) Myoklonien der Extremitäten oder auch des Gesichts handelt. Häufig findet sich dabei kein enzephalographisches Korrelat. Im Verlauf entwickelt sich dann im EEG ein Burst-Suppression-Muster (siehe **Abbildung 2**), was häufig nicht kontinuierlich ist. Charakteristisch ist dabei eine Akzentuierung des Burst-Suppression-Musters im Schlaf. Das Bild der Hirnstromkurve ändert sich häufig im Verlauf der ersten 6 Monate hin zu einer Hypsarhythmie. Ähnlich wie beim Ohtahara-Syndrom ist die Prognose insgesamt als schlecht einzustufen. Viele Kinder versterben innerhalb der ersten 2 Lebensjahre. Das ätiologische Spektrum ist breit, es kommen sowohl strukturelle, metabolische und häufig genetische Ursachen in Frage.

Malignant Migrating Partial Seizures of Infancy

Eine dritte Gruppe von frühen infantilen epileptischen Enzephalopathien sind die Säuglingsepilepsien mit wandernden fokalen Anfällen (Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy) [7]. Dieses Syndrom wurde erstmalig Mitte der 90er Jahre beschrieben und fand in den Anfangsjahren dieses Jahrhunderts Eingang in die ILAE-Klassifikation. Die Epilepsie manifestiert sich dabei meist in den ersten Lebenswochen, ist dabei häufig jedoch zunächst sehr dezent mit nur vereinzelt auftretenden fokalen Anfällen, welche sekundär generalisieren, einhergehend.

Im Rahmen dieser ersten Phase finden sich zunehmend auch interiktale Veränderungen mit Verlangsamungen, welche zunächst fokal auftreten, sich im Verlauf jedoch über weite Teile der Hemisphäre ausbreiten. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu häufigen (bis zu 30 x täglich) Anfällen mit einer vielgestaltigen Semilogie. In dieser Phase der Erkrankung finden sich fokale Entladungen, welche sich zügig über die gesamte Hemisphäre ausbreiten. Der Ursprung der fokalen Entladungen ist dabei wechselnd (siehe **Abbildung 3**). Bei älteren Kindern werden zunehmend die iktalen Aktivitäten ausgeprägter und hochamplitudiger. Klinisch kommt es häufig zu einer sekundären Mikrozephalie mit mentaler Retardierung. Auch bei dieser Form der EIEE ist das ätiologische Spektrum breit, häufig findet man hier keine Ursache.

Neuere Zuordnung

Neben diesen drei epileptisch-symptomatologisch definierten Epilepsiesyndromen können heutzutage weitere frühe infantile und neonatale Epilepsiesyndrome definiert werden.

Die meisten Syndrome lassen sich nicht eindeutig einem der drei oberen Kriterien zuordnen. Man ist daher im Rahmen der genetischen Charakterisierung zu einer einfachen Nummerierung der frühen infantilen Epilepsiesyndrome übergegangen (siehe hierzu zum Beispiel die OMIM Data Base mit dem Stichwort: Early Infantile Epileptic Encephalopathy).

Für den Kliniker relevant ist ein Erkennen der für die Therapiewahl relevanten Eingruppierungsmerkmale. Insbesondere solche Epilepsiesyndrome müssen erkannt werden, welche einer spezifischen Therapie zugeführt werden können. Darüber hinaus kann bei gewissen Syndromen eine Reihe von antikonvulsiven Medikationen zur Verschlechterung der Anfallsituation führen. International und in vielen Kliniken in der Schweiz hat sich daher eine mehrdimensionale Klassifikation etabliert [1].

Wir haben in unserer Klinik aus den Empfehlungen der ILAE ein Schema erarbeitet, welches wir zur Ein-

Tabelle 1: Vorschlag einer multidimensionalen Klassifikation der neonatalen epileptischen Enzephalopathien

A	B	C	D	E	F	G
Familien-, Schwangerschafts- und Eigenanamnese	Klinische Präsentation und Anfalls-Semiotologie	EEG Befund und Befund Elektro-physiologie	Neuroradiologischer Befund	Stoffwechsel Diagnostik	Therapie-Ansprechen auf	Genetik bzw. Mutationen in Genen für
Komplikationen in der Schwangerschaft	Tonische Anfälle	Burst Suppression	Hirnaufbaustörung	Störung des Aminosäure-Metabolismus und Störungen des Metabolismus der organischen Säuren	Vitamin B6 (Pyridoxin/Pyridoxal-phosphat)	Feingeweblicher Aufbau
Geburtsverlauf	Fokale Anfälle	Migrating Seizures	Myelinisierungsstörungen	Fettstoffwechselstörungen	Vigabatrin	Ionen-Kanäle
Infektionen	Myoklonien	Schlaf/Wach-Differenzierung	Heterotopien	Neurotransmitter-Synthesestörungen	Valproat	Neurotransmitter-Metabolismus
Hypoxische Ereignisse	Spasmen	Continuous Spikes and Waves during Sleep	Phakomatosen	Harnstoff-Zyklus-Defekte	Phenobarbital	Intrazelluläre Signalkaskaden
Epilepsien in der Familie, Neurol. Erkrankungen?	Entwicklungsverzögerung	Delta-Entladungen	Gestörte Differenzierung der grauen und weissen Substanz	Vitamin- und Ko-Faktor-Synthesestörungen	u. andere	
Stoffwechsellentgleisungen?	muskuläre Hypotonie / Hypertonie		Zeichen einer exogenen Schädigung	Mitochondriale Störungen (Störungen der Atmungskette)		
	Schreckhaftigkeit		Schädigungen der Stammganglien			
	Mikrozephalie					

ordnung und Klassifikation anwenden. Die Einordnung gemäss diesem Schema beginnt dabei mit der Schwangerschaftsanamnese der Mutter sowie der Eigenanamnese des Kindes (Tabelle 1, Spalte A), gefolgt von der Einordnung des klinischen Befundes und der Semiotologie der Anfälle (Spalte B). Objektiv geben der EEG-Befund (C) und die Bildgebung (D) Auskunft über die Funktion und Struktur des Zentralnervensystems. Bisher im klinischen Alltag weniger etabliert jedoch sehr informativ ist die elektrophysiologische Untersuchung, zum Beispiel mit akustisch evozierten oder mit visuell evozierten Potenzialen. Diese Methoden geben objektiv Auskunft über die zentrale Reizverarbeitung [8]. Der Befund der Stoffwechsell Diagnostik (eine Übersicht der metabolischen Ursachen von neonatalen Anfällen findet man in [9]) erlaubt eine weitere Eingruppierung und das Erkennen von Enzephalopathien, welche einer spezifischen Therapie zugeführt werden können (Spalte E, siehe hierzu auch den Artikel von B. Plecko in diesem Heft). Als weitere Dimension hat sich die Eingruppierung gemäss dem Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie etabliert (Spalte F).

Wichtig ist ausserdem die genetische Analyse, die allerdings häufig nicht sofort verfügbar ist. Diese ermöglicht eine weitere Differenzierung (Spalte G, siehe hierzu auch die Arbeiten von [10]).

Basierend auf dieser mehrdimensionalen Einteilung können charakteristische und therapierelevante Eigenschaften herausgearbeitet werden. Basierend auf dieser Einteilung kann die Therapieplanung erfolgen [11].

Erstvorstellung und diagnostisch-therapeutisches Vorgehen

Aufgrund des unterschiedlichen Beginns der Anfälle werden die Neugeborenen bei verschiedenen Versorgern im Bereich des Gesundheitssystems erst vorgestellt (insofern nicht bereits pränatal im Rahmen der Ultraschall Diagnostik eine grobe Hirnfehlbildung beobachtet wurde). Nicht selten jedoch erfolgt bereits postnatal die Übernahme auf die neonatologische Intensivstation wegen Hypopnoen oder Apnoen als erstes Zeichen von Anfällen.

Es empfiehlt sich, dass der Neuropädiater frühzeitig zu einem Säugling mit Anfällen hinzugezogen wird. Neben der klinischen Untersuchung, der Anamnese und Beschreibung der Anfälle mit – wenn möglich – Videodokumentation, beginnt die Diagnostik mit den basis-metabolischen Untersuchungen, welche Blutbild und Elektrolytkontrollen (Natrium, Kalium, Magnesium, Kalzium und Chlorid sowie Phosphat) sowie Blutzucker

und Laktat beinhalten. Die Bestimmung der Infektparameter gibt Hinweise auf eine mögliche Infektion. Die Einordnung erfolgt dann Schritt für Schritt gemäss **Tabelle 1**. Wesentliche Schritte in der Diagnostik sind die Sonographie des Gehirns durch die Fontanelle zum Ausschluss grober zerebralen Fehlbildungen und die Aufzeichnung eines EEGs mit Babymontage. Erhärtet sich der Verdacht auf eine epileptische Enzephalopathie, so wird die Diagnostik um ein Schädel-MRI ergänzt und ein kontinuierliches Monitoring der Hirnaktivität mit Hilfe des Amplituden-intergrierten EEGs (aEEG) begonnen. Darüber hinaus wird die erweiterte Stoffwechsell Diagnostik angeschlossen. Diese beinhaltet insbesondere die Untersuchung auf organische Säuren im Urin und ein frühzeitiges Komplettieren der Stoffwechsell Diagnostik auf der Guthriekarte. Insbesondere den vitaminabhängigen epileptischen Enzephalopathien muss grosse Aufmerksamkeit entgegen gebracht werden [12]. Auch wenn diese insgesamt selten sind, ist hier die Prognose bei frühzeitiger Therapie gut. EDTA-Blut sollte für die spätere genetische Analyse asserviert werden. Nach Abschluss der primären Diagnostik sollte eine weitestgehende Klassifikation nach obigem Schema (siehe **Tabelle 1**) möglich sein.

Behandlungsstrategien

Bei vielen Kindern mit epileptischen Enzephalopathien sind die Anfälle schwer bis nicht zu therapieren. Man sollte die Eltern dahin gehend frühzeitig beraten, um sie auf einen langen Weg der Behandlungssuche vorzubereiten. Nach stationärer Aufnahme des Säuglings sollte dennoch frühzeitig eine Unterbrechung der Anfälle angestrebt werden. Dabei hat sich bei Säuglingen die primäre Therapie mit Phenobarbital bis heute als Therapeutikum der Wahl erhalten. Unbestritten ist in der Literatur, dass man bereits frühzeitig einen Therapieversuch mit Pyridoxin/Pyridoxalphosphat versuchen sollte, um eine der Therapie zugänglichen Stoffwechselstörung frühzeitig auszuschliessen bzw. therapieren zu können (siehe hierzu auch den Artikel zu den Vitamin B6-abhängigen Epilepsien in diesem Heft). Es gibt insgesamt nur wenige Daten und Studien zur Therapie der Anfälle im Neugeborenenalter. Die meisten Therapieempfehlungen basieren daher auf Fallberichten und den Erfahrungen grosser Zentren [11].

Gemäss der alten Klassifikation empfehlen die NICE Guidelines [11, 13] für die Therapie des Ohtahara-Syndroms insbesondere Levetiracetam und Kortikosteroide. Alternativ führen die NICE Guidelines [13] eine ketogene Diät, Zonisamid und Vigabatrin als mögliche Therapien auf. Jedoch muss hier betont werden, dass jeder Patient individuell betrachtet werden muss, und es keine systematisch erhobenen Daten bezüglich der Wirksamkeit einzelner antikonvulsiven Therapeutika gibt. Insofern gibt es keinen Gold-Standard, der befolgt werden müsste.

Die Therapie der Early Myoclonic Encephalopathy gestaltet sich ebenfalls schwierig. Insgesamt zeigt

sich hier ein ähnlich schlechtes Therapieansprechen. Es gibt auch hier nur wenige Studien, die das Ansprechen auf antiepileptische Therapie systematisch untersuchen. Unserer Erfahrung nach ist am ehesten ein Therapieansprechen auf Valproat oder Levetiracetam zu erwarten. Eine ketogene Diät könnte als Therapieversuch unternommen werden. Diese Diät ist jedoch in dieser Altersgruppe nur schwierig durchzuführen, und die Evidenz für den therapeutischen Erfolg beschränkt sich auf einzelne Fallberichte. Unserer Erfahrung nach sind in dieser Altersgruppe eine adäquate Ketose nur schwer und eine Verbesserung der Anfälle schwierig zu erreichen.

Bei der Therapie der malignen fokalen Anfälle kann eher ein Therapieansprechen erwartet werden. Hier hat sich die Therapie mit Levetiracetam oder Clonazepam etabliert. Alternativ kommen Stiropentol, Kortikosteroide oder Bromid in Frage [11, 7].

Bei vielen der Epilepsiesyndrome kommt es mit der Entwicklung des Kindes im Verlauf zu einer Wandlung der Epilepsie. Diese macht dann eine Therapieanpassung notwendig. Gut dokumentiert ist die Wandlung des Ohtahara-Syndroms in ein West-Syndrom. Dann ist Vigabatrin ein Medikament mit gut dokumentierter Wirksamkeit [11].

Genetik

Die genetische Diagnostik hat in den letzten Jahren zur ätiologischen Klärung der epileptischen Enzephalopathien deutlich an Bedeutung gewonnen. Es sind mittlerweile eine Vielzahl an Mutationen bekannt, die zu einer EIEE führen (siehe **Tabelle 2**). Dabei sind alle drei klassischen Vererbungsformen vorhanden. Die dominanten Mutationen sind überwiegend Neumutationen, aber es gibt auch dominante Mutationen mit niedriger Penetranz [14]. Alle bekannten Mutationsarten (Missense-Mutationen, vorzeitige Terminierung, chromosomales Rearrangement, etc.) werden bei der EIEE beobachtet.

Wie bereits im Abschnitt über die Zuordnung des Phänotyps geschildert wurde, führen eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen zur gleichen pathophysiologischen Endstrecke und damit zu vergleichbaren Krankheitsbildern. Sowohl Mutationen in Genen für Strukturproteine als auch in Genen für Enzyme des Stoffwechsels können zu einer EIEE führen. Das Gleiche gilt für Gene, welche für Ionen-Kanäle als auch für Rezeptoren kodieren. Daneben kommen zunehmend regulatorische Gene in Betracht. Aufgrund der Vielzahl der möglichen verursachenden Mutationen bietet sich eine Epilepsie-Panel-Diagnostik zur weiteren Abklärung an, sofern nicht eindeutige klinische Zeichen (Dysmorphie, spezifische zerebrale Pathologie) einen eindeutigen und spezifischen genetischen Verdacht liefern. Da die Forschung auf diesem Gebiet aktuell sehr dynamisch ist, sollte man eine enge Absprache mit dem die genetische Untersuchung durchführenden La-

Tabelle 2: Häufige genetische Mutationen, die einer EIEE zur Grunde liegen.

Chromosom	Gene	Gen Name	EIEE Nr.	OMIM Phenotype Nr.	Vererbung
Xp21.3	ARX	Aristaless-related homeobox, X-linked	1	308350	X-linked recessive
Xp22.13	CDKL5	Cyclin-dependent kinase-like 5	2	300672	X-linked dominant
11p15.5	SLC25A22	Solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, glutamate)	3	609304	Autosomal recessive
9q34.11	STXBP1	Syntaxin-binding protein 1	4	612164	Autosomal dominant
9q34.11	SPTAN1	Spectrin, alpha, nonerythrocytic-1 (alpha-fodrin)	5	613477	Autosomal dominant
2q24.3	SCN1A (Dravet-Syndrom)	Sodium channel, voltage-gated, type I, alpha polypeptide	6	607208	Autosomal dominant
20q13.33	KCNQ2	Potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 2	7	613720	Autosomal dominant
Xq11.1	ARHGEF9	Rho guanine nucleotide exchange factor 9	8	300607	X-linked recessive
Xq22.1	PCDH19	Protocadherin 19	9	300088	X-linked
2q24.3	SCN2A	Sodium channel, voltage-gated, type II, alpha subunit	11	613721	Autosomal dominant
20p12.3	PLCB1	Phospholipase C, beta-1	12	613722	Autosomal recessive
12q13.13	SCN8A	Sodium channel, voltage gated, type VIII, alpha polypeptide	13	614558	Autosomal dominant
9q34.3	KCNT1	Potassium channel, subfamily T, member 1	14	614959	Autosomal dominant
1p34.1	ST3GAL3	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 3	15	615006	Autosomal recessive
16p13.3	TBC1D24	TBC1 domain family, member 24	16	615338	Autosomal recessive
16q13	GNAO1	Guanine nucleotide-binding protein (G protein), alpha-activating activity	17	615473	Autosomal dominant
1p34.2	SZT2	Seizure threshold 2, mouse, homolog of	18	615476	Autosomal recessive
12p13.31	NECAP1	NECAP endocytosis-associated protein 1	21	615833	Autosomal recessive
20q13.13	KCNB1	Potassium voltage-gated channel, Shab-related subfamily, member 1	26	616056	Autosomal dominant
12p13.1	GRIN2B	Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B	27	616139	Autosomal dominant
1p13.3	KCNA2	Potassium channel, voltage-gated, Shaker-related subfamily, member 2	32	616366	Autosomal dominant
20q13.33	EEF1A2	Eukaryotic translation elongation factor-1, alpha-2	33	616409	Autosomal dominant

bor halten. Wichtig zu klären sind dabei insbesondere die Abdeckbreite und Tiefe der genetischen Diagnostik. Aktuell ist die Korrelation – bis auf wenige Ausnahmen – zwischen Genotyp und Phänotyp nur selten möglich. Es empfiehlt sich daher, eine klinische Klassifikation vor und nach der genetischen Abklärung vorzunehmen. Anzumerken ist noch, dass somatische Mosaik [14] die Komplexität der Interpretation der genetischen Befunde weiter erhöhen (als exemplarische Beispiele seien hier die PCDH-19-Mutationen genannt [15]). Darüber hinaus kann eine Mutation abhängig vom klinischen Kontext

asymptomatisch oder krankheitsauslösend sein (zum Beispiel Mutationen im HCN1-Gen, siehe hierzu [16]).

Prognose

Es gibt insgesamt nur wenige Daten zur Prognose bei frühen infantilen epileptischen Enzephalopathien. Die Prognose wird ganz entscheidend durch die Grunderkrankung bestimmt. Bei behandelbaren Ursachen wie zum Beispiel einer Vitamin B6-abhängigen Epilep-

sie ist die Prognose insgesamt günstig, bei den übrigen nur schwer einzuschätzen. Systematisch wurde die Prognose bei Neugeborenen mit Anfällen durch Painter et al. [17] an einer Kohorte von 59 Kindern untersucht. In die Studie wurden alle Neugeborenen mit Anfällen eingeschlossen. Die Kinder mit epileptischen Enzephalopathien waren die am stärksten betroffenen Kindern in der Studie. In der Studie zeigte sich keine Korrelation zwischen Therapieansprechen und Outcome. Es zeigte sich jedoch eine Korrelation zwischen der Schwere der Anfälle initial und der neurokognitiven Entwicklung im Verlauf. Darüber hinaus war ein auffälliges Schädel-MR mit einer schlechteren Prognose einhergehend.

Auf Grund der Schwere der Erkrankung sollte man frühzeitig mit den Eltern und Angehörigen über die Prognose sprechen. Unserer Erfahrung nach empfiehlt sich ein sukzessives Besprechen der erhobenen Befunde und der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen. Ein frühzeitiges Aufklären der Eltern, dass die Suche nach geeigneten antikonvulsiven Medikamenten mehrere Versuche benötigen wird, erhöht die Therapietreue.

Diskussion

Frühe infantile epileptische Enzephalopathien stellen eine Herausforderung für den Neuropädiater und Neonatologen dar. Nach initialer Beurteilung ist das Erkennen von seltenen, aber behandelbaren Ursachen dringlich, um frühzeitig eine kausale Therapie beginnen zu können. Für die überwiegende Mehrzahl der Patienten ohne kausal therapierbare Ursache sollte eine Anfallsreduktion angestrebt werden. Eine mehrdimensionale Klassifikation ist dabei hilfreich.

Insgesamt ist festzuhalten, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur wenig über dieses schwerwiegende Krankheitsbild bekannt ist. Weitere systematische Untersuchungen sind dringend notwendig, jedoch auf Grund der kleinen Fallzahlen und der unterschiedlichen Ätiologie schwierig. Es ist zu erwarten, dass die verbesserte MR-Bildgebung [18] mit nicht invasiver feingeweblicher Untersuchung des Kortex weitere Aufschlüsse über die Mechanismen geben wird. Trotz einer deutlichen Erweiterung des medikamentösen Repertoires hat sich die Therapie in den letzten Jahren nicht wesentlich gewandelt. Ein Grund ist auch hier die hohe Diversität der auslösenden Ursachen, die eine individuelle, patientenspezifische Therapie notwendig machen.

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, Oka E, Yamatogi Y et al. Non-convulsive status epilepticus in childhood. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1979; 33: 345-351

3. 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: 361e6
4. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 2008; 40: 782e8
5. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 71: 15-25
6. Aicardi J, Goutières F. Encéphalopathie myoclonique néonatale. *Rev. Electroencephalograph Neurophysiol Clin* 1978; 8: 99-101
7. Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 5): 49-51
8. Hakamada S, Watanabe K, Hara K, Miyazaki S. The evolution of visual and auditory evoked potentials in infants with perinatal disorder. *Brain Dev* 1981; 3: 339-344
9. Yu JY, Pearl PL. Metabolic causes of epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res Treat* 2013; 124934 May 22, E pub
10. Mastrangelo M. Novel genes of early-onset epileptic encephalopathies: From genotype to phenotypes. *Pediatr Neurol* 2015; 53: 119-129
11. McTague A, Cross JH. Treatment of epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2013; 27: 175-184
12. Hwang SK, Kwon S. Early-onset epileptic encephalopathies and the diagnostic approach to underlying causes. *Korean J Pediatr* 2015; 58: 407-414
13. Nice guideline CG137: Epilepsies: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
14. Lindhout D. Somatic mosaicism as a basic epileptogenic mechanism? *Brain* 2008; 131: 900-901
15. Depienne C, Gourfinkel-An I, Baulac S et al. (eds): Genes in infantile epileptic encephalopathies. Source Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda MD: National Center for Biotechnology Information (US), 2012
16. Nava C, Dalle C, Rastetter A et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature Genet* 2014; 46: 640-645
17. Painter MJ, Sun Q, Scher MS et al. Neonates with seizures: what predicts development? *J Child Neurol* 2012; 27: 1022-1026
18. Colon-Perez LM, King M, Parekh M et al. High-field magnetic resonance imaging of the human temporal lobe. *Neuroimage Clin* 2015; 9: 58-68

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Oliver Maier

Leiter

Zentrum für Kinderneurologie,
Entwicklung und Rehabilitation
(KER-Zentrum)

Ostschweizer Kinderspital

Claudiusstrasse 6

CH 9006 St. Gallen

Tel. 0041 71 243 73 32

Fax 0041 71 243 73 67

oliver.maier@kispisg.ch