

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8008 Zürich

Redaktionskommission

Reinhard E. Ganz | Zürich
Martinus Hauf | Tschugg
Christian M. Korff | Genève
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Oliver Maier | St. Gallen
Jan Novy | Lausanne
Fabienne Picard | Genève
Stephan Rüegg | Basel
Serge Vulliémoz | Genève
Fred Zubler | Bern

Beirat

Alexandre Datta | Basel
Thomas Grunwald | Zürich
Christian W. Hess | Bern
Anna Marie Hew-Winzeler | Zürich
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Malin Maeder | Lavigny
Klaus Meyer | Tschugg
Pamela Agazzi | Lugano
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Kaspar Schindler | Bern
Markus Schmutz | Basel
Margitta Seeck | Genève
Urs Sennhauser | Hettlingen
Franco Vassella | Bremgarten
Elmar Zwahlen | Tschugg

Inhalt

Editorial	75 - 77
Neonatales EEG – Interpretation und Besonderheiten <i>Alexandre N. Datta</i>	78 - 85
Neonatale Anfälle und ihre Behandlung <i>Gabriele Wohlrab und Annette Hackenberg</i>	86 - 94
Frühe infantile epileptische Enzephalopathien <i>Philip Broser und Oliver Maier</i>	95 - 101
Vitamin B6-abhängige Epilepsien – ein Update <i>Barbara Plecko und Lucia Abela</i>	102 - 109
BNS-Epilepsie und West-Syndrom <i>Bernhard Schmitt</i>	110 - 116
Nicht-epileptische paroxysmale Ereignisse im ersten Lebensjahr <i>Anna Tina Kruker und Thomas Schmitt-Mechelke</i>	117 - 122
Epilepsiechirurgie im ersten Lebensjahr <i>Georgia Ramantani</i>	123 - 129
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	130 - 142
Kongresskalender	143 - 146



Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage (www.epi.ch) veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (inkl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an: Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Epilepsie-Liga, Seefeldstr. 84, 8008 Zürich. Tel. 043 477 01 39, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.

Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

- 1. Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich.
- 2. Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
- 3. Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:
 - DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite).
 - Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern.
 - Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung.
- 4. Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. inkl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch, Résumé in Französisch und Summary in Englisch sowie je drei bis fünf Schlüsselwörter, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:
 - Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren, die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren arbeiten, sowie die vollständige Adresse des federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.

- **Zusammenfassung, Résumé und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit):** Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (je maximal 250 Wörter).
- **Text:** Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (inkl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- **Literaturverzeichnis:** Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr. Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- **Tabellen:** Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- **Abbildungslegenden:** Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- **Abbildungen:** Abbildungen: Zeichnungen (als Vektorgrafik) oder Fotografien (mit einer Auflösung von 300 dpi).
- **Zitierweise:** Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batiha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. *Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Buchkapitel: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al.: Academic Press, 1999: 93-102

Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer CD (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).



Dr. med. Gabriele Wohlrab und
Dr. med. Oliver Maier

Die aktuelle Ausgabe beschäftigt sich mit Epilepsien im ersten Lebensjahr.

Das Spektrum dieser Epilepsien im ersten Lebensjahr ist sehr vielfältig und geht über den „üblichen“ epileptologischen Alltag hinaus. Die Diagnostik und Behandlung erfolgt in der Regel in Zentren mit neuropädiatrischer Expertise. Aber auch für Neurologen ist es wichtig, Grundlagen dieser Epilepsien zu kennen und zu verstehen, da auch sie mit frühkindlichen Epilepsien konfrontiert werden können, und diese Epilepsien häufig auch bis ins Erwachsenenalter eine hohe Relevanz haben. Die in dieser Ausgabe zusammengestellten Artikel beschäftigen sich sowohl mit Grundlagen der epileptologischen Diagnostik, sie stellen aber auch Therapiekonzepte verschiedener im ersten Lebensjahr häufig auftretender infantiler Epilepsiesyndrome dar.

Alexandre Datta aus Basel beschreibt die Besonderheiten des neonatalen EEGs, mit Fokus auf die technischen Aspekte der Ableitung des EEGs bei Neugeborenen und der Interpretation des normalen neonatalen EEGs.

Gabriele Wohlrab und Annette Hackenberg aus Zürich berichten über die Behandlung der neonatalen Anfälle und stellen ausgehend von der aktuellen Studienlage das Therapiekonzept des Kinderspitals Zürich zur Behandlung neonataler Anfälle vor.

Philip Broser und Oliver Maier aus St. Gallen geben einen Überblick über frühe infantile epileptische Enzephalopathien und machen einen Vorschlag für eine multidimensionale Klassifikation der frühen infantilen epileptischen Enzephalopathien.

Barbara Plecko und Lucia Abela aus Zürich geben ein „update“ zu Vitamin B 6-abhängigen Epilepsien, einer wichtigen Gruppe von behandelbaren epileptischen Enzephalopathien.

Bernhard Schmitt aus Zürich war massgeblich beteiligt an der Erstellung der neuen AWMF Guidelines für die Be-

handlung des West-Syndroms und gibt in seinem Artikel eine Zusammenfassung der wichtigsten Prinzipien in der Behandlung des West-Syndroms.

Anna Tina Kruker und Thomas Schmitt-Mechelke aus Luzern berichten über nicht-epileptische paroxysmale Ereignisse im ersten Lebensjahr.

Auch epilepsiechirurgische Aspekte spielen bereits in dieser Altersgruppe eine bedeutende Rolle. Dies wird von Georgia Ramantani aus Zürich in ihrem Artikel zusammenfasst.

Wir wünschen Ihnen viel Freude bei der Lektüre dieser Ausgabe und hoffen, dass die Artikel dazu beitragen werden, das Verständnis der Epilepsien im ersten Lebensjahr zu erhöhen.



Gabriele Wohlrab



Oliver Maier



Dr méd. Gabriele Wohlrab et
Dr méd. Oliver Maier

Le numéro actuel est consacré aux formes d'épilepsie survenant durant la première année de vie.

Le spectre de ces épilepsies est très varié et dépasse souvent le cadre quotidien « habituel » de l'épileptologie. Le diagnostic et le traitement ont lieu généralement dans des centres disposant d'une expertise neuropédiatrique. Néanmoins, il est également important pour les neurologues de connaître et comprendre les principes de ces épilepsies, car ils peuvent être eux aussi confrontés aux épilepsies de la jeune enfance et parce que ces épilepsies présentent souvent une haute importance jusqu'à l'âge adulte. Les articles proposés dans ce numéro s'intéressent aussi bien aux fondements du diagnostic épileptologique qu'aux concepts thérapeutiques de différents syndromes épileptiques infantiles survenant souvent dans la première année de vie.

Alexandre Datta, de Bâle, décrit les particularités de l'EEG néonatal en se concentrant sur les aspects techniques de la dérivation électroencéphalographique chez les nouveau-nés et de l'interprétation de l'EEG néonatal normal.

Gabriele Wohlrab et Annette Hackenberg, de Zurich, s'intéressent au traitement des crises néonatales et présentent, sur la base des études actuelles, le concept thérapeutique de l'hôpital pour enfants de Zurich dans le traitement des crises néonatales.

Philip Broser et Oliver Maier, de Saint-Gall, donnent un aperçu des encéphalopathies épileptiques infantiles précoces et proposent une classification multidimensionnelle pour les encéphalopathies épileptiques infantiles précoces.

Barbara Plecko et Lucia Abela, de Zurich, font part des dernières avancées concernant les formes d'épilepsie dépendantes de la vitamine B6, lesquelles consti-

tuent un groupe important d'encéphalopathies épileptiques pouvant être traitées.

Bernhard Schmitt, de Zurich, a largement contribué à l'élaboration des nouvelles directives de l'AWMF pour le traitement du syndrome de West, dont il résume les principes fondamentaux dans son article.

Anna Tina Kruker et Thomas Schmitt-Mechelke, de Lucerne, s'intéressent quant à eux aux événements paroxystiques non épileptiques survenant dans la première année de vie.

Dans ce groupe d'âge, la chirurgie épileptique joue également un rôle important, comme Georgia Raman-tani, de Zurich, le résume dans son article.

Nous espérons que ces articles contribueront à une meilleure compréhension des épilepsies survenant dans la première année de vie.

Bonne lecture.

Gabriele Wohlrab

Oliver Maier



Dr. med. Gabriele Wohlrab and
Dr. med. Oliver Maier

The current issue deals with epilepsies in the first year of life.

The spectrum of these epilepsies in the first year of life is highly diverse and extends beyond the “usual” epileptological daily routine. As a rule investigations and treatment are carried out in centres with neuro-paediatric expertise. However, it is also important for neurologists to know and understand the basics of these epilepsies because they can also be confronted with early infantile epilepsies, and these epilepsies often also have high relevance as far as into adulthood. The articles compiled in this issue deal with both the basics of epileptological investigations, although they also present therapeutic concepts of different infantile epilepsy syndromes that frequently occur in the first year of life.

Alexandre Datta from Basel describes the specific features of the neonatal EEG, focussing on the technical aspects of the recording of the EEG with neonates and the interpretation of the normal neonatal EEG.

Gabriele Wohlrab and Annette Hackenberg from Zurich report on the treatment of neonatal seizures and, starting from the current study situation, present the therapeutic concept of Zurich Children’s Hospital for the treatment of neonatal seizures.

Philip Broser and Oliver Maier from St. Gallen provide an overview of early infantile epileptic encephalopathies and put forward a proposal for a multidimensional classification of early infantile epileptic encephalopathies.

Barbara Plecko and Lucia Abela from Zurich provide an update on vitamin B 6-dependent epilepsies, an important group of treatable epileptic encephalopathies.

Bernhard Schmitt from Zurich played a crucial role in the drawing up of the new AWMF Guidelines for the

treatment of West syndrome and in his article provides a summary of the most important principles in the treatment of West syndrome.

Anna Tina Kruker and Thomas Schmitt-Mechelke from Lucerne report on non-epileptic paroxysmal events in the first year of life.

In addition, aspects of epilepsy surgery already play an important role in this age group. This is summarised by Georgia Ramantani from Zurich in her article.

We wish you a very enjoyable read of this issue and hope that the articles will help to increase understanding of epilepsies in the first year of life.

Gabriele Wohlrab

Oliver Maier

Alexandre N. Datta

Universitätskinderhospital beider Basel (UKBB), Basel

Zusammenfassung

Die Durchführung des EEGs beim früh- oder termingeborenen Kind ist aufwändig und braucht viel Geschick und Feingefühl. Das neonatale EEG ermöglicht nebst der Aufzeichnung epileptischer Anfälle und epilepsietypischer Potenziale auch eine Beurteilung des kortikalen Reifeszustands des Kindes und ist für prognostische Aussagen ein wichtiger Baustein. Um Auffälligkeiten richtig erkennen zu können, sind Kenntnisse über die wichtigsten reife- und altersabhängigen Merkmale und typischen Graphoelemente unumgänglich. Dieser Artikel gibt dazu eine Übersicht mit vielen EEG-Beispielen.

Epileptologie 2016; 33: 78 – 85

Schlüsselwörter: EEG beim Früh- und termingeborenen Kind, Reifemerkmale, physiologische Wellenformationen und Graphoelemente, prognostische Aussagen

L'EEG néonatal – vue d'ensemble et particularités

L'application pratique d'un EEG chez l'enfant prématuré ou à terme nécessite du temps et de la délicatesse. Outre l'enregistrement de crises épileptiques et de décharges épileptiques, l'EEG néonatal permet d'apprécier l'état de maturation cortical chez l'enfant ; il est également un élément important pour établir le pronostic. Afin de reconnaître des pathologies à l'EEG néonatal, la maîtrise des principaux signes caractéristiques dépendant de l'âge et de la maturation ainsi que des grapho-éléments typiques est essentielle. Cet article offre une vue d'ensemble à ce sujet avec de nombreux exemples d'EEG.

Mots clés : EEG chez l'enfant prématuré ou à terme, caractéristiques dépendant de la maturation, grapho-éléments, pronostic

Neonatal EEG – Overview and Specifications

The practical application of an EEG in preterm and term infants needs time and patience. Apart from registering epileptic seizures and epileptic potentials,

neonatal EEG allows for the assessment of the cortical maturational state; it also plays an important role as one key element for prognostic statements. In order to accurately identify pathological features good knowledge about the most important age- and maturation-dependent traits, as well as the typical graphoelements, is essential. This article provides an overview and includes many video examples.

Key words: EEG in preterm and term infants, maturation-dependent traits, grapho-elements, prognosis

Einleitung

Das EEG dient als Untersuchungsmethode zur Exploration kortikaler und subkortikaler Funktionen. Als Methode ist das EEG (je nach Umständen) relativ einfach durchzuführen, ohne dass dabei dem Kind Schmerzen zugeführt werden. Es erfordert in den allermeisten Fällen keine Sedierung, ist nicht gesundheitsschädigend und kann unverzüglich interpretiert werden, und es können notwendige weitere diagnostische und therapeutische Schlüsse daraus gezogen werden.

Indikation des neonatalen EEGs

Das neonatale EEG hat nebst der Aufzeichnung epileptischer Anfälle und epilepsietypischer Potenziale noch weitere wichtige Funktionen: Über das EEG können Informationen über die kortikale Reifung des Kindes erhalten werden, prognostische Aussagen gemacht (zum Beispiel bei der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie) und klinische und subklinische Anfälle dokumentiert werden. Nicht selten kommt es im Früh- und Neugeborenenalter zu einem elektroklinisch-elektrographischen „Uncoupling“: Dabei lassen sich elektrographische Auffälligkeiten nicht immer mit einer klinischen Veränderung und eine klinische, anfallsverdächtige Manifestation nicht mit einer EEG-Veränderung assoziieren.

Technische Aspekte der Durchführung eines neonatalen EEGs

Für das neonatale EEG braucht es mehr Zeit als für ein EEG in jeder anderen Altersstufe, denn nicht nur das Anlegen der EEG-Elektroden braucht viel Geschick und Einfühlungsvermögen. Es ist auch aufwändiger, da die Umstände erschwerend sind (wie zum Beispiel der Inkubator bei Frühgeborenen). Viele Artefakt-induzierende Geräte können die Ableitung stören (Beatmungsgeräte und Monitoren), aber auch die Aufzeichnung einer Standard-Ableitung in diesem Alter dauert länger: So wird ein Minimum von 60 Minuten Ableitungszeit zur guten Interpretation empfohlen. Dies erlaubt es, im Frühgeborenen- und Neugeborenenalter meist nebst einem kurzen Wach-, auch einen Zustand des aktiven und eventuell ruhigen Schlafes zu erfassen, was wiederum nicht nur für diagnostische und therapeutische, aber auch für prognostische Aussagen von Relevanz ist.

Die Ableitung erfolgt aus Praktikabilitätsgründen im Vergleich zum klassischen 10 - 20 Elektrodensystem etwas vereinfacht: Verschiedene Varianten werden dabei eingesetzt: Im deutschsprachigen Raum wird oft ein modifizierter Elektrodensatz nach Dumermuth angewendet: Fp1, Fp2, O1, O2 und Cz entsprechen dem 10 - 20 Elektrodensystem; die anderen Elektroden werden nach Dreiteilung der Distanzen befestigt (**Abbildung 1b**) [1]. Die französische Schule leitet mit F1, F2, C3, C4, T5, T6, O1 und O2 ab und ergänzt dazu oft noch Cz und Pz [2]. Die Amerikanische Gesellschaft für klinische Neurophysiologie empfiehlt bei Neugeborenen F1, F2, T3, T4, C3, C4, Cz, O1 und O2 (**Abbildung 1a**) [3]. EMG-Elektroden im Bereich beider Deltoiden, eine EKG-Elektrode, zwei Referenzen und eine Erdung sind immer notwendig; je nach Indikation wird die Ableitung noch ergänzt durch EOG-Elektroden, einen Atemgürtel und einen Flow und eine Sättigung, wenn es darum geht, im Rahmen einer Poly(somno)graphie auch die Atmung gebührend darzustellen. Möglich ist zudem auch der Einsatz eines Aktimeters, um die Bewegungen zu quantifizieren.

Vor Ableitung eines EEGs ist es wichtig, Informationen zum Kind zu erhalten, die es erlauben, das EEG auch korrekt zu interpretieren: Anamnestische Angaben zur Schwangerschaft, Geburt, Körpermasse, zum Gestationsalter des Kindes und zu Medikamenten sind unumgänglich.

Die EEG-Technikerinnen und -techniker, bei uns Fachpersonen für neurophysiologische Diagnostik genannt, achten darauf, dass die Ableitung mit der notwendigen Ruhe stattfindet, dass alle beobachteten Ereignisse dokumentiert und von Störfaktoren beeinflusste Elektroden korrigiert werden.

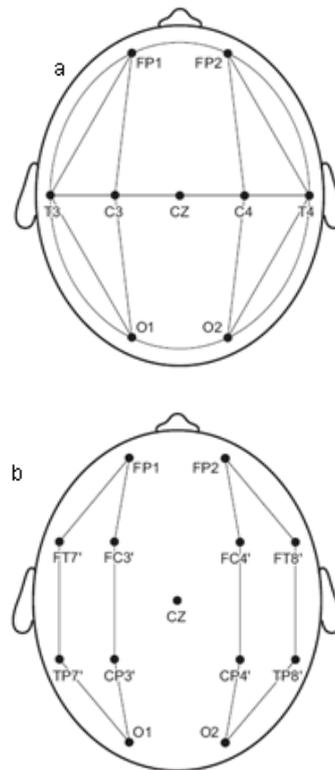


Abbildung 1:
a. Empfehlung der Elektrodenmontage nach der ACNS.
b. Modifikation nach Dumermuth [4]

Normalbefunde

Wichtige Veränderungen über die ersten Wochen sind für das EEG des Früh- und Termingeborenen charakteristisch und auf die rasche Gehirnentwicklung in diesem Alter zurückzuführen. Je jünger und fröhgeborener das Kind ist, umso rascher sind diese Veränderungen zu beobachten. Solche Veränderungen sind alle 2 Wochen beim Frühgeborenen und Termingeborenen nachweisbar und erlauben ein recht genaues Festlegen des Reifealters, welches je nachdem nicht ganz mit dem chronologischen Alter des Kindes übereinstimmt, was wiederum wichtig ist für prognostische Aussagen [5, 6].

Das EEG wird im Früh- und Neugeborenenalter nach der Kontinuität, der Synchronie, den Schlafcharakteristika und deren -rhythmus, den altersspezifischen Wellenformationen und der Reagibilität beurteilt [4]:

a. Zur Kontinuität:

Als kontinuierlich bezeichnet man eine Aktivität von mindestens 1 Minute mit einer Amplitude von über 25 mikroV. Typisch für das Frühgeborenenalter ist aber das diskontinuierliche *Tracé* („*tracé discontinu*“) (**Abbildung 2**), welches bereits ab der 22. - 23. Schwangerschafts-

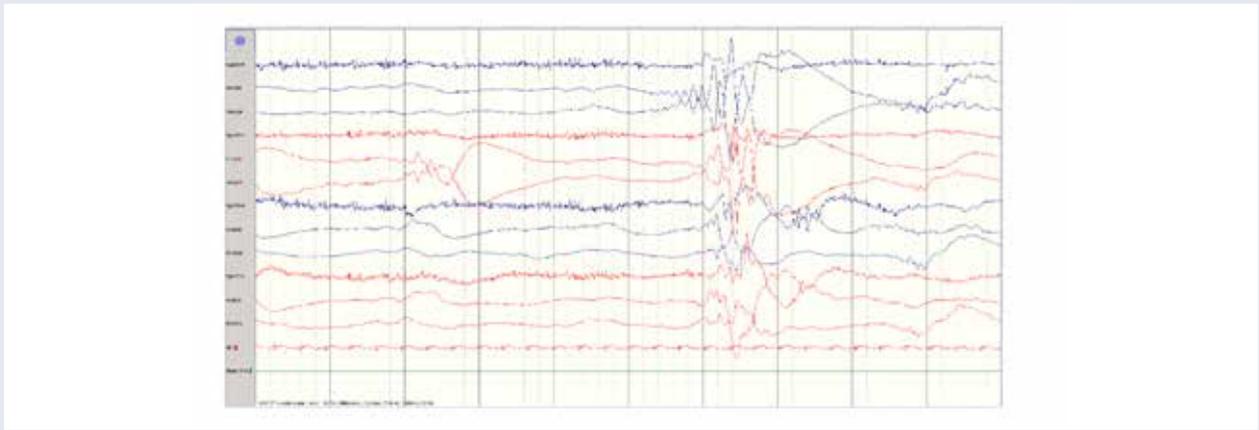


Abbildung 2: Mädchen 27. SSW, „tracé discontinu“ mit paradoxer Hypersynchronie

woche (SSW) in Erscheinung tritt: Dabei wird (gesteigerte) Aktivität immer wieder von unterschiedlich langen Phasen verminderter oder fast fehlender Aktivität abgelöst (< 25 mikroV). Dabei ist bei einer normalen Entwicklung des Frühgeborenen diese Zeitspanne zwischen den Phasen (gesteigerter) Aktivität (den sogenannten „bursts“ von > 50 mikroV), dem sogenannten Interburst-Intervall (IBI), für ein jeweiliges Gestationsalter charakteristisch. So ist ein IBI im Alter von 24 - 26 Wochen zwischen 10 und maximal 60 s noch physiologisch, zwischen 27 und 29 Wochen ein IBI von 10 - 40 s, im Alter von 30 - 32 Wochen ein IBI von 5 - 20 s und im Alter von 33 - 34 Wochen ein IBI von 5 - 15 s normal (siehe **Tabelle 1**) [6]. Ab 35 Wochen wird das Tracé kontinuierlicher und es wird zunehmend ein „tracé alternant“ im ruhigen Schlaf beobachtet: Dies bedeutet, dass die Phasen (normaler bis gesteigerter) Aktivität mit hypovoltierten Phasen verminderter Aktivität harmonisch alternieren, wobei die beiden Phasen etwa gleich lange dauern (3 bis maximal 8 s) und die hypovoltierten Phasen eine Amplitude von über 25 mikroV zeigen [4 - 6].

b. Zur Synchronie:

Dabei handelt es sich um die zeitliche interhemisphärische Übereinstimmung der Bursts: Vor der 30. Woche zeigen die Frühgeborenen eine paradoxe Hypersynchronie (**Abbildung 2**): die Bursts sind synchron zwischen der linken und der rechten Hemisphäre. Ab der 30. Woche und dem Termin ist eine Asynchronie zwischen beiden Hemisphären öfters zu sehen, tendenziell aber mit zunehmendem Alter in abnehmender Häufigkeit; so sind zwischen der 31. und 32. Woche 70 %, zwischen der 33. und 34. 80 % und nach der 37. Woche praktisch alles synchronisiert [7].

c. Zum Schlaf:

Der Schlaf besteht im Früh- und Neugeborenenalter aus dem aktiven Schlaf („active sleep“, „sommeil agité“), dem Vorgänger des späteren REM-Schlafs, dem ruhigen Schlaf („quiet sleep“, „sommeil calme“), dem Vorgänger des Non-REM-Schlafs (leichter und tiefer Schlaf), dem „intermediate sleep“ und dem Wachzustand. Der aktive Schlaf (**Abbildung 3**) lässt sich dabei von der Amplitude unterteilen in einen „mixed intermediate“ (MI) und einen mit einer „low voltage (LV) active sleep“. Der ruhige Schlaf wiederum hat auch zwei Formen: Den „high voltage slow wave“ (HVSWS)-Schlaf (**Abbildung 4**) und das „tracé alternant“ (TA) (**Abbildung 5**). Dies sind allerdings typische Elemente am Termin, nicht aber im Frühgeborenenalter. Der Wachzustand lässt sich unterteilen in einen ruhigen Wachzustand („veille calme“) und einen aktiven Wachzustand („veille agitée“) (**Abbildung 6**). Der Ablauf dieser Stadien vom Wachzustand in den aktiven Schlaf und anschließend in den ruhigen Schlaf lässt sich erst ab der 30. SSW im Standard-EEG erkennen; klinisch sind aber diese Stadien anhand der Regelmässigkeit der Atmung, der Augenbewegungen und der körperlichen Aktivität früher zu erkennen.

Der Schlaf des Frühgeborenen folgt einem ultradianen Rhythmus, der vor allem durch die innere Uhr bestimmt wird und sich wenig durch äussere Zeitgeber beeinflussen lässt [8]. Dieser wird ab der 25. SSW beobachtet und nähert sich gegen Termin dem zirkadianen Rhythmus, um diesen dann im Alter von 2 Monaten komplett zu übernehmen, wobei aber mehrere Tages-schlafphasen beibehalten werden [9 - 11].

Schläft das frühgeborene und termingeborene Kind immer über den aktiven Schlaf ein und geht erst dann in das Stadium des ruhigen Schlafes über, wechselt diese Abfolge nach dem Alter von korrigiert 3 Monaten und passt sich dem späteren Zyklus aus Wachzustand, Non-REM-Schlafstadien N1, N2 und N3 und dem REM-Schlafstadium an.



Abbildung 3: Termingeborener Knabe, aktiver Schlaf, MI

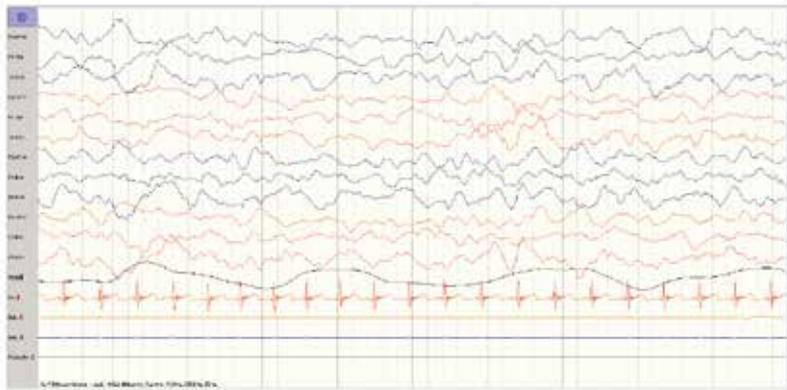


Abbildung 4: Termingeborener Knabe, ruhiger Schlaf (Non-REM-Schlaf), HVS

Table 1 Normal maturation in neonates

CCA	Background activity	Synchrony	Characteristic transients	Wake/sleep cycle	Reactivity
24–26	D with IBI 10–60 s	+++	STOPS	–	–
27–29	D with IBI 10–40 s polymorphic 0.3–14 Hz hypersynchronous	–	PTT, most prominent at 29 weeks; diffuse $\alpha\delta$; occipital slow activity	–	–
30–32	D with IBI 5–20 s; occipital α and mix of α , σ and θ in centro-temporal regions; AS: C starts to appear	+/-	Abundance of occipital delta activity; central $\alpha\delta$; PTT; FST may be seen	+/- poorly differentiated	–
33–34	Aw: predominantly C; QS: D with IBI 5–15 s; AS: TC	+ (- in QS)	$\alpha\delta$ over rolandic and occipital areas; temporal α bursts may be seen; BFD and FST start to appear	AS, QS, AS predominates	+/-
35–37	Aw: C low-voltage mixed activity; QS: D, but TA starts to appear; AS: C max. in occipital regions	+++ (+/- in QS)	FST; BFD may be present; $\alpha\delta$ less frequent	Aw, QS and AS	+
38–44	Aw: C low-voltage mixed activity; QS: TA (disappears by 46 weeks); AS: C low voltage irregular activity	+++	FST and BFD dominant; sharp transients in temporal areas; $\alpha\delta$ rarely seen	Fully developed sleep cycles	+

CCA: corrected conceptual age, D: discontinuous activity, C: continuous activity, TA: tracé alternant, IBI: interburst intervals, AS: active sleep, QS: quiet sleep, Aw: awake, STOPS: sharp theta on the occipitals of prematurity, PTT: premature temporal theta (4–6 Hz sharp activity bilateral in temporal areas), $\alpha\delta$: delta brush activity (delta with superimposed fast activity of 10–20 Hz), BFD: bifrontal delta or anterior slow dysrhythmia (1–3 Hz, 50–100 mV), FST: frontal sharp transients or encoche frontale: bilateral, synchronous.

Tabelle 1: Normale Maturation beim Früh- und Termingeborenen aus Pitt M und Pressler R, 2005 [6]

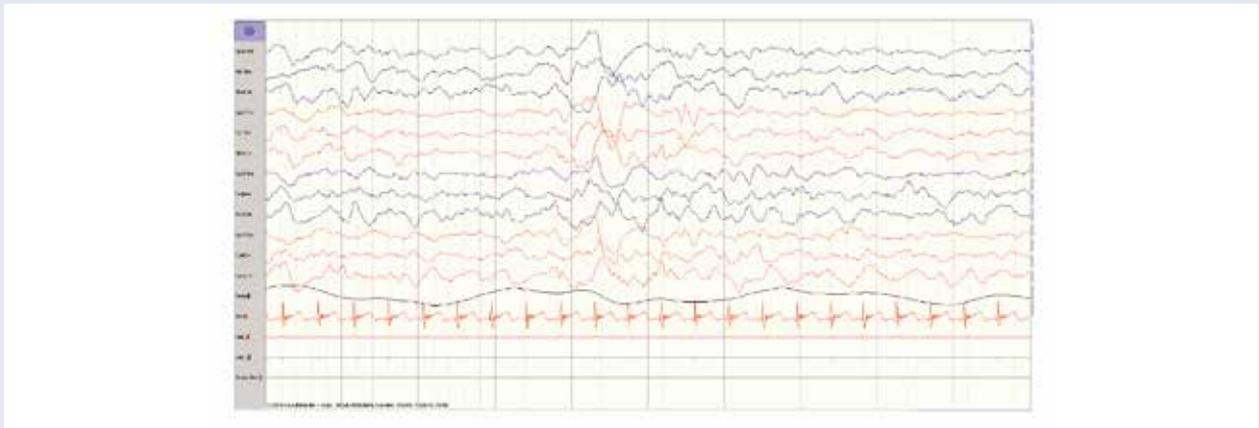


Abbildung 5: Termingeborener Knabe, ruhiger Schlaf (Non-REM-Schlaf), „tracé alternant“

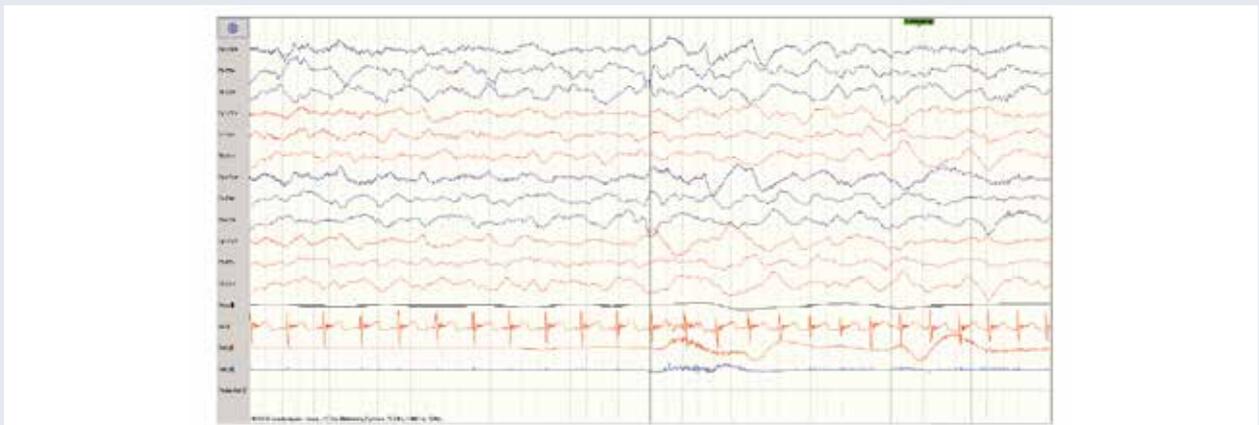


Abbildung 6: Termingeborener Knabe, Wachzustand

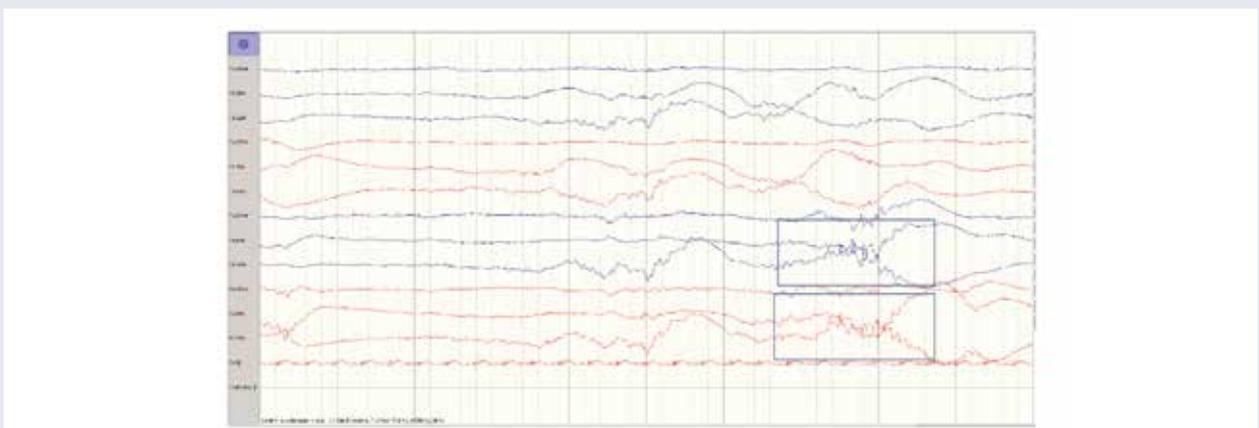


Abbildung 7: Mädchen, 27. SSW, bilaterale „sharp theta on the occipitals of prematurity (STOPS)“

Das termingeborene Kind verbringt über 50 % seines Schlafs im aktiven Schlaf, anders als später als REM-Schlaf beim älteren Kind, bei dem der aktive Schlaf mit zunehmendem Alter kontinuierlich abnimmt und beim Jugendlichen und schlussendlich Erwachsenen einen Anteil von ca. 20 % erreicht.

d. Zu den charakteristischen Wellenformationen:

Die Frequenz- und Amplitudenverteilung der Wellen und spezielle Graphoelemente sind im Frühgeborenenalter für die jeweiligen Gestationsalter charakteristisch [4 - 6].

Im Alter von 24 - 26 Wochen sind die „*sharp theta on the occipitals of prematurity (STOPS)*“ zu erkennen (Abbildung 7). Diese werden dann ab der 27. Woche immer mehr durch die etwas höher voltierten, etwas

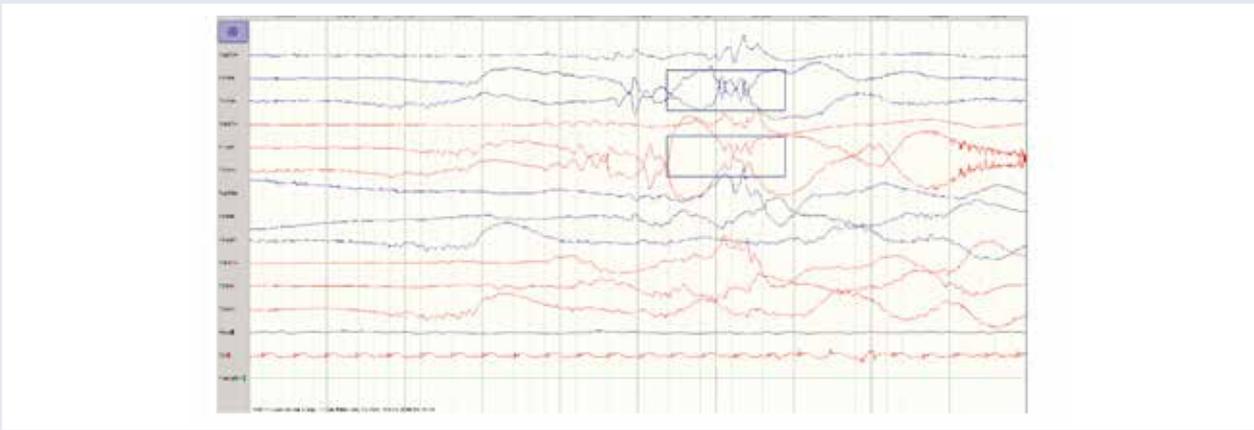


Abbildung 8: Mädchen, 27. SSW, „premature temporal theta“

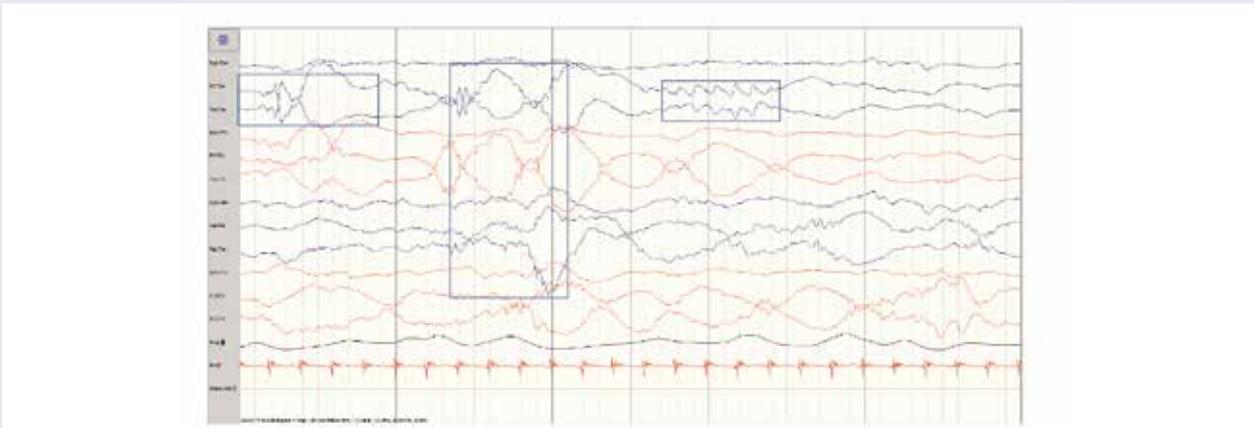


Abbildung 9: Knabe, 32. SSW, temporaler Spike rechts, temporo-okzipitale „Delta brushes, premature temporale theta“ rechts (Sägezahnwellen)

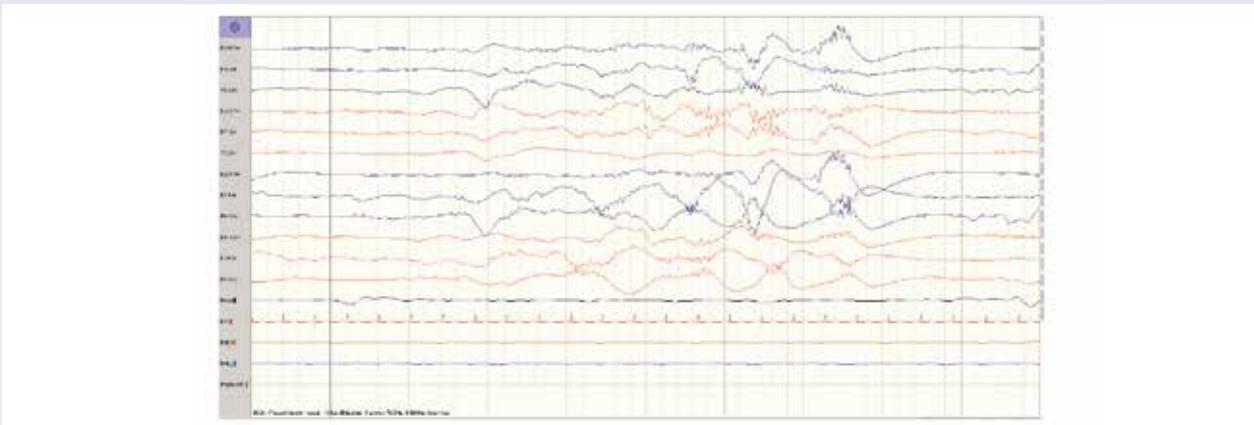


Abbildung 10: Knabe, 35. SSW, „Delta brushes“

langsameren „*premature temporal theta*“ (PTT, *Temporale Sägezahnwellen*) (Abbildungen 8 und 9) Wellen abgelöst, die sich der Hirnentwicklung entsprechend von kaudal nach rostral verlagern und in diesem Alter ihr Maximum über temporal zeigen.

Die Deltaaktivität nimmt zwischen 27 und 29 Wochen okzipital zu und ist in vollem Ausmasse ab der 30. Woche in dieser Lokalisation zu sehen. Die PTT-Wellen

sind noch vorhanden, erste Schaf- und Wachstadien werden nun auch im EEG sichtbar.

„*Delta Brushes (Ripples of prematurity)*“ (Abbildung 10), mit schnellen Wellen überlagerte Deltawellen, treten erstmals mit 25 Wochen auf, sind dann eher zentral lokalisiert, zeigen aber ihr Maximum zwischen 32 und 34 Wochen in den temporalen und okzipitalen Regionen des Gehirns und verschwinden dann in der 38. Wo-

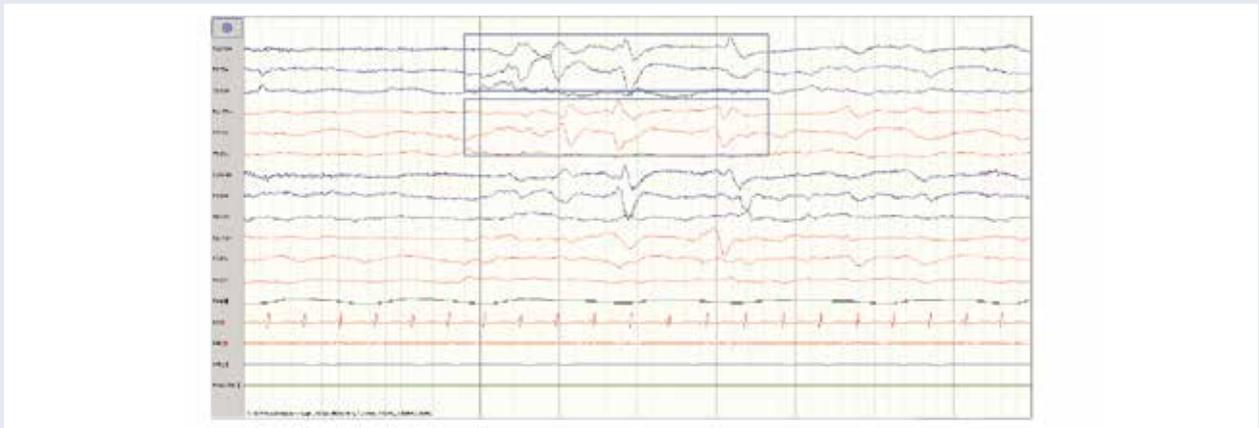


Abbildung 11: Mädchen, 37. SSW, frontale steile Transienten („encoches frontales“) in Kombination mit frontalen langsamen Dysrhythmien



Abbildung 12: Mädchen, 39. SSW, frontale langsame Dysrhythmien

che wieder. Sie sind vor der 35. Woche eher im aktiven und danach vor allem im ruhigen Schlaf zu sehen.

Ab der 33. Woche nehmen die PTT-Wellen langsam ab und werden dann erstmals als frontale steile Transienten („frontal sharp transients, encoches frontales“) (**Abbildung 11**) sichtbar. Die „Delta Brushes“ treten über zentro-temporal bis okzipital in Erscheinung. Erstmals auch *frontale langsame Dysrhythmien* („*dysrythmie lente antérieure*“) (**Abbildungen 11 und 12**), die wie frontale steile Transienten zwischen 35 und 37 Wochen noch zunehmen, währenddessen „Delta Brushes“ deutlich abnehmen.

Am Termin sind als physiologische Graphoelemente im Wachzustand im aktiven, aber vor allem im ruhigen Schlaf frontale steile Transienten zu erkennen. Frontale langsame Dysrhythmien treten vor allem im aktiven Schlaf auf, nicht selten in Kombination mit *frontalen steilen Transienten*. *Zentrale steile Thetawellen* („*théta central aigu*“) und *temporale positive Spitzen* („*pointes positives temporales*“) können über den zentro-temporalen Regionen intermittierend nachweisbar sein. Frontale steile Transienten verschwinden mit 44 bis

maximal 48 Wochen. Ab 48 Wochen treten dann erste Schlafspindeln auf.

Prognostischer Wert des EEGs

Das EEG spielt im Früh- und Neugeborenenalter auch für prognostische Aspekte eine sehr hilfreiche Rolle. Dabei muss zwischen vorübergehenden und dauerhaften Störungen des Gehirns unterschieden werden, was voraussetzt, dass das EEG meist im Verlauf wiederholt werden muss, um prognostisch wirklich eine Aussage machen zu können.

Akute Veränderungen sind hinweisend auf kürzlich zurückliegende Störungen oder Schädigungen des Gehirns und äussern sich durch eine Auffälligkeit im Bereiche der Kontinuität (tendenziell diskontinuierlicher), der Frequenz (tendenziell langsamer) und der Amplitude (tendenziell niedervoltierter).

Chronische Veränderungen sind mit länger zurückliegenden Störungen und Schädigungen in Verbindung zu bringen. Sie äussern sich durch eine Reifungsstörung

(tendenziell unreifer), einer gestörten Organisation (mit pathologischen Wellenformationen und fehlenden physiologischen Elementen) [4].

Dabei ist bei einer akuten Veränderung (zum Beispiel nach intraparenchymatöser Blutung, Infarkt und hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie) eine altersgerechte Grundaktivität oft aussagekräftiger als auffällige Graphoelemente, wenn es um mögliche prognostische Aussagen geht. Nach einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie zeigt das EEG zwischen 2 und 7 Tagen wichtige Elemente: Zeigt sich eine normale Grundaktivität, ist dies mit einer guten Prognose assoziiert. Wenn aber ein EEG supprimiert ist, ist dies nicht automatisch mit einer schlechten Prognose gleichzusetzen, wenn sich das EEG über die nächsten 2 Tage normalisiert. Medikamente wie Barbiturate können zudem eine Diskontinuität verlängern [6].

Subakute und chronische Veränderungen wie Fehlen von physiologischen Pattern sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Reifestörungen des EEGs von mehr als zwei Wochen deuten auf eine verzögerte kognitive Entwicklung hin. Häufig deuten positive rolandische „sharp waves“ auf irreversible Parenchymdefekte und damit auch auf ein erhöhtes CP-Risiko hin [6].

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Alexandre N. Datta

Stellvertretender Abteilungsleiter

Neuro- und Entwicklungspädiatrie

Neurol. Leiter Schlaflabor

Universitätskinderhospital beider Basel (UKBB)

Spitalstrasse 33

CH 4056 Basel

Tel. 0041 61 704 12 12

Fax 0041 61 704 12 53

alexandre.datta@ukbb.ch

Referenzen

1. Dumermuth G. *Elektroenzephalographie im Kindesalter*, 3. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 1976
2. Plouin P, Kaminska A, Moutard ML, Soufflet C. *L'EEG en pédiatrie*, 1ière édition. Montrouge, France: John Libbey, 2005
3. Mizrahi EM, Hrachovy RA, Kellaway P. *Atlas of Neonatal Electroencephalography*, third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004
4. Schmitt B, Wohlrab G. EEG in der Neuropädiatrie. In: Zschokke S, Hansen H-C (Hrsg): *Klinische Elektroenzephalographie*, 3. Auflage. Berlin/Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2012
5. Lamblin MD, Allest AM, André M et al. EEG in premature and full-term infants: developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin* 1999; 29: 123-219
6. Pitt M, Pressler R. Neurophysiological testing in the newborn and infant. *Early Hum Dev* 2005; 81: 939-946
7. Laoprasert P. *Atlas of Pediatric EEG*, first edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc, 2011
8. Cremer M, Jost K, Gensmer A et al. Immediate effects of phototherapy on sleep in very preterm neonates: an observational study. *J Sleep Research* 2016; accepted
9. Scher MS, Johnson MW, Holditch-Davis D. Cyclicity of neonatal sleep behaviors at 25 to 30 weeks' postconceptional age. *Pediatr Res* 2005; 57: 879-882
10. Shimada M, Segawa M, Higurashi M et al. Effects of phototherapy in neonates on circadian sleep-wake and saliva cortisol level rhythms. *J Perinat Neonatal Nurs* 2003; 17: 222-231
11. Curzi-Dascalova L, Figueroa JM, Eiselt M et al. Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks' gestational age. *Pediatr Res* 1993; 34: 624-628

**Gabriele Wohlrab und Annette Hackenberg,
Abteilung klinische Neurophysiologie/Epilepsie und
Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital Zürich**

Zusammenfassung

Die Diagnose und Therapie neonataler Anfälle stellen auch für erfahrene Neonatologen oder pädiatrische Epileptologen eine Herausforderung dar. Eine Unterscheidung zwischen epileptischen Anfällen und paroxysmal auftretenden Bewegungsmustern oder -automatismen ist ohne gleichzeitige EEG-Aufzeichnung oft sehr schwierig. Fehlinterpretationen führen immer wieder zu einer Fehlbehandlung. Die Erkenntnis, dass Anfälle bei Neugeborenen mit akuter neurologischer Pathologie zu weiterer zerebraler Schädigung führen und die Entwicklungsprognose negativ beeinflussen können, macht eine rasche Diagnostik und Therapie erforderlich. Publierte Therapiekonzepte beruhen auf den langjährigen Erfahrungen mit den etablierten Medikamenten wie Phenobarbital und Phenytoin. Von den neueren Medikamenten beginnt sich Levetiracetam zu etablieren. Dieses Medikament wird seit kurzem im Behandlungsprotokoll des Kinderspitals Zürich als Mittel der 1. Wahl eingesetzt. Für alle zur Therapie neonataler Anfälle eingesetzten Medikamente gilt, dass Studien der Evidenz-Klassen 1 und 2 bezüglich ihrer Wirksamkeit und Tolerabilität fehlen. Die Therapie wird nicht selten mit für diese Altersgruppe nicht zugelassenen Substanzen, also „off-label“ durchgeführt. Randomisierte kontrollierte Studien sind aber nötig, um risikoarme und wirksame Therapieprotokolle für Anfälle im Neugeborenenalter zu etablieren.

Epileptologie 2016; 33: 86 – 94

Schlüsselwörter: Übersicht neonatale Anfälle, diagnostischer Algorithmus, Therapiekonzepte, Hypothermie

Neonatal Seizures – Diagnostic Management and Therapy

Diagnosis and therapy of neonatal seizures are a challenge – even for experienced neonatologists and paediatric epileptologists. Distinguishing seizures from paroxysmal movement abnormalities or automatisms without simultaneous EEG registration is difficult. Misinterpretation often leads to a wrong therapy. Seizures in neonates with an underlying acute neurological dis-

ease can aggravate neuronal damage and worsen developmental outcome. Rapid diagnosis and therapy is therefore mandatory. Published therapeutic concepts rely on the established “old” anticonvulsant drugs like phenobarbital and phenytoin. Levetiracetam belongs to a newer generation of anticonvulsants, its use in neonatal seizures has been reported frequently. Quite recently it has been established as the first line medication for neonatal seizures in the Kinderspital Zürich. Therapeutic recommendations concerning medical treatment of neonatal seizures lack evidence, there are no good clinical studies concerning efficacy and tolerability. The anticonvulsant drugs often are not listed for this age group and therapy is therefore “off label”. Randomized clinical trials are essential to obtain therapy protocols for neonatal seizures, which provide recommendations for effective and preferably low-risk medications.

Key words: Survey neonatal seizures, diagnosis, therapy, hypothermia

Les crises néonatales et leur traitement

Le diagnostic et le traitement des crises néonatales représentent un véritable défi, même pour les épiléptologues pédiatriques ou les médecins néonatalogues chevronnés. En effet, il est souvent très difficile de distinguer les crises d'épilepsie des mouvements répétitifs ou automatismes paroxystiques sans réaliser simultanément un EEG. De mauvaises interprétations conduisent de manière récurrente à un traitement inadapté. Or, on sait aujourd'hui que les crises peuvent provoquer une lésion cérébrale supplémentaire chez les nouveau-nés atteints d'une maladie neurologique et avoir un impact négatif sur l'évolution prévue, un diagnostic et un traitement rapides sont donc indispensables. Les concepts thérapeutiques publiés reposent sur les expériences de plusieurs années avec les médicaments établis, tels que le phénobarbital et la phénytoïne. Parmi les médicaments plus récents, le lévétiracétam commence à s'établir. Ce médicament est utilisé depuis peu dans le protocole de traitement de l'hôpital pour enfants de Zurich comme agent de premier choix. Il s'avère que, pour tous les médicaments utilisés

dans le traitement des crises néonatales, les études de niveau 1 et 2 de preuves concernant leur efficacité et leur tolérance font défaut. Ainsi, il n'est pas rare que le traitement comprenne des substances non approuvées pour ce groupe d'âge, c'est-à-dire « off-label ». Des études contrôlées randomisées sont cependant nécessaires pour établir des protocoles thérapeutiques efficaces et à faibles risques pour les crises survenant chez les nouveau-nés.

Mots clés : vue d'ensemble crises néonatales, algorithmes diagnostiques, concepts thérapeutiques, hypothermie

Einleitung

Epileptische Anfälle stellen die häufigste neurologische Notfallsituation im Neugeborenenalter dar. Sie gehen mit einer erhöhten Mortalität bzw. mit späteren neurologischen Defiziten einher. Oft sind sie das erste klinische Zeichen für eine akute neurologische Funktionsstörung. Im Vergleich zu Anfällen bei älteren Kindern unterscheiden sich neonatale Anfälle bezüglich der zugrundeliegenden Ätiologien, der Anfallsymptomatik, den elektroenzephalographischen Phänomenen und den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die klinischen Phänomene, die Diagnostik, die therapeutischen Optionen und die Prognose nach neonatalen Anfällen

vermittelt werden, wobei der Schwerpunkt auf die medikamentöse Therapie gelegt wird.

Neonatale Anfälle im Überblick

Ätiologie und Häufigkeit

Anfälle im Neugeborenenalter sind oft das erste klinische Zeichen einer akuten Verletzung des Gehirns. Am häufigsten liegt eine hypoxisch-ischämische Läsion (hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Asphyxie; bis 60 %) vor, wobei Anfälle noch das Risiko für nachfolgende neurologische Folgeschäden erhöhen [1]. An zweiter Stelle der Anfallsursachen folgen zerebrovaskuläre Erkrankungen wie arterielle oder venöse Infarkte (7,5 - 20 %) sowie intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen (7 - 18 %). Infektbedingte Anfälle (2 - 14 %; intrauterine Infektionen, akute Enzephalitiden) und kortikale Malformationen (3 - 17 %) stellen zahlenmässig die nächst grösseren ätiologischen Gruppen dar. Metabolische Erkrankungen inklusive der Vitamin B6-Stoffwechselstörungen und primäre neonatale Epilepsien sind sehr viel seltener, müssen aber vor allem bei pharmakoresistentem Verlauf in Erwägung gezogen werden (**Tabelle 1**).

Die Häufigkeit neonataler Anfälle wird auf 1,8 - 5/1000 Lebendgeborene geschätzt [2]. Bei frühge-

Tabelle 1: Ursachen neonataler Anfälle, modifiziert nach [1, 2]

Akut symptomatische Anfälle

• Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (Asphyxie)	(40 - 60 %)
• Infarkt (arteriell, venös)	(7,5 - 20 %)
• Intrakranielle Blutung (intraventrikulär, parenchymal, subarachnoidal, subdural)	(7 - 18 %)
• Transiente metabolische Störungen (Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie)	(1 - 4 %)
• Akute Infektionen	(2 - 14 %)

Neonatale Epilepsien

• Hirnfehlbildungen	(3 - 17 %)
• Intrauterine Läsionen (zum Beispiel Disruption)	
• Kongenitale Infektion	
• Angeborene Stoffwechselstörungen, inkl. Vitamin B6-abhängige Epilepsien	(3 - 5 %)

Neonatale Epilepsiesyndrome

• Benigne familiäre neonatale Anfälle (KCNQ2/KCNQ3-Mutationen)	(1 %)
• Neonatale epileptische Enzephalopathien	
• Frühe myoklonische Epilepsie („early myoclonic epilepsy“, EME)	
• Ohtahara Syndrom („early infantile epileptic encephalopathy“, EIEE)	

borenen Neonaten liegt die **Inzidenz** mit 1 - 2 % noch deutlich höher [3]. Diese Zahlen beziehen sich jedoch auf beobachtete, d.h. mit einer klinischen Symptomatik gekoppelte Anfälle. Allerdings ist gerade bei Neu- und insbesondere bei Frühgeborenen die klinische Unterscheidung zwischen epileptischen Anfällen und nicht epileptischen Ereignissen wie Zitterigkeit, unreifen oder abnormen Bewegungsmustern durch die klinische Beobachtung allein oft schwierig. In einer 2009 publizierten Studie identifizierten neonatologisch erfahrene Ärzte und Pflegefachkräfte lediglich 10 von 20 paroxysmalen Ereignissen korrekt als epileptisch bzw. nicht epileptisch [4]. Das Risiko der Fehlinterpretation mit entsprechenden Konsequenzen der Übertherapie oder der unterlassenen Behandlung ist dementsprechend hoch.

Symptomatik

Für die *Anfallssemiologie* neonataler Anfälle gilt: „Seizure phenomena in newborns differ considerably from those observed in older infants, and the phenomena in premature infants differ from those in full-term infants“ [5]. Sie zeigen ein breites motorisches Spektrum mit klonischen, myoklonischen oder tonischen Bewegungsmustern, orolimentären Symptomen, Bewegungsautomatismen und Augenbewegungsstörungen (Versiv-, dyskonjugierte Bewegungen, Nystagmus). Häufig begleiten autonome Symptome wie Veränderung der Hautfarbe, Apnoen, Tachykardien etc. die motorischen Phänomene. Bei einer genauen Analyse lassen sich im Anfallsablauf sehr häufig (in 81 % bei 61 registrierten Anfällen [6]) mehrere Anfalls-symptome beobachten. Bei 30 % dieser Kohorte von 24 Neonaten fielen orolinguale Phänomene (Kauen, Saugen, Würgen, Grimassieren) als erstes Anfallssymptom auf, gefolgt von Kloni oder Innehalten im Bewegungsablauf (hypomotorische Symptomatik). Während des Anfallsablaufs verlagerte sich dann die Symptomatik auf zusätzliche okkuläre und autonome Phänomene, die deutlich häufiger registriert wurden als tonische oder klonische Bewegungsmuster.

Die überwiegende Mehrzahl der Anfälle läuft allerdings *ohne klinische Symptomatik* ab [7, 8]. Diese als elektrographische oder subklinisch bezeichneten Anfälle werden sowohl durch das konventionelle EEG mit Videodokumentation (cEEG), als auch durch das in den meisten neonatologischen Abteilungen und neonatalen Intensivstationen durchgeführte Neuromonitoring (Amplituden-integriertes EEG, aEEG) registriert. Dies ist vor allem bedeutsam, da unter antikonvulsiver Therapie (zum Beispiel Phenobarbital) zwar die klinischen Anfallsymptome verschwinden, die elektrographischen Muster jedoch persistieren können (Entkopplung).

Neonatale Anfälle haben ein hohes Mortalitätsrisiko und gelten als negativer Prädiktionsfaktor für die neurologische Entwicklungsprognose betroffener Neu-

geborener [8 - 12]. Neuere Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass die Anfallsfrequenz („seizure burden“) mit der Schwere hypoxischer Veränderungen im MRI korreliert [13]. Prognostisch ist die zugrundeliegende Ätiologie sicher der entscheidende Faktor, welchen zusätzlichen Schädigungsfaktor elektroenzephalographische Anfallsmuster haben, lässt sich derzeit noch nicht abschliessend beurteilen. Untersuchungsergebnisse aus Tiermodellen liessen jedoch Rückschlüsse auf eine reduzierte Synaptogenese und neuronale Konnektivität zu, die kognitive Einbussen nach sich ziehen können [14]. Eine rasche Diagnostik und effektive Therapie sind deshalb erforderlich!

Diagnostik

Als Goldstandard der *elektroenzephalographischen* Diagnostik gilt die konventionelle 16-Kanal-Video-EEG-Langzeit-Ableitung mit Polygraphie. Diese zeit- und personalaufwändige Diagnostik ist aber in der Regel nicht jederzeit erhältlich. Das Amplituden-integrierte EEG (aEEG), das auch die Rohdaten in 2 Kanälen aufzeichnet, erfasst immerhin knapp 76 - 80 % aller Anfallsmuster [8, 15] und ist als diagnostische sowie als Langzeit-Monitoring-Technik gut geeignet (**Abbildung 1**; Anfallsmuster im konventionellen EEG inklusive Polygraphie und im aEEG). Dies geht auch aus dem an internationalen Standards angepassten diagnostischen Algorithmus hervor (**Abbildung 2**), der derzeit in den neonatologischen und intensivmedizinischen Abteilungen des Kinderspitals Zürich Anwendung findet. Dabei spielt sicher die konventionelle EEG-Diagnostik eine zentrale Rolle, um primär epileptische von nicht epileptischen Ereignissen abzugrenzen. Zur Klärung der zugrundeliegenden Ursachen werden unter Berücksichtigung der anamnestischen Daten und des klinischen Untersuchungsbefundes in Abhängigkeit der daraus resultierenden vermuteten Ätiologie weitere *Labor- bzw. neuroradiologische Untersuchungen* empfohlen (**Abbildung 2**). Dabei stehen in der zeitlichen Abfolge die Abklärung rasch behandelbarer metabolischer Entgleisungen (Glukose- oder Elektrolytimbalancen) bzw. direkt am Krankenbett durchführbare Untersuchungen im Vordergrund (zum Beispiel kranialer Ultraschall). Für eine invasive (Lumbalpunktion) oder nur in Sedation mögliche Untersuchungen wird jeweils eine konkrete Fragestellung erwartet. Eine rasche Abklärung der gut therapierbaren Pyridoxin- bzw. Pyridoxalphosphat-Stoffwechselstörungen sollte ebenfalls frühzeitig erfolgen, d.h. bei Therapieresistenz auf eine antikonvulsive Medikation der 1. und 2. Wahl – im Idealfall nach 1 - 2 Stunden möglich (siehe **Abbildung 2**). Die *genetische Diagnostik* steht im aufgezeichneten Algorithmus zwar quasi an letzter Stelle, jedoch kann der rasant zunehmende Wissenszuwachs genetischer Ursachen verschiedenster Epilepsieformen auch bei unerklärten Anfällen in der Neugeborenenperiode zu einer ätiolo-

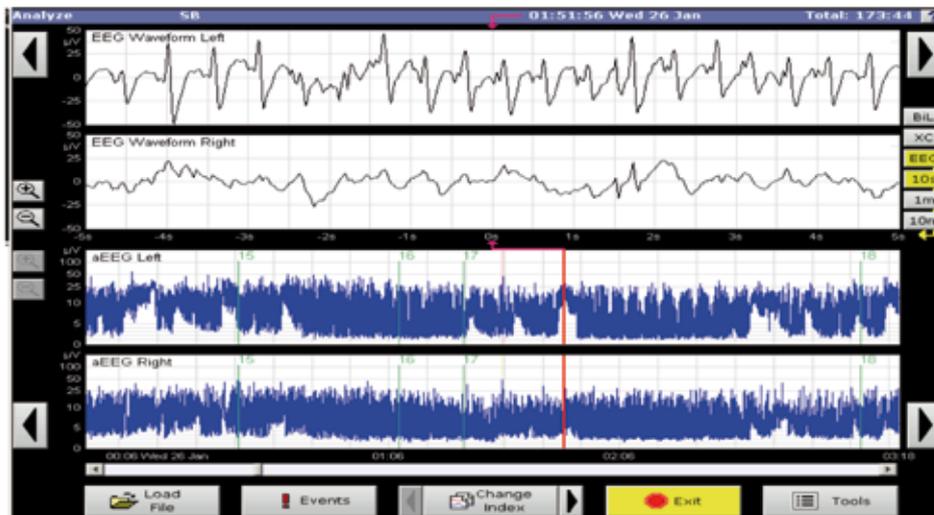


Abbildung 1: EEG-Anfallsmuster im Amplituden-integrierten (a) und konventionellen EEG (b), gleicher Patient

gischen Klärung, einer Modifikation des Therapiekonzeptes und einer verbesserten prognostischen Aussage beitragen.

Antikonvulsive Therapie

Für die Therapie neonataler Anfälle gibt es weltweit keine einheitlichen Richtlinien und kaum Studien der Evidenzklassen 1 und 2. In der Diskussion verschiedener Therapiestrategien finden sich bis heute Kommentare wie “After all these years we still love what doesn’t work” [16], „Neonatal seizure therapy: we are still looking for the efficacious drug“ [17] oder „Neonatal seizures still lack safe and effective treatment“ [18]. In

allen Publikationen wird die Notwendigkeit randomisierter kontrollierter Studien betont, die zur Implementierung eines risikoarmen und effektiven Behandlungsprotokolls notwendig sind [19], die aber – auch aus ethischen Überlegungen heraus – nach wie vor fehlen.

Die Behandlung neonataler Anfälle ist oft schwierig. Die Reihenfolge der eingesetzten Medikamente wird in der Literatur kontrovers diskutiert, Evidenz-basierte Leitlinien [9, 20] betreffend Medikamentenwahl, Dosierung und Behandlungsdauer fehlen.

Bei der Medikamentenwahl sollte berücksichtigt werden, dass GABA (γ -Aminobuttersäure), der dominierende inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn, bei Neugeborenen paradoxerweise exzitatorisch wirkt. Die Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren führt bei neonata-

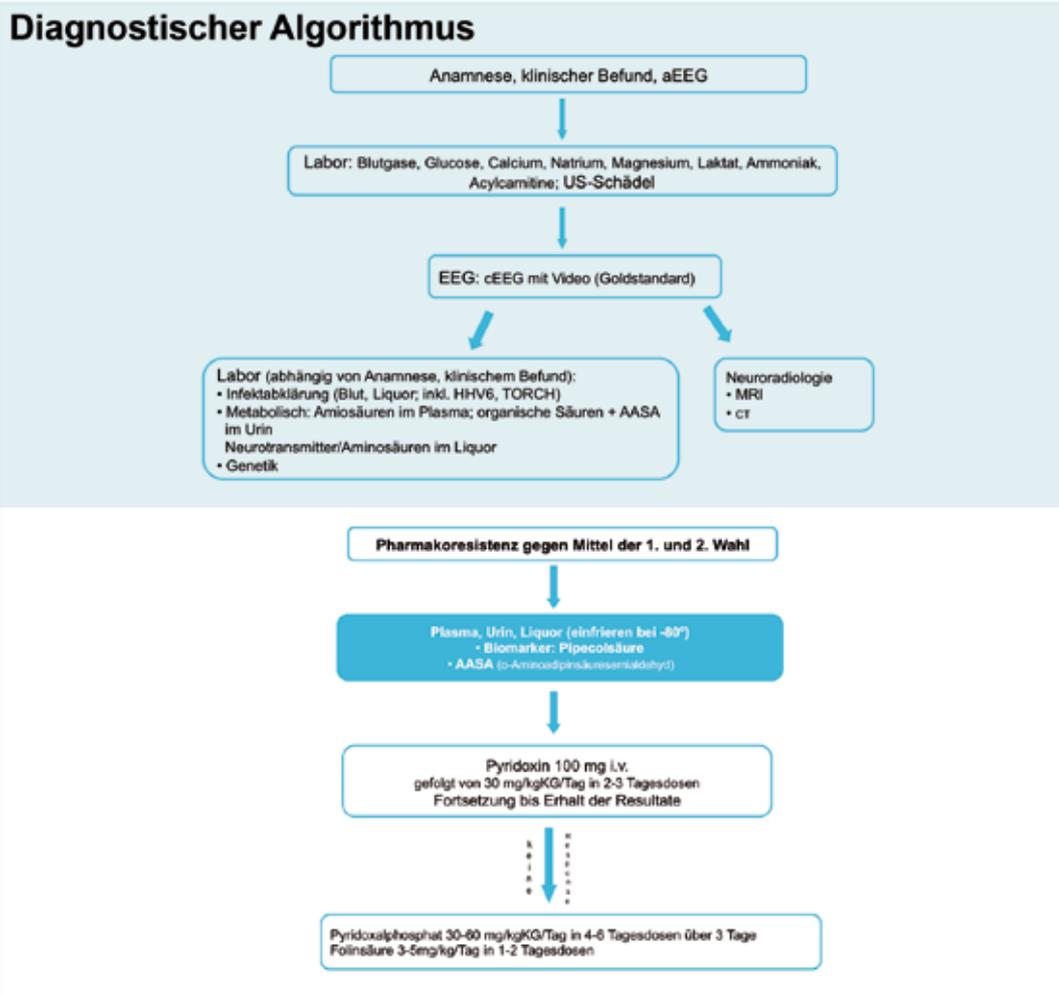


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei neonatalen Anfällen: Labor, EEG, Neuroradiologie

len Neuronen zur Membrandepolarisation und nicht zur Hyperpolarisation wie bei reifen Synapsen [9, 21]. Die neuronale Apoptose kann zudem durch Blockade der NMDA-Rezeptoren verstärkt werden. Im Tiermodell [22] führen antikonvulsiv wirkende Medikamente (AEDs) der ersten Generation wie Phenobarbital, Benzodiazepine, Phenytoin usw. zur vermehrten Apoptose im neonatalen Gehirn. Dem steht gegenüber, dass diese Medikamentengruppe aufgrund der jahrzehntelangen Therapieerfahrung weltweit nach wie vor als Mittel der 1. bzw. 2. Wahl zur Therapie neonataler Anfälle [19] eingesetzt wird, trotz limitierter Studienlage [23]. So sind die bei früh- und reifgeborenen Neonaten am häufigsten eingesetzten Medikamente Phenobarbital und Phenytoin, vor Midazolam, Lorazepam, Clonazepam, und Lidocain [20]. Eine von der WHO kürzlich aktualisierte Therapieempfehlung sieht ebenfalls Phenobarbital als Mittel der ersten Wahl vor, ergänzt durch Benzodiazepine, Phenytoin oder Lidocain bei Therapieversagen [19, 24]. Levetiracetam als Medikament der neueren Generation wird in einem Therapieregime von Slaughter et al. [25] als Mittel der 2. Wahl neben Phenytoin, und Lidocain aufgeführt, ergänzt durch Benzodiazepine als 3. Therapieoption.

Bei Therapieversagen wird in Einzelpublikationen auch Topiramat in oraler Applikation genutzt, auch wenn es bei diesem Medikament nur begrenzte Daten über die Pharmakokinetik bei Neugeborenen gibt [26]. Levetiracetam [27 - 29] scheint im Tiermodell keinen negativen Einfluss auf die Apoptose neonataler Neuronen auszuüben.

Antikonvulsiv wirkende Medikamente: Mechanismen und Wirksamkeit

Die meisten der bei neonatalen Anfällen eingesetzten Medikamente sind für diese Altersgruppe nicht zugelassen – es handelt sich um einen „off-label use“. Nur bei Phenobarbital, Phenytoin und Clonazepam gibt es keine altersbezogene Beschränkung.

Phenobarbital ist weltweit das am häufigsten eingesetzte antikonvulsiv wirkende Medikament und wird in der Mehrzahl der publizierten Studien und Therapiekonzepte als Mittel der 1. Wahl genannt. Sein Wirkmechanismus beruht auf der Steigerung der GABA_A-vermittelten neuronalen Inhibition [30].

Anfallsfreiheit wird allerdings lediglich in 43 - 50 % [31, 32] erreicht. Auf die vermehrte neuronale Apoptose wurde bereits verwiesen.

Dies gilt auch für den Natrium-Kanal-Blocker *Phenytoin*. Meist als Mittel der 2. Wahl eingesetzt, zeigt es in der 1999 von Painter et al. [31] mit 45 % Anfallsfreiheit eine mit Phenobarbital vergleichbare Wirksamkeit. Angewendet im „cross-over approach“ liess sich durch Phenytoin-Gabe nach Phenobarbital und vice versa eine Anfallskontrolle in 57 - 62 % erzielen. Eine 2013 mit vergleichbarem Design konzipierte indische Studie [33] fand allerdings bei primärem Einsatz von Phenytoin lediglich eine Response in 14,5 % der Fälle gegenüber Phenobarbital als „first-line drug“ mit 72 %. Im „cross-over“ erhöhte sich die Rate der Anfallsfreiheit in dieser Studie auf 80 %.

Lidocain wirkt ebenfalls als Natrium-Kanal-Blocker. In vor allem durch aEEG-kontrollierten Studien konnte bei Einsatz als Mittel der 2. oder 3. Wahl eine Wirksamkeit von ~70 % beobachtet werden [34, 35]. Phenytoin und Lidocain dürfen aber wegen möglicher kardialer Nebenwirkungen nicht gleichzeitig oder zeitlich kurz hintereinander verwendet werden.

Benzodiazepine werden meist als Mittel der 2. oder 3. Wahl eingesetzt. Sie aktivieren den GABA_A-Rezeptor und verstärken auf diese Weise die inhibitorische Neurotransmission.

Eingesetzt werden Midazolam, Clonazepam und Lorazepam [25], wobei sich die meisten Publikationen mit der Effektivität des Midazolams auseinandersetzen. Dabei werden in Kohorten mit konventionellem EEG-Monitoring sehr widersprüchliche Ergebnisse präsentiert. Die angegebenen Responderaten variieren breit zwischen 0 % und 100 % [19, 32, 36] bei zum Teil kleiner Patientenzahl [32]. Der Zeitpunkt des Einsatzes (2. oder 3. Medikament) schien in durch aEEG überwachten Patientengruppen eine Rolle zu spielen. Die Effektivität wird mit 50 % bei Einsatz als Mittel der 2. Wahl, mit 70 - 100 %, wenn es als 3. Medikament gegeben wurde [19, 37, 38], angegeben.

Levetiracetam zählt zu den antikonvulsiv wirkenden Medikamenten der neueren Generation. Seine Wirkung wird der Bindung an das synaptische Vesikelprotein 2A zugeschrieben, das an der Neurotransmitter-Freisetzung beteiligt sein soll. Im Gegensatz zu den älteren Antikonvulsiva wurde im Tiermodell unter Levetiracetam-Therapie keine vermehrte Apoptose gefunden [39]. Pharmakokinetik und Tolerabilität werden mit hoher Clearance-Rate [39, 40, 41] und geringen Nebenwirkungen, zum Beispiel leichtem sedativen Effekt, als günstig beschrieben. Ein Einzelfall mit einer Levetiracetam-induzierten Anaphylaxie wurde 2014 aus der Türkei berichtet [42].

In Fallbeschreibungen, retrospektiven und prospektiven Studien mit einer maximalen Kohorte von 38 Kindern mit Einsatz von Levetiracetam als Monotherapie und Mittel der 1. Wahl [43 - 46] bzw. nach erfolgloser Gabe von Phenobarbital bzw. weiterer Antikonvulsiva

als „add-on“-Therapie [40, 47, 48] konnte eine Wirksamkeit in 35 - 100 % nachgewiesen werden, wobei die Wirkung in einer Studie von Khan et al. [47] bereits nach einer Stunde bei 19/22 Kindern (86 %) erzielt werden konnte, nach 72 Stunden waren alle 22 Patienten anfallsfrei. Die Dosierungen der verschiedenen Therapiestrategien variieren aber erheblich mit Ladedosen zwischen 10 und 50 mg/kgKG [43, 47, 45] und Erhaltungsdosen zwischen 40 und 60 mg/kgKG.

Topiramate wirkt durch eine Blockade der spannungsabhängigen Natrium- und Kalzium-Kanäle und zählt wie Sultiam und Zonisamid zu den Karboanhydrasehemmern. Über die Pharmakokinetik und Wirksamkeit bei Neugeborenen liegen kaum Daten vor [49].

In Fallbeschreibungen mit kleinen Kohorten von 3 bzw. 6 Kindern [50, 51] konnte eine Anfallsfreiheit in 3/3 bzw. 4/6 Kindern erreicht werden, die vorher auf die konventionellen Behandlungen nicht angesprochen hatten.

Carbamazepin, Retigabin, Lamotrigin, Vigabatrin, die klassische ketogene Diät etc. können bei neonatalen Anfällen gezielt (zum Beispiel Carbamazepin oder Retigabin bei KCNQ2-Mutationen; ketogene Diät bei Glukose-Transporter-Defekt oder Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel) oder bei pharmakoresistentem Verlauf ungezielt bei verschiedenen Ätiologien unter sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse eingesetzt werden.

Bumetanid, ein Schleifendiuretikum, wird aufgrund seiner Wirkung als NKCC-Inhibitor (Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter) als mögliche neue therapeutische Option zur Behandlung von Epilepsien diskutiert. Tierexperimentelle Daten zeigten, dass durch die Kombination von Phenobarbital mit Bumetanid oder dem neu synthetisierten Derivat BUM5 gegenüber der gleichdosierten Phenobarbital-Monotherapie signifikante antikonvulsive Effekte erzielt werden konnten [52]. Als gravierende Nebenwirkung ist eine Ototoxizität zu nennen. Eine 2015 publizierte klinische Studie, die 14 Neugeborene einschloss, wurde vorzeitig abgebrochen, da 11/14 Kindern in der Audiometrie signifikante Hörbeeinträchtigungen zeigten [53]. Kritisch ist jedoch anzumerken, dass mit Ausnahme eines Neonaten zeitgleich eine Aminoglycosid-Therapie durchgeführt wurde, welche ebenfalls das Risiko der Ototoxizität trägt.

Antikonvulsive Therapie und Hypothermie

Die therapeutische Hypothermie mit kontrollierter Senkung der Körpertemperatur auf 33 - 34°C über 72 Stunden ist in neonatalogischen Abteilungen und Intensivstationen eine etablierte Behandlung mittelschwerer und schwerer Asphyxien. Dieses Behandlungskonzept führte zu einem Rückgang der Mortalität und schwerer neurologischer Folgeschäden um rund 25 % und zeigte eine Verbesserung der motorischen und kognitiven Entwicklung im Kurz- (18 Monate) und

Therapieschema

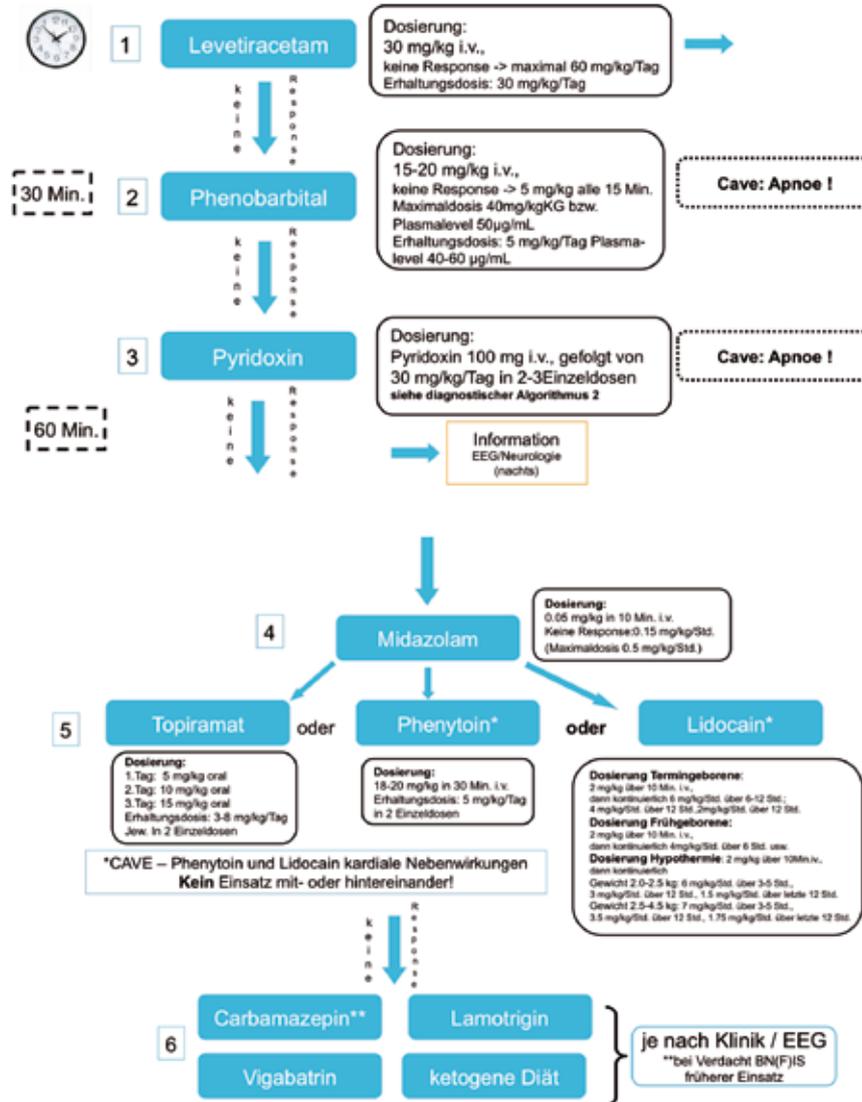


Abbildung 3: Aktuelles Behandlungsschema neonataler Anfälle (Implementierung September 2015)

Langzeitverlauf (6 - 7 Jahre; [54, 55]). Die Anfallsfrequenz („seizure burden“) geht insgesamt unter Hypothermie zwar zurück [14, 56], die Anfälle treten aber zeitlich verteilt auf, während sie bei nicht gekühlten Neugeborenen vor allem in Clustern auftreten. In der Aufwärmphase können aber gehäuft Anfälle beobachtet werden.

Die Hypothermie kann die Pharmakokinetik antikonvulsiv wirkender Medikamente durch Reduktion von Absorption, Metabolismus und/oder Clearance beeinflussen [19, 57]. Dies gilt vor allem beim Einsatz von Lidocain, dessen Clearance sich um 24 % vermindert [19, 58]. Unter Phenobarbital- und Topiramatherapie zeigten sich bei hypothermen Neonaten höhere Plasmaspiegel als bei normothermen Kindern. Die Distribution (V_d) und Clearance blieben unbeeinträchtigt, sodass die Dosierungen, unter regelmässiger Überprüfung der jeweiligen Serumkonzentrationen, nicht an-

gepasst werden müssen [19, 59]. Das pharmakokinetische Profil bei Midazolamgabe zeigte keine Änderung. Für Phenytoin liegen keine Daten vor.

Therapiekonzept Kinderspital Zürich

Das im September 2015 im Kinderspital Zürich implementierte Therapieschema (Abbildung 3) berücksichtigt die bis dahin aktuelle Studienlage. Sie soll als alltagstaugliches Behandlungskonzept beim Auftreten neonataler Anfälle dienen. Trotzdem muss in Abhängigkeit von Anamnese und bereits vorliegender Befunde die Therapieentscheidung individuell gefällt werden und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen. Die Entscheidung für Levetiracetam als Mittel der 1. Wahl wurde getroffen, da in mehreren retro- und prospektiven Studien seine Wirksamkeit und gute Verträglich-

lichkeit in der Therapie neonataler Anfälle bei früh- und termingeborenen Kindern gezeigt werden konnte [41 - 45]. Zudem zeigte eine weitere retrospektive Studie [46] bei der entwicklungsneurologischen Nachkontrolle im Alter von 2 Jahren (Bayley Scales of Infant Development; Developmental Assessment of Young Children), dass Kinder, die mit Phenobarbital behandelt wurden, bezüglich ihrer kognitiven, motorischen und kommunikativen Fertigkeiten deutlich schlechter abschnitten als die mit Levetiracetam behandelten. Dabei erwies sich die kumulative Phenobarbitaldosis als negativer Einflussfaktor.

Die Effektivität des Regimewechsels von Phenobarbital auf Levetiracetam als „first-line drug“ wird nach einem Jahr reevaluiert.

Prognose

Kinder, die als Neugeborene unter epileptischen Anfällen litten, haben ein erhebliches Risiko, im Laufe ihres Lebens an einer Epilepsie zu erkranken. Eine kürzlich publizierte Review-Arbeit, die 44 über einen Zeitraum von 60 Jahren (1954 - 2013) publizierte Studien mit 4538 erfassten Neugeborenen analysierte, berichtet von einer Inzidenz einer postnatalen Epilepsie in 17,9 % [60]. Vorwiegend manifestierte sich die Epilepsie bereits im 1. Lebensjahr (68,5 %) bei Kindern, die auch zusätzliche neurologische Defizite aufwiesen (80,7 %). In früher publizierten Studien [61, 62] wird von einer Mortalitätsrate von 30 - 33 % und von neurologischen Defiziten bei 59 - 70 % der überlebenden Kindern berichtet: die Häufigkeit der postnatalen Epilepsie schwankte allerdings zwischen 21 % [61] und 56 % [62], der zerebralen Bewegungsstörung zwischen 43 % [61] und 63 % [62] und der kognitiven Defizite zwischen 40 % [61] und 67 % [62]. Das zeitliche Intervall von 11 Jahren zwischen den beiden Studien (2002 [61]; 1991 [62]) mag dem verbesserten intensivmedizinischen Behandlungskonzept zu verdanken sein, was sich jetzt in reduzierten Mortalitätsraten von 7 - 16 % widerspiegelt [63], wobei die Rate neurologischer Defizite mit 27 - 55 % unverändert hoch ist. Auch wenn die Ätiologie und die Schwere neuroradiologischer Veränderungen sicher den klinischen Verlauf prägen [64], sollte das aber nach wie vor bestehende hohe Risiko für neurologische Defizite bei Neugeborenen mit klinisch und/oder elektroenzephalographisch nachgewiesenen Anfällen dazu Anlass geben, Therapiekonzepte weiter zu überarbeiten, wobei kontrollierte Studien als Arbeitsgrundlage dringend erforderlich wären!

Referenzen

1. Miller SP, Weiss J, Barnwell A et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002; 58: 542-548
2. Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol* 2009; 36: 881-900
3. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; 329: 675-678
4. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009; 50: 2097-2101
5. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ (Hrsg): *Neurology of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2008; 203-244
6. Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 118-125
7. Clancy RR. Prolonged electroencephalogram monitoring for seizures and their treatment. *Clin Perinatol* 2006; 33: 649-665
8. Bourez-Swart MD, van Rooij L, Rizzo C et al. Detection of subclinical electroencephalographic seizure patterns with multichannel amplitude-integrated EEG in full-term neonates. *Clin Neurophysiology* 2009; 120: 1916-1922
9. Glass H. Neonatal seizures. *Advances in mechanisms and management. Clin Perinatol* 2014; 41: 177-190
10. Levene MI. The clinical conundrum of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F75-77
11. Miller SP, Weiss J, Barnwell A et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002; 58: 542-548
12. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18: 224-232
13. Shah DK, Wusthoff CJ, Clarke P et al. Electrographic seizures are associated with brain injuries in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2014; 99: F219-F224
14. Holmes G. The long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol* 2009; 36: 901-914
15. Rakshasbhuvankar A, Paul S, Nagarajan L et al. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: a systematic review. *Seizure* 2015; 33: 90-98
16. Sankar R, Painter MJ. Neonatal seizures. After all these years we still love what doesn't work. *Neurology* 2005; 64: 776-777
17. Spagnoli C, Pavlidis E, Pisano F. Neonatal seizure therapy: we are still looking for the efficacious drug. *Italian J Pediatr* 2013; 3937-3939
18. Thoresen M, Sabir H. Neonatal seizures still lack safe and effective treatment. *Neurology* 2015; 11: 311-312
19. Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L et al. Pharmacotherapy for neonatal seizures: current knowledge and future perspectives. *Drugs* 2016; epub DOI 10.007/s40265-016-0554-7
20. Van Rooij LGM, Hellström-Westas L, de Vries LS. Treatment of neonatal seizures. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2013; 18: 209-215
21. Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V et al. The temporal evolution of electroencephalographic seizure burden in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Epilepsia* 2012; 53: 549-557
22. Bittigau P, Sifriger P, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann NY Acad Sci* 2003; 993: 103-114
23. Evans DJ, Levene MI, Tsamakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Review; 3: CD001240
24. World Health Organisation. Guideline on Neonatal Seizures, 2011. http://apps.who.int/mental_health/publications/guidelines_neonatal_seizures/en/. Accessed 17 Apr 2015
25. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol* 2013; 28: 351-364
26. Glass HC, Poulin C, Shevell MI. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 439-442

27. Trollmann R, Schneider J, Keller S et al. HIF-1-regulated vasoactive systems are differentially involved in acute hypoxic stress responses of the developing brain of newborn mice and are not affected by levetiracetam. *Brain Research* 2008; 1199: 27-36
28. Ozyurek H, Bozkurt A, Bilge S et al. Effect of prenatal levetiracetam exposure on motor and cognitive functions of rat offspring. *Brain Dev* 2010; 32: 396-403
29. Glier C, Dzierżko M, Bittigau P et al. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *Exp Neurol* 2004; 187: 403-409
30. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 68-82
31. Painter MJ, Scher MS, Stein AD et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341: 485-489
32. Pathak G, Upadhyay A, Pathak U et al. Phenobarbitone versus phenytoin for treatment of neonatal seizures: an open-label randomized controlled trial. *Indian Pediatrics* 2013; 50: 753-757
33. Malingré MM, Van Rooij LG, Rademaker CM et al. Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 598-604
34. Weeke LC, Toet M, Van Rooij LG et al. Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures. Retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia* 2015; 57: 233-242
35. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004; 62: 486-488
36. Castro Conde JR, Hernandez Borges AA, Domenech Martinez E et al. Midazolam in neonatal seizures with no response to Phenobarbital. *Neurology* 2005; 64: 876-879
37. Shany E, Benzaquen O, Waternberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007; 22: 255-259
38. Van den Broek MP, van Straaten HL, Huitema AD et al. Anticonvulsant effectiveness and hemodynamic safety of midazolam in full-term infants treated with hypothermia. *Neonatology* 2015; 107: 150-156
39. Kim JS, Kondratyev A, Tomila Y et al. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl 5): 19-26
40. Sharpe CM, Capparelli EV, Mower A et al. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012; 72: 43-49
41. Mruk AL, Garlitz K, Leung NR. Levetiracetamin neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20: 76-89
42. Koklu E, Ariguloglu EA, Koklu S. Levetiracetam-induced anaphylaxis in a neonate. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 192-194
43. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B et al. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 1-7
44. Locaiono G, Masci M, Zaccara G, Verrotti A. The treatment of neonatal seizures: focus on levetiracetam. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 69-74
45. Khan O, Cipriani C, Wright C et al. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 340-343
46. Abend N, Gutierrez-Colina A. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2011; 26: 465-470
47. Khan O, Cipriani C, Wright C et al. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in neonates. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 265-269
48. Maitre NL, Smolinsky C, Slaughter JC, Stark AR. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Perinatol* 2013; 33: 841-846
49. Tulloch JK, Carr RR, Ensom MHH. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012; 17: 31-44
50. Riesgo R, Winckler MI, Ohlweiler L et al. Treatment of refractory neonatal seizures with topiramate. *Neuropediatrics* 2012; 43: 353-356
51. Glass HC, Poulin C, Shevell MI. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 439-442
52. Töpfer M, Töllner K, Brandt C. Consequences of inhibition of bumetanide metabolism in rodents on brain penetration and effects of bumetanide in chronic models of epilepsy. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 673-687
53. Pressler RM, Boylan GB, Marlow N et al. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase Ⅱ trial. *Lancet Neurology* 2015; 14: 469-477
54. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systemic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 558-566
55. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014; 371: 140-149
56. Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V et al. The temporal characteristics of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Seizure* 2015; 33: 60-65
57. Zhou J, Poloyac SM. The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism, and response: cellular mechanisms to organ function. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 803-816
58. Van den Broek MP, Rademaker CM, van Straaten HL et al. Anticonvulsant treatment of asphyxiated newborns under hypothermia with lidocaine: efficacy, safety and dosing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F341-345
59. Van den Broek MP, Groenendaal F, Toet MC et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a thermopharmacological approach. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 671-679
60. Pisani F, Facini C, Pavlidis E et al. Epilepsy after neonatal seizures: Literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 6-14
61. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ et al. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 140: 707-712
62. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographic proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991; 88: 583-596
63. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2013; 18: 224-232
64. Painter MJ, Quing S, Scher M et al. Neonates with seizures: what predicts development? *J Child Neurol* 2012; 27: 1022-1026

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Gabriele Wohlrab
Oberärztin Abteilung Epileptologie/Neuropädiatrie
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstrasse 75
CH 8032 Zürich
Tel. 0041 44 266 75 92 | Fax 0041 44 266 84 67
gabriele.wohrlab@kispi.uzh.ch

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.

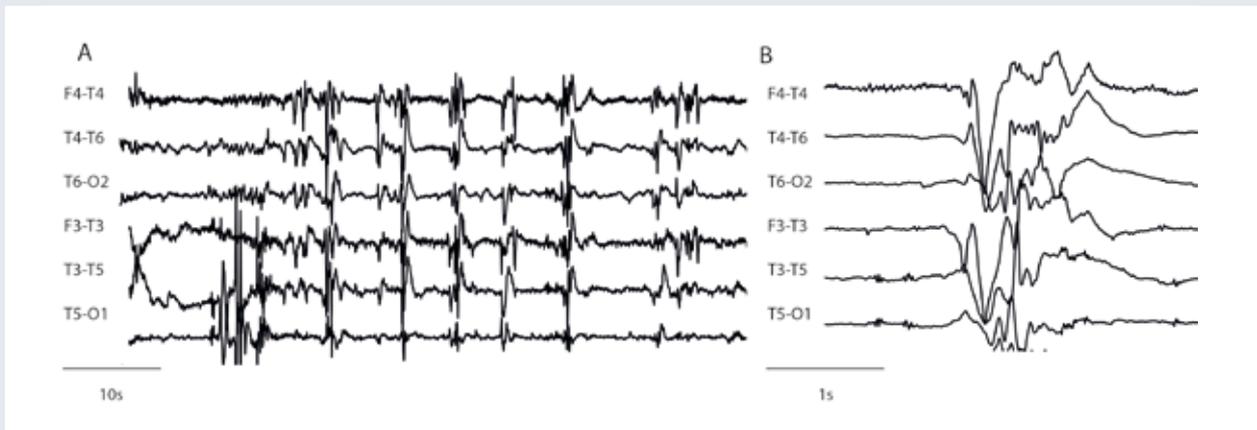


Abbildung 1: A: EEG des Ohtahara-Syndroms., B: Typisches Burst-Suppression-Muster, EEG in der Längsreihe mit Skalierungsbalken jeweils unten links.

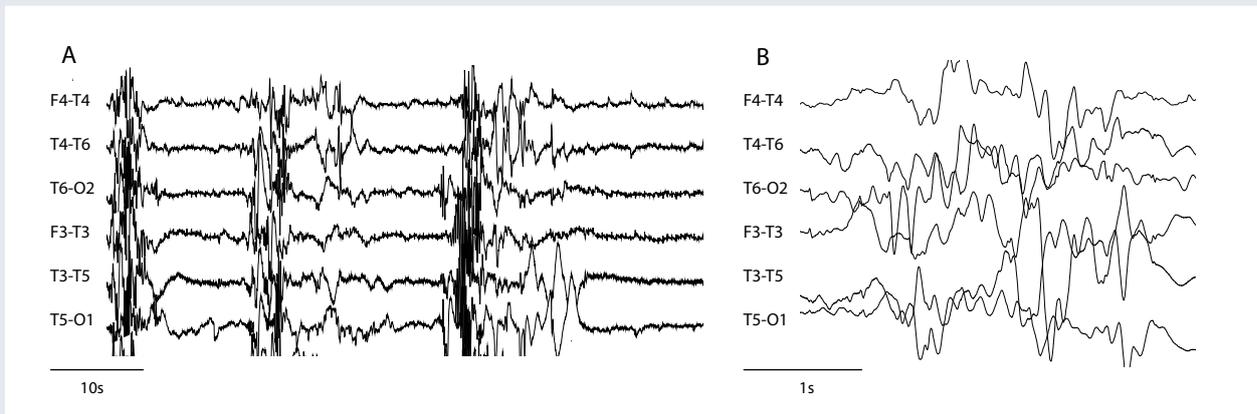


Abbildung 2: EEG der frühen infantilen myoklonischen Enzephalopathie. Ähnliches EEG-Bild wie in Abbildung 1, jedoch Intervall der Entladungen länger im Vergleich zu Phasen der Inaktivität.

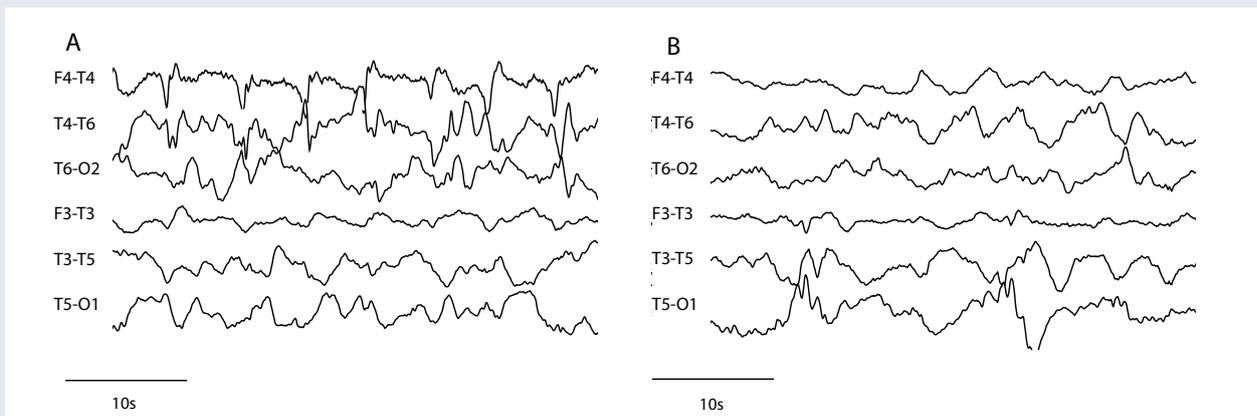


Abbildung 3: EEG bei Malignant Migrating Partial Seizures. (A) Sharp Waves zunächst rechtsseitig im Verlauf, dann (B) linksseitig.

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 Semiologie. 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-Semio-logie	EEG Befund und Befund Elektro-physiologie	Neuroradiologi-scher Befund	Stoffwechsel Diagnostik	Therapie-Anspre-chen auf	Genetik bzw. Mutationen in Genen für
Komplikationen in der Schwan-gerschaft	Tonische Anfälle	Burst Suppression	Hirnaufbaustö-rung	Störung des Aminosäure-Me-tabolismus und Störungen des Metabolismus der organischen Säuren	Vitamin B6 (Pyri-doxin/Pyridoxal-phosphat)	Feingeweblicher Aufbau
Geburtsverlauf	Fokale Anfälle	Migrating Sei-zures	Myelinisierungs-störungen	Fettstoffwechsel-Störungen	Vigabatrin	Ionen-Kanäle
Infektionen	Myoklonien	Schlaf/Wach-Differenzierung	Heterotopien	Neurotransmit-ter-Synthese-Störungen	Valproat	Neurotransmit-ter-Metabolismus
Hypoxische Ereignisse	Spasmen	Continuous Spikes and Waves during Sleep	Phakomatosen	Harnstoff-Zyklus-Defekte	Phenobarbital	Intrazelluläre Signalkaskaden
Epilepsien in der Familie, Neurol. Erkrankungen?	Entwicklungsver-zögerung	Delta-Entladungen	Gestörte Diffe-renzierung der grauen und weissen Substanz	Vitamin- und Ko-Faktor-Synthese-Störungen	u. andere	
Stoffwechsellent-gleisungen?	muskuläre Hypotonie / Hypertonie		Zeichen einer exogenen Schä-digung	Mitochondri-ale Störungen (Störungen der Atmungskette)		
	Schreckhaftigkeit		Schädigungen der Stamm-ganglien			
	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 Semio-logie 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-vorge stellt (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 – Video-dokumentation, 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 Therapiecompliance.

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

**Barbara Plecko und Lucia Abela,
Universitäts-Kinderspital, Eleonorenstiftung, Zürich**

Zusammenfassung

Die Erstbeschreibung der Vitamin B6-abhängigen Epilepsie erfolgte 1954 durch Prof. Andrew Hunt in Philadelphia. Fast 50 Jahre später hat sich das Gebiet durch Erkenntnisse über die genetischen Hintergründe rasant weiterentwickelt. Dem Mechanismus der Vitamin B6-Abhängigkeit liegen entweder Störungen in der Bildung des aktiven Vitamin B6 (Pyridoxalphosphat; PLP) oder eine sekundäre Inaktivierung von PLP zugrunde. Hierdurch kommt es zur Störung Vitamin B6-abhängiger Enzymreaktionen im Neurotransmitter- und Aminosäurestoffwechsel. Durch Bestimmung von Biomarkern im Urin und Plasma ist ein selektives Screening für die Vitamin B6-abhängigen Epilepsien verfügbar. Bei ätiologisch unklaren Neugeborenenanfällen sowie therapierefraktärem Status epilepticus sollte frühzeitig ein standardisierter Vitamin B6-Versuch erfolgen. Dabei steht Pyridoxin-HCl als registrierte Arzneiware und aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils an erster Stelle. Pyridoxalphosphat ist lediglich als Chemikalie verfügbar und sollte aufgrund jüngster Berichte über Hepatopathien nur bei Pyridoxin-Non-Respondern eingesetzt werden.

Epileptologie 2016; 33: 102 – 109

Schlüsselwörter: Neonatale Anfälle, Status epilepticus, Pyridoxin, Pyridoxal-Phosphat

Vitamin B6 Dependent Epilepsies – an Update

50 years after the first description of pyridoxine dependent epilepsy by Prof. Andrew Hunt (Philadelphia) we have a much broader understanding of its underlying genetic defect. Vitamin B6 dependent epilepsies can be caused by different mechanisms, that either cause disturbed formation of the active vitamin, pyridoxal 5'-phosphate (PLP), or its inactivation, resulting in reduced PLP availability. PLP is a cofactor of over 140 enzymatic reactions in aminoacid- and neurotransmitter metabolism. Vitamin B6 dependent epilepsies can be detected by respective biomarkers in plasma, urine or CSF. In the presence of neonatal seizures or therapy-resistant status epilepticus, a standardized vitamin B6 trial should be considered early on. Pyridoxine- HCl is a

registered drug with low risk for side effects, while PLP is only available as a chemical compound with recent reports of potential hepatotoxicity upon high-dose long term use.

Key words: Neonatal seizures, status epilepticus, pyridoxine, pyridoxal 5'-phosphate

L'épilepsie dépendante de la vitamine B6 - mise à jour

L'épilepsie dépendante de la vitamine B6 a été décrite pour la première fois en 1954 par le professeur Andrew Hunt à Philadelphie. Près de 50 ans après, ce domaine a connu des progrès rapides grâce aux résultats obtenus sur les bases génétiques. Le mécanisme de la dépendance de la vitamine B6 repose soit sur des anomalies dans la formation de la vitamine B6 active (phosphate de pyridoxal ; PLP), soit sur une inactivation secondaire du PLP. Les réactions enzymatiques dépendantes de la vitamine B6 dans le métabolisme des neurotransmetteurs et des acides aminés s'en trouvent alors perturbées. La détermination de biomarqueurs dans l'urine et le plasma permet un dépistage sélectif de l'épilepsie dépendante de la vitamine B6. En cas de crises d'étiologie imprécise ainsi que d'état de mal épileptique réfractaire au traitement, un essai standardisé à la vitamine B6 doit être réalisé précocement. La pyridoxine HCl, en tant que médicament enregistré présentant un profil d'effets secondaires favorable, figure alors au premier plan. Le phosphate de pyridoxal est disponible uniquement sous forme de produit chimique et, en raison des derniers rapports relatifs à des hépatopathies, ne doit être utilisé que chez les patients ne répondant pas à la pyridoxine.

Mots clés : Crises néonatales, status epilepticus, pyridoxine, phosphate de pyridoxal

Einleitung

1954 erfolgte die Erstbeschreibung der Pyridoxin-abhängigen Epilepsie (PDE) durch Andrew Hunt, Professor am Childrens' University Hospital in Philadelphia, USA [1]. Er hatte an einem weiblichen Neugeborenen mit ätiologisch unklaren, therapieresistenten Krampfanfällen die positive Wirkung eines Vitamincocktails erkannt, welchen das Mädchen wegen einer interkurrenten Pneumonie erhalten hatte. Ein Bruder des Mädchens war vorangehend an therapieresistenten Neugeborenen-Anfällen verstorben. Die konsequente Untersuchung der einzelnen Bestandteile des Vitamincocktails erbrachte schliesslich die Erkenntnis, dass die Anfälle des Kindes auf Vitamin B6 (Pyridoxin) angesprochen hatten und bei Absetzen rezidierten. Untersuchungen auf einen Vitamin B6-Mangel verliefen negativ, und der genetische Hintergrund der Vitamin B6-abhängigen Epilepsie blieb über 50 Jahre hindurch unklar.

Innerhalb der letzten zwei Dekaden wurden durch die Erfassung biochemischer Parameter und hypothesengetriebene Forschung verschiedene genetische Defekte als molekulare Grundlagen von Vitamin B6-abhängigen Epilepsien erkannt.

Vitamin B6 ist in zahlreichen Nahrungsmitteln wie Gemüse, Getreide, Fleisch, Milch und Milchprodukten enthalten. Es wird in unterschiedlichen Vitaminen (Pyridoxin, Pyridoxamin, Pyridoxalphosphat und deren veresterten Formen) im Dünndarm als wasserlösliches Vitamin aufgenommen und durchläuft im Körper eine Umwandlung zum aktiven Vitamin, dem Pyridoxal 5'-Phosphat (**Abbildung 1**). Der Tagesbedarf für Vitamin B6 liegt bei Erwachsenen um 1,2 - 1,4 mg/Tag, beim Säugling um 0,2 mg/Tag. Vitamin B6 (PLP) ist einer der wichtigsten Kofaktoren und ist an > 140 enzymatischen Reaktionen im Aminosäure- und Neurotransmitterstoffwechsel beteiligt.

In den 60er Jahren waren in den USA Säuglinge mit Krampfanfällen aufgefallen, welche mit einer neuen Säuglingsformel ernährt wurden. Diese Anfälle waren durch einen alimentären Vitamin B6-Mangel verursacht worden, da die Nahrung im Herstellungsprozess zu stark erhitzt worden war. Ein alimentärer Vitamin B6-Mangel wird heute nur sehr selten im Rahmen schwerer Grunderkrankungen oder bei chronischer Fehlernährung in Kombination mit anderen Vitaminmangelzuständen beobachtet. Interessanterweise führen auch einige Medikamente, wie das Tuberkulostatikum Isoniazid, zu einem Vitamin B6-Mangel durch Inaktivierung. Krampfanfälle bei alimentärem oder medikamentös induziertem Vitamin B6-Mangel können durch kurzfristige Gaben von Vitamin B6 in therapeutischen Dosen (zum Beispiel 30 mg/Tag über 1 - 2 Wochen) therapiert werden.

Genetische Defekte mit Vitamin B6-abhängigen Anfällen verursachen hingegen eine lebenslange Vitamin B6-Abhängigkeit mit hyperphysiologischem Vitamin

B6-Bedarf in Dosen um 100 - 500 mg/Tag.

Genetische Defekte mit Vitamin B6-abhängigen Anfällen umfassen

1. Angeborene Defekte des Vitamin B6-Stoffwechsels
2. Angeborene Defekte mit Inaktivierung von Vitamin B6 (Pyridoxal 5'-Phosphat)

Vitamin B6-abhängige Epilepsie (Pyridoxine-Dependent Epilepsy, PDE)

Die PDE ist charakterisiert durch neonatale Anfälle mit Therapieresistenz gegen herkömmliche Antikonvulsiva [2]. Die Anfälle beginnen oft wenige Stunden postpartal mit häufigen myoklonischen und tonischen Anfallsmustern, welche in einen Status epilepticus übergehen können [3, 4]. In einigen Fällen bestanden bereits intrauterine Anfälle, welche von den Schwangeren als anhaltende rhythmische Kindsbewegungen wahrgenommen werden.

Häufig werden die Anfälle von einem enzephalopathischen Zustandsbild begleitet. Dies bedeutet, dass die Neugeborenen auch zwischen den Anfällen neurologisch auffällig bleiben. Dies zeigt sich durch eine hohe Irritabilität, Schreiatacken und Schlaflosigkeit. Dieser Zustand kann als Drogenentzugssyndrom fehlgedeutet werden. Etwa ein Drittel der Patienten mit PDE hat eine verzögerte Adaptation mit niedrigem APGAR-Score und wird daher in Zusammenschau mit den Anfällen als hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) verkannt. Im Gegensatz zur HIE sind die Anfälle bei PDE jedoch therapieresistent, ein partielles Ansprechen auf Phenobarbital ist aber möglich.

Schmitt et al. haben die Anfallsmuster und EEG-Veränderungen bei PDE ausführlich beschrieben. Diese reichen von unauffälligen Befunden oder unspezifischer Verlangsamung bis hin zu „burst suppression“-Mustern. In dem Artikel sind auch Videos von Patienten veröffentlicht [4]. Das kraniale MRI ist häufig unauffällig, kann aber auch Veränderungen mit hypoplastischem Corpus callosum, supratentorieller Atrophie, periventriculären Hyperintensitäten, intraventriculären Hämorrhagien, eine Megacisterna magna oder selten auch kortikale Dysplasien aufzeigen [2]. Etwa 85 % der Patienten zeigen nach einer ersten Gabe von Pyridoxin (50 - 100 mg i.v.) ein promptes Sistieren der Anfälle mit nachfolgender Besserung im EEG [5].

Die erste Gabe von Pyridoxin kann zu schweren Apnoen oder auch passagerem Koma führen. Daher sollte die erste Gabe in einem adäquaten Setting unter Reanimationsbereitschaft erfolgen. Bei etwa 15 % der PDE-Patienten ist die Reaktion auf die erste Pyridoxin-Dosis unschlüssig, wobei auch ein simultan abgeleitetes EEG keine genauere Interpretation erlaubt [6]. Der Aufwand einer simultanen EEG-Ableitung kann daher entfallen. Wegen des unschlüssigen Ansprechens

in 15 % der Fälle ist es jedoch wichtig, den Vitamin B6-Versuch standardisiert über 3 aufeinanderfolgende Tage mit einer Dosis von 30 mg/kg/Tag, in 2 - 3 Einzeldosen durchzuführen. Dies ermöglicht eine Erfassung aller Patienten, auch jener mit verzögertem Ansprechen [7]. Einige Patienten mit PDE zeigen neben den therapieresistenten Anfällen schwere systemische Symptome, mit galligem Erbrechen, deutlich aufgetriebenem Abdomen, Hepatomegalie, Schock, Laktatazidose oder Hypoglykämie mit rascher Besserung unter Pyridoxintherapie [5].

Obwohl die Erstbeschreibung der PDE auf das Jahr 1954 datiert, wurde der zugrundeliegende autosomal rezessiv vererbte Defekt eines Antiquitinmangels erst 2006 geklärt, welcher für einen Grossteil der PDE-Fälle verantwortlich ist [8, 9].

Das Antiquitin-Gen (*ALDH7A1*) kodiert für die Alpha-Aminoadipin-Semialdehyd-Dehydrogenase, ein Enzym im Abbau der essenziellen Aminosäure L-lysine (**Abbildung 1**). Die anstauenden Zwischenprodukte, speziell Piperideine 6-Carboxylat (P6C) führt zu einer Inaktivierung von PLP mit sekundärem „zerebralem Vitamin B6-Mangel“ und einem lebenslangen Bedarf an hyperphysiologischen Pyridoxin-Dosen. Eltern erklären wir dieses Phänomen gerne mit einem „Vitamin B6-Räuber“, auch um klarzustellen, dass es sich bei der PDE nicht um eine zu niedrige Zufuhr des Vitamins oder gar um eine Fehlernährung handelt. Für die Diagnosestellung des Antiquitinmangels gibt es verlässliche Biomarker, nämlich den Nachweis von erhöhtem Alpha-Aminoadipin-Semialdehyd (AASA) im Urin. Die AASA-Werte sinken unter Vitamin B6-Gabe, bleiben jedoch im pathologischen Bereich. Da AASA auch bei Patienten mit Molybdän-Kofaktormangel erhöht ist [10], muss simultan zur Bestimmung der AASA auch jene von Sulfozistein erfolgen. Im Labor des Kinderspitals Zürich konnte die Diagnostik des Antiquitinmangels erfolgreich aufgebaut werden, und die Bestimmung der AASA kann routinemässig angefordert werden.

Eine Erhöhung der Pipecolinsäure im Plasma oder Liquor ist ebenfalls zuverlässig, allerdings weniger spezifisch, da die Pipecolinsäure auch bei peroxisomalen Erkrankungen erhöht sein kann [7]. Aufgrund der Verfügbarkeit von Biomarkern ist ein Vitamin B6-Absetzversuch nach Ansprechen heutzutage obsolet. Nach positivem Ansprechen auf Vitamin B6 und bei Nachweis von erhöhtem AASA erfolgt zum Nachweis von Mutationen oder auch Deletionen die molekulare Untersuchung des Antiquitins [5, 11]. Auch diese Untersuchung wird im Stoffwechsellabor des Kinderspitals Zürich angeboten.

Säuglinge werden üblicherweise mit Pyridoxindosen von 20 bis 30 mg/kg/Tag, aufgeteilt in 2 - 3 Einzeldosen (ED), behandelt. Jenseits des Säuglingsalters beträgt die übliche Pyridoxin-Gesamtdosis 100 mg/Tag bis 300 mg/Tag. Pyridoxin ist in der Regel gut verträglich. Bei Dosen um 1000 mg/Tag sind (reversible) sensorische Neuropathien beobachtet worden. Individuell

kann die Hemmschwelle für diese Nebenwirkung aber auch niedriger liegen (persönliche Kommunikation V. Bok). Es empfiehlt sich daher bei den Verlaufskontrollen nach dem Vorliegen von Sensibilitätsstörungen zu fragen, und anhand der Muskeleigenreflexe die Intaktheit des Reflexbogens zu prüfen. Die Durchführung einer Nervenleitgeschwindigkeit ist lediglich bei klinischen Auffälligkeiten angezeigt.

90 % der Patienten mit Antiquitinmangel bleiben auf Pyridoxinmonotherapie anfallsfrei, 10 % erleiden afebrile Anfallsrezidive und benötigen eine Komedikation mit konventionellen Antikonvulsiva [5]. Patienten mit febrilen Anfallsrezidiven profitieren von einer passageren Verdoppelung der Pyridoxin-Dosis während der ersten 3 - 5 Infekttage.

Etwa 75 % aller Kinder mit PDE zeigen eine leichte bis moderate kognitive Beeinträchtigung, welche nur teilweise mit der Diagnoseverzögerung oder dem Genotyp korreliert [7]. Möglicherweise ist diese kognitive Beeinträchtigung durch eine Toxizität der anstauenden Stoffwechselprodukte verursacht. Dies steht im Einklang mit der Beobachtung, dass auch eine präventive intrauterine Therapie mit Pyridoxin in nachfolgenden Schwangerschaften zwar effektiv war, um das Auftreten von Anfällen zu verhindern, die Nachkommen aber dennoch eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen [7].

Daher wurden neue Therapiestrategien entwickelt, um zusätzlich zur Kompensation des zerebralen Vitamin B6-Mangels auch den Lysinstoffwechsel selbst günstig zu beeinflussen. Dies ist in Form einer lysinreduzierten, also Eiweiss-reduzierten Diät möglich [12].

Lysinreduzierte Diät als „add-on“-Behandlung des Antiquitinmangels

Die lysinreduzierte Diät ist aktuell als experimentelle Therapie, bzw. individueller Heilversuch zu verstehen, da noch nicht ausreichend Daten für ihre Wirksamkeit im Sinne eines besseren kognitiven Outcomes vorliegen. Um die Bildung der toxischen Stoffwechselprodukte (hauptsächlich AASA) zu reduzieren, wird optimal ab dem 3. - 4. Lebensmonat mit einer eiweissarmen Diät begonnen. Hierbei wird die Zufuhr von Lysin auf ca. 50 % der Norm reduziert [13]. Dies erfordert die Berechnung der Nährstoffzufuhr, insbesondere des Lysingehaltes der Nahrungsmittel anhand einer Nahrungsmitteltabelle. Ein Teilstillen ist gut möglich, da der Lysingehalt der Muttermilch im Vergleich zu Formulanahrungen gering ist. Durch den Entfall besonders eiweissreicher Nahrungsmittel ist die Diät vegetarisch (Milchprodukte oder Ei in berechneter Menge) bis vegan (keinerlei tierische Produkte). Jenseits des Säuglingsalters ist zur Abdeckung des Kalorienbedarfes der Einsatz eiweissarmer Spezialprodukte (Nudel, Brot, eiweissarmes Mehl) erforderlich. In welchem Ausmass eiweissarme Spezialprodukte zum Einsatz kommen, hängt

nicht zuletzt vom Essverhalten der Kinder ab (je mehr Appetit, umso eher müssen eiweissarme Kohlehydrate eingesetzt werden).

Für die Abdeckung des altersgemässen Eiweissbedarfes und ein normales Wachstum ist zusätzlich die Einnahme einer Aminosäurespezialmischung erforderlich, welche lysinfrei ist, jedoch alle übrigen Aminosäuren und vor allem auch Vitamine und Spurenelemente enthält. Daher ist die regelmässige und vollständige Einnahme der Aminosäuremischung wesentlich, um eine Mangelernährung zu verhindern. Die Diät des Antiquitinmangels ist ähnlich jener der Glutarazidurie Typ I (hier ist der Abbau von Lysin und Tryptophan betroffen) und weniger einschränkend als jene bei klassischer PKU. Dennoch erfordert die Durchführung eine gute Aufklärung der Eltern sowie Schulung und Begleitung durch eine erfahrene Diätassistentin. Auch die Kinderkrippe oder Aufsichtspersonen müssen gut über die Diätprinzipien informiert werden. Die Einnahme von Pyridoxin muss selbstverständlich unverändert fortgesetzt werden. Die Kostenübernahme für die lysinfreie Aminosäurespezialmischung erfolgt nach individuellem Ansuchen durch die IV.

Zur Dokumentation des Therapieeffektes erfolgt eine regelmässige Kontrolle der Biomarker (AASA und Pিপেপোলিনsäure im Urin sowie Plasma, wenn möglich auch im Liquor). Gleichzeitig erfolgen Laborkontrollen, um durch Bestimmung der Aminosäuren im Plasma, sowie zum Beispiel der Eisen- und Vitamin B12-Konzentration mögliche Nebenwirkungen der Diät im Sinne einer Mangelernährung frühzeitig zu erkennen.

Bisherige Daten haben gezeigt, dass durch die Lysin-reduzierte Diät ein weiteres Absinken der Biomarker, jedoch weiterhin keine Normalisierung derselben erfolgt [12].

Am Kinderspital Zürich sind derzeit in Zusammenarbeit mit dem Kinderspital Winterthur sowie dem Kinderspital Fribourg zwei kleine Patientinnen mit Antiquitinmangel und lysinreduzierter Diät in Betreuung. Der Diätbeginn lag bei 4 bzw. 19 Monaten. Die Akzeptanz durch die Eltern ist sehr gut. Der klinische Therapieeffekt wird zusätzlich zu den Kontrollen der Anfallsituation und EEG-Befunde mittels Griffith-Tests und jenseits des 2. Lebensjahres mit dem Baileys-Test dokumentiert.

Arginin-Supplementierung als „Tripel-Therapie“

Aufgrund der fehlenden Normalisierung der Biomarker unter Kombination von Pyridoxin und lysinreduzierter Diät, haben Forschergruppen in den USA und Kanada nun die zusätzliche Gabe von hochdosiertem L-Arginin (150 mg/kg/Tag) im Sinne einer Tripel-Therapie versucht [14]. Auch hierbei handelt es sich aktuell um eine experimentelle Therapie im Sinne eines individuellen Heilversuches. Der potenzielle Effekt basiert auf dem Prinzip der kompetitiven Hemmung, da L-Arginin

und L-Lysin im Darm, aber auch an der Bluthirnschranke über denselben Transportmechanismus aufgenommen werden. Extrem hohe Konzentrationen von Arginin können daher die Aufnahme von L-Lysin hemmen und damit den Effekt einer lysinreduzierten Diät „ersetzen“ oder verbessern. Die hochdosierte L-Arginintherapie könnte auch bei älteren Patienten mit Antiquitinmangel zum Einsatz kommen, welche die Umstellung auf eine vegetarische Diät nicht akzeptieren. Inwieweit hierdurch in späterem Lebensalter noch ein positiver Effekt in der kognitiven Leistungsfähigkeit erzielt werden kann, ist offen.

Antiquitinmangel und Folsäure

Im Jahr 2009 wurde erkannt, dass die 1995 von Keith Hyland beschriebene folsäureabhängige Epilepsie allelisch, also genetisch dem Antiquitinmangel identisch ist [15]. Dabei ist die Rolle der Folsäure bis heute unverstanden und könnte evtl. durch deren Rolle im Aminosäurestoffwechsel auf einen „Einsparungseffekt“ von Vitamin B6 zurückzuführen sein (persönliche Kommunikation mit P. Clayton 2014). Daher kann der zusätzliche Einsatz von Folsäure, 3 - 5 mg/kg/Tag als Einzeldosis, gerade bei Neugeborenen mit inkompletem Ansprechen auf Pyridoxin sinnvoll sein.

Der Vollständigkeit halber seien hier auch die kongenitale Hypophosphatasie und die Hyperprolinämie Typ II erwähnt [16].

Kongenitale Hypophosphatasie

Nur bei den schwersten Formen der kongenitalen Hypophosphatasie kann es im Neugeborenenalter noch vor Diagnose der krankheitsbestimmenden Skeletthypomineralisation zum Auftreten myoklonischer, therapieresistenter Anfälle kommen [17]. Zugrunde liegt ein autosomal rezessiv vererbter Defekt der alkalischen Phosphatase, welche neben ihrer Funktion in der Knochenmineralisation auch für die Dephosphorylierung von PLP für die zelluläre Aufnahme verantwortlich ist. Als Ausdruck dieses Effektes zeigt das Vitamin B6-Plasmaprofil bei dieser Erkrankung erhöhte Konzentrationen von PLP bereits vor einer evtl. Therapie mit Pyridoxin. Die Diagnose der kongenitalen Hypophosphatasie kann im Routinelabor durch sehr tiefe Konzentrationen der alkalischen Phosphatase, erhöhtes Serumkalzium und erniedrigte Serumphosphorspiegel gestellt werden. Mit Einführung einer Enzymersatztherapie hat sich der frühletale Verlauf dieser Erkrankung dramatisch verbessert [17].

Hyperprolinämie Typ II

Auch diese Erkrankung führt zu Pyridoxin-responsiven Anfällen, ist im Verlauf jedoch wesentlich milder und geht oft mit einer normalen kognitiven Entwicklung einher [18]. Durch einen späteren Anfallsbeginn im Kleinkindalter und das oft gute Ansprechen auf herkömmliche Antikonvulsiva entgeht diese Stoffwechselerkrankung vermutlich häufig einer korrekten Diagnose. Der Mechanismus der PLP-Inaktivierung durch sich anstauende Zwischenprodukte wurde bei dieser Erkrankung im Jahr 2000 zuallererst erkannt [19].

Im Jahr 2014 wurde beschrieben, dass auch Patienten mit PNPO-Mangel ein vollständiges Ansprechen auf Pyridoxin zeigen können (Mills, Plecko). Dies wird im nachfolgenden Abschnitt näher ausgeführt. Weiters ist bei Mutationen im KCNQ2-Gen und neonatalen tonischen Anfallsmustern ein Ansprechen auf Pyridoxin beobachtet worden [20].

Pyridox(am)in 5'-Phosphat Oxidase (PNPO)-Mangel

Erstbeschrieben wurde der PNPO-Mangel in Taiwan, wo Pyridoxalphosphat, also das aktive Vitamin B6-Vitamer, als i.v. Lösung erhältlich ist und beim Vitamin B6-Versuch zum Einsatz kommt. Da die Patienten bei Umstellung auf orales Pyridoxin Anfallsrezidive zeigten, wurde diese Epilepsie ursprünglich als Pyridoxin-resistente, hingegen Pyridoxal-Phosphat-abhängige Epilepsie beschrieben. Klinisch und in der Anfallssemiologie hat der PNPO-Mangel eine breite Überlappung zum wesentlich häufigeren Antiquitinmangel, bis auf die höhere Rate an Frühgeburtlichkeit, wie sie bei 60 % der Patienten mit PNPO-Mangel beobachtet wird [21, 22]. Publikationen der letzten Jahre zeigen für den PNPO-Mangel ein erweitertes phänotypisches Spektrum und gutes Outcome bei früher Diagnose [23]. Ein Patient entwickelte im Alter von 5 Monaten PLP responsive infantile Spasmen [24]. Auch beim PNPO-Mangel ist das MRI oft normal, bei Diagnoseverzögerung kann es aber rasch zu irreversiblen Schäden mit Signalalteration der weissen Substanz und supratentorieller Hirnatrophy kommen.

Der PNPO-Mangel führt durch einen autosomal rezessiv vererbten Enzymdefekt im endogenen Vitamin B6-Stoffwechsel zu einer reduzierten Bildung von PLP (**Abbildung 1**). Erniedrigte PLP-Konzentrationen im Liquor und abnorme Neurotransmitterprofile stellen die gemeinsame Endstrecke des PNPO sowie des Antiquitinmangels dar und erlauben keine differenzialdiagnostische Unterscheidung. 2005 wurde der genetische Hintergrund des PNPO-Mangels in der Umwandlung von Pyridoxin und Pyridoxamin in den einzigen aktiven Kofaktor, PLP, molekulargenetisch erkannt [25]. Das PNPO-Protein ist auch für das intrazelluläre Recycling

von PLP und den intrazellulären Transport von PLP-Enzymkomplexen zuständig [26]. Im Gegensatz zum Antiquitinmangel entsteht beim PNPO-Mangel ein systemischer PLP-Mangel mit Anämie und Gedeihstörung, sofern die Patienten unbehandelt die Neugeborenenperiode überleben. Ein erhöhtes Vanillactat im Urin durch verminderte Funktion der aromatischen Aminosäuredecarboxylase ist unspezifisch und aufgrund der inkonstanten Erhöhung nicht zuverlässig. Damit hat der PNPO-Mangel im Gegensatz zu den anderen Vitamin B6-abhängigen Epilepsien keinen zuverlässigen Biomarker. Bei einzelnen Patienten mit PNPO-Mangel wurde jedoch im Vitamin B6-Plasma-Profil eine deutlich erhöhte Konzentration von Pyridoxamin gefunden [27]. Diese Erhöhung ist vor aber auch unter Therapie mit PLP verwertbar. Wir haben daher am Kinderspital Zürich die Bestimmung des Vitamin B6-Plasma-Profiles etabliert und können diese zur Diagnostik des PNPO-Mangels anbieten.

Patienten mit klassischem PNPO-Mangel benötigen eine lebenslange Therapie mit PLP, 30 bis 60 mg/kg/Tag in 4 - 6 Einzeldosen. Ähnlich dem Antiquitinmangel kann die erste Dosis zu schweren Apnoen und passagegerem Koma führen. Die Ursache dieser Reaktion ist weiterhin unklar. Patienten mit PNPO-Mangel sind häufig sehr sensibel auf das Einhalten der Dosisintervalle und zeigen häufig Anfallsrezidive. Da Riboflavin als Kofaktor des PNPO-Enzyms wirkt, kann evtl. ein zusätzlicher Therapieversuch mit Riboflavin (Vitamin B2), 200 mg/Tag erfolgen (cave: verursacht starke Gelbfärbung des Harns). Bei Mutationen, welche zu keiner Bildung eines aktiven PNPO-Proteins führen, ist dieser Versuch sinnlos. Ausserhalb von Asien ist PLP nur als nicht registrierte Substanz (Chemikalie) erhältlich.

Das Nebenwirkungsprofil von PLP unterscheidet sich ganz wesentlich von jenem von Pyridoxin. Gemäss jüngsten Berichten über zwei Patienten kann die Langzeitanwendung von PLP in hohen Dosen um 100 mg/kg/Tag zu Leberfibrose und sogar Leberzirrhose führen [24, 28]. Dies könnte durch eine Oxidation von PLP vor Verabreichung begünstigt werden. PLP soll daher unmittelbar vor oraler Verabreichung aufgelöst werden.

Pyridoxin-responsive PNPO-Mutationen

2014 wurden in zwei unabhängigen Publikationen insgesamt 17 Patienten mit Pyridoxin responsiven PNPO-Mutationen beschrieben [24, 29]. Dabei handelt es sich durchwegs um PNPO Mutationen mit Restaktivität, sodass unter Pyridoxin eine vermehrte Bildung von PLP resultieren dürfte. Zusammengefasst war der Response auf Pyridoxin in dieser Gruppe häufig etwas verzögert und oft erst unter kontinuierlicher Anwendung im Lauf der Tage erkennbar. Unter den Pyridoxin-responsiven PNPO-Mutationen fand sich eine prävalente „founder“-Mutation (R225H) aus dem Kosovo. Aktuell sind am Kinderspital St. Gallen drei Patienten

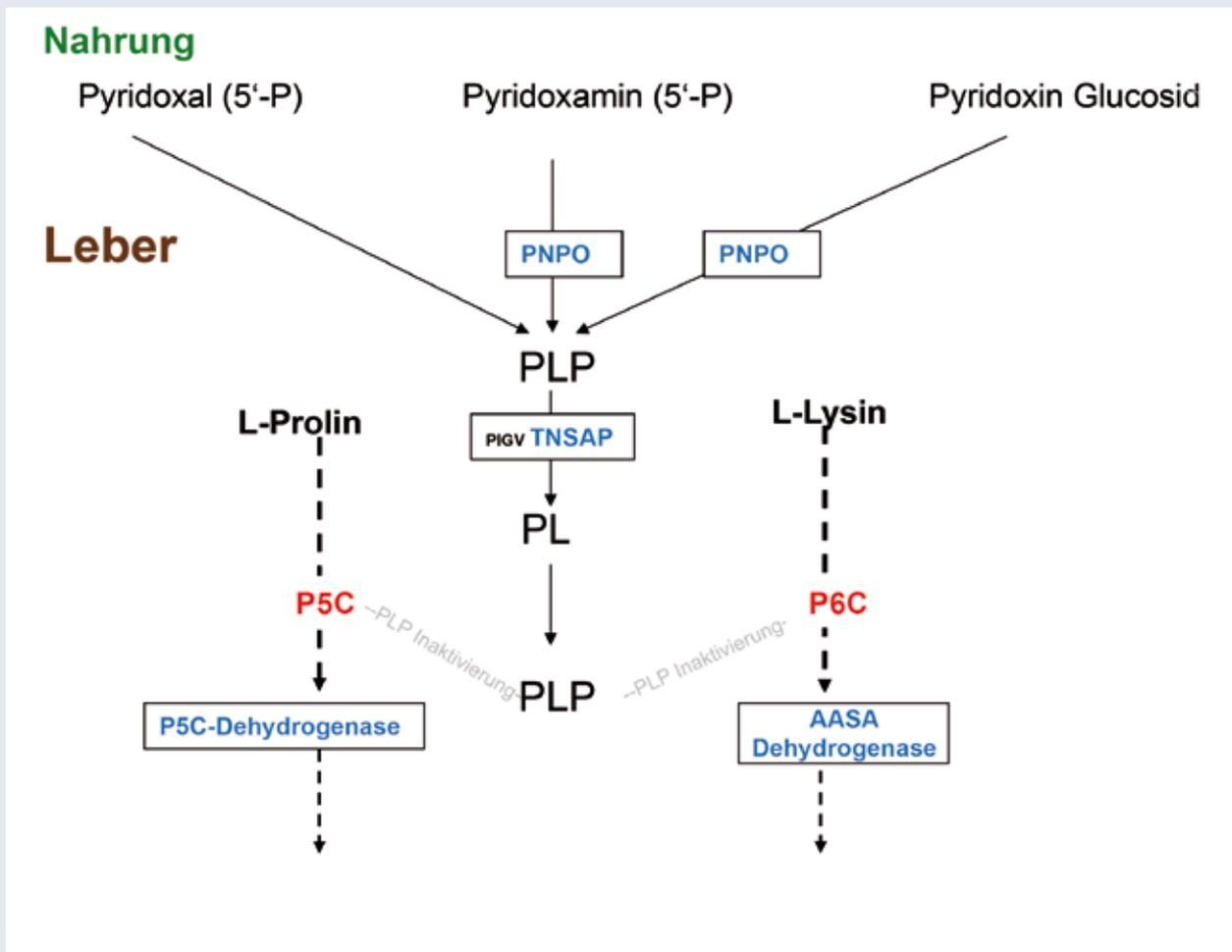


Abbildung 1: Vitamin B6 wird aus der Nahrung in Form dreier unterschiedlicher Vitamere, Pyridoxal, Pyridoxamin und Pyridoxin, und deren Phosphorester aufgenommen. In der Leber werden Pyridoxamin und Pyridoxin durch das Enzym Pyridox(am) in 5'-Phosphat-Oxidase (PNPO) in den einzigen aktiven Kofaktor, Pyridoxal 5'-Phosphat (PLP) umgewandelt. Die Aufnahme in die Zelle erfolgt in de-phosphorylierter Form durch Wirkung der gewebsunspezifischen alkalischen Phosphatase („tissue non specific alkaline phosphatase TNSALP“). PLP dient als Kofaktor in > 140 Enzymreaktionen im Aminosäure- und Neurotransmitterstoffwechsel. Beim PNPO-Mangel kommt es zu einer verminderten Bildung von PLP, beim TNSALP-Mangel (kongenitale Hypophosphatasie) zu einer verminderten Aufnahme von PLP in die Zelle. Beim Antiquitinmangel sowie der Hyperprolinämie kommt es durch anstauende Stoffwechselprodukte zur Inaktivierung von PLP.

und am Kinderspital Bern ein Patient mit Pyridoxin-responsiven PNPO-Mutationen in Betreuung. Interessanterweise wurde von Levtova et al. bei einem Patienten mit Homozygotie für diese Mutation vor Therapiebeginn ein normaler PLP-Spiegel im Liquor gemessen [22]. Dies unterstreicht die Rolle des PNPO-Proteins im Recycling und intrazellulären Targeting von PLP. Die Umstellung auf PLP führte bei zwei nicht verwandten Patienten aus dieser Gruppe zu einem Status epilepticus und sollte daher nur bei mangelnder Anfallsfreiheit und schrittweise versucht werden. Der Mechanismus dieser paradoxen Reaktion ist aktuell unklar; bei langsamem Vorgehen über Wochen scheint ein erfolgreiches Umstellen möglich [30].

Mills et al. diskutieren in ihrer Studie [24] auch PNPO-Gen-Polymorphismen mit hoher Restaktivität als Suszeptibilitätsgen für Epilepsie im Allgemeinen.

Dies deckt sich mit Erkenntnissen aus GWAS-Studien, welche eine klare Assoziation der Epilepsie zu dem Locus 17q21.32 in allernächster Nachbarschaft zum PNPO-Gen erbrachten (nahe rs72823592).

Patienten mit Pyridoxin-responsiven PNPO-Mutationen sollen, sofern anfallsfrei, mit Pyridoxin-Monotherapie weitergeführt werden. Dabei können die notwendigen Dosierungen zum Erhalt der Anfallsfreiheit etwas höher liegen als beim Antiquitinmangel und eine Aufteilung in mehrere Einzeldosen sowie regelmässige Dosisintervalle erfordern.

Pyridoxin versus PLP

Bei ätiologisch unklaren, therapieresistenten Anfällen sollte vom Neugeborenen bis zum frühen Kleinkindalter ein standardisierter Vitamin B6-Versuch erfolgen. In Anbetracht der grösseren Häufigkeit des Antiquitinmangels gegenüber dem PNPO-Mangel sowie Berichten über die potenzielle Lebertoxizität von PLP sollte für diesen standardisierten Vitamin B6-Versuch in erster Linie Pyridoxin zur Anwendung kommen. Der Pyridoxintest sollte beim Neugeborenen mit einer Dosis von 30 mg/kg/Tag in 2 - 3 Einzeldosen über 3 aufeinanderfolgende Tage, i.v. oder fakultativ p.o. durchgeführt werden. Bei fehlender Wirksamkeit sollte individuell nach 24 - 72 h eine Zusatztherapie mit Folinäure, 3 - 5 mg/kg/Tag als Einzeldosis, oder ein Wechsel zu PLP 40 - 60 mg/kg/Tag in 4 - 6 Einzeldosen erwogen werden.

PNPO-Patienten, welche unter Pyridoxin anfallsfrei sind, sollten nicht auf PLP umgestellt werden. Bei mangelnder Anfallsfreiheit unter Pyridoxin und gesichertem PNPO-Mangel sollte ein langsames, schrittweises Umstellen auf PLP über 3 - 4 Wochen erfolgen.

Referenzen

1. Hunt AD, Jr, Stokes J, Jr, Mc Crory, Stroud HH. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics* 1954; 13: 140-145
2. Gospe SM, Jr. Pyridoxine-Dependent Epilepsy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. (eds): *Titel des Buches?* Seattle WA: GeneReviews(R), 1993
3. Plecko B, Stockler S. Vitamin B6 dependent seizures. *Can J Neurol Sci* 2009; 36(Suppl 2): S73-77
4. 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: e133-142
5. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain* 2010; 133: 2148-2159
6. 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
7. 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
8. Mills PB, Struys E, Jakobs C et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 2006; 12: 307-309
9. Plecko B, Paul K, Paschke E et al. Biochemical and molecular characterization of 18 patients with pyridoxine-dependent epilepsy and mutations of the antiquitin (ALDH7A1) gene. *Hum Mutat* 2007; 28: 19-26
10. Struys EA, Nota B, Bakkali A et al. Pyridoxine-dependent epilepsy with elevated urinary alpha-amino adipic semialdehyde in molybdenum cofactor deficiency. *Pediatrics* 2012; 130: e1716-1719
11. Mefford HC, Zemel M, Geraghty E et al. Intragenic deletions of ALDH7A1 in pyridoxine-dependent epilepsy caused by Alu-Alu recombination. *Neurology* 2015; 85: 756-762
12. van Karnebeek CD, Hartmann H, Jaggamantri S et al. Lysine restricted diet for pyridoxine-dependent epilepsy: first evidence and future trials. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 335-344
13. van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S, Jaggamantri S et al. Lysine-restricted diet as adjunct therapy for pyridoxine-dependent epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. *JIMD Rep* 2014; 15: 1-11
14. Coughlin CR, 2nd, van Karnebeek CD, Al-Hertani W et al. Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: Neurodevelopmental outcome. *Mol Genet Metab* 2015; 116: 35-43
15. 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
16. Plecko B. Epilepsie bei metabolischen Enzephalopathien. *Epileptologie* 2013; 30: 49-60
17. Whyte MP. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 233-246
18. Mitsubuchi H, Nakamura K, Matsumoto S, Endo F. Biochemical and clinical features of hereditary hyperprolinemia. *Pediatr Int* 2014; 56: 492-496
19. Farrant RD, Walker V, Mills GA et al. Pyridoxal phosphate de-activation by pyrroline-5-carboxylic acid – Increased risk of vitamin B-6 deficiency and seizures in hyperprolinemia type II. *J Biol Chem* 2001; 276: 15107-15116
20. Reid ES, Williams H, Stabej PL et al. Seizures due to a KCNQ2 mutation: Treatment with vitamin B. *JIMD Rep* 2015; Oct 8 Epub ahead of print
21. Clayton PT. B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 317-326
22. Levtova A, Camuzeaux S, Laberge AM et al. Normal cerebrospinal fluid pyridoxal 5'-phosphate level in a PNPO-deficient patient with neonatal-onset epileptic encephalopathy. *JIMD Rep* 2015; 22: 67-75
23. Porri S, Fluss J, Plecko B et al. Positive outcome following early diagnosis and treatment of pyridoxal-5'-phosphate oxidase deficiency: a case report. *Neuropediatrics* 2014; 45: 64-68
24. Mills PB, Camuzeaux SSM, Footitt EJ et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain* 2014; 137: 1350-1360
25. Mills PB, Surtees RA, Champion MP et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1077-1086
26. Musayev FN, Di Salvo ML, Saavedra MA et al. Molecular basis of reduced pyridoxine 5'-phosphate oxidase catalytic activity in neonatal epileptic encephalopathy disorder. *J Biol Chem* 2009; 284: 30949-30956
27. Footitt EJ, Clayton PT, Mills K et al. Measurement of plasma B6 vitamers profiles in children with inborn errors of vitamin B6 metabolism using an LC-MS/MS method. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 139-145
28. Sudarsanam A, Singh H, Wilcken B et al. Cirrhosis associated with pyridoxal 5'-phosphate treatment of pyridoxamine 5'-phosphate oxidase deficiency. *JIMD Rep* 2014; 17: 67-70
29. Plecko B, Paul K, Mills P et al. Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. *Neurology* 2014; 82: 1425-1433
30. Ware TL, Earl J, Salomons GS et al. Typical and atypical phenotypes of PNPO deficiency with elevated CSF and plasma pyridoxamine on treatment. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 498-502

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Barbara Plecko
Extraordinariat Neurologie
Univ. Kinderspital Zürich
Eleonorenstiftung
Universität Zürich
Steinwiesstrasse 75,
CH 8032 Zürich
Tel. 0041 44 266 73 30
Fax 0041 44 266 71 63
barbara.plecko@kispi.uzh.ch

The Michael Prize 2017

Awarded for the first time in 1963 to encourage epilepsy research in Germany, to date the MICHAEL PRIZE is one of the most highly regarded international awards for the best contributions to experimental and clinical research which promote further developments in epileptology.

The MICHAEL PRIZE is awarded biennially and is specifically addressed to younger researchers not older than 45 years of age.

The prize money is 20.000 Euro.

The MICHAEL PRIZE 2017 will be awarded for research in one of the following fields:

Clinical neurophysiology

- Neuropsychology, Psychology and Psychiatry
- Neuroimaging

For the MICHAEL PRIZE 2017 may be considered

- up to three scientific papers in English language which may be published or submitted for publication
- at least one of the papers, already published or not, must be from the period 2015 / 2016

The papers (publications or manuscripts) must be submitted to the STIFTUNG MICHAEL

before December 31, 2016

together with a curriculum vitae and with an indication which of the three eligible fields the applicant's research is referring to. Letters of support will not be considered.

For entry form and upload, please consult:
www.michael-foundation.de/michael-prize

The applications submitted will be rated by an independent jury consisting of:

- Heidrun Potschka, Munich / Germany
- Matthias Koepp, London / UK
- Yushi Inoue, Shizuoka / Japan

The final decision will be taken by the Board of Trustees of the Michael Foundation; legal recourse is excluded.

Since 2006, the MICHAEL PRIZE is kindly sponsored by UCB International

Stiftung Michael
Alsstr. 12
D – 53227 Bonn / Germany
E-mail: post@stiftung-michael.de
www.stiftung-michael.de

Abkürzungen

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

Zusammenfassung

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

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

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

Bernhard Schmitt

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

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

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

Epileptologie 2016; 33: 112 – 116

Schlüsselwörter: BNS-Epilepsie, West-Syndrom, Behandlung

Infantile Spasms and West Syndrome

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

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

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

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

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

Key words: Infantile spasms, West syndrome, treatment

Spasmes infantiles et syndrome de West

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

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

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

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

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

Einleitung

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

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

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

Definition und Klinik

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

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

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

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

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

Ätiologie

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

Diagnostik

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fallstricke

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

Therapieziele und Voraussetzungen für optimale Behandlung

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

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

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

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

Therapie

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

Hormontherapie

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

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

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

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

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

Vor Therapie:

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

Unter Therapie:

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

Nach Therapie:

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

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

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

Vigabatrin

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

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

Andere Medikamente und ketogene Diäten

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

Epilepsiechirurgie

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

Voraussetzungen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff bei BNS-Epilepsie sind:

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

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

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

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

Kommentar

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

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

Ausblick

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

Referenzen

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

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

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

Anna Tina Kruker und Thomas Schmitt-Mechelke
Neuropädiatrie, Kinderspital Luzern, Luzerner
Kantonsspital, Luzern

Zusammenfassung

Nicht-epileptische paroxysmale Ereignisse sind die häufigste Differenzialdiagnose epileptischer Anfälle im ersten Lebensjahr. Eine rasche und korrekte Diagnosestellung ist entscheidend zur Verhinderung unnötiger Diagnose- und Therapiemassnahmen oder aber zur Einleitung rascher Überwachung und Therapie. Neben einer detaillierten Anamnese sind Videoaufnahmen der Eltern das wichtigste diagnostische Hilfsmittel. Folgende klinisch relevanten nicht-epileptischen paroxysmalen Ereignisse im ersten Lebensjahr werden näher beschrieben: Benigne Schlafmyoklonien, Apnoen und Hyperekplexie im Neugeborenen- sowie „Affektkrämpfe“ („breath holding spells“), „Schauderattacken“ („shuddering attacks“), benigner paroxysmaler Torticollis, „tonic upward gaze“, Selbststimulation und benigne nicht-epileptische infantile Spasmen im Säuglingsalter.

Epileptologie 2016; 33: 117 – 122

Schlüsselwörter: Nicht-epileptische paroxysmale Ereignisse, Neugeborene, Säuglinge

Les épisodes paroxystiques non épileptiques dans la 1ère année de vie

Les épisodes paroxystiques non épileptiques sont le diagnostic différentiel le plus fréquent des crises épileptiques dans la 1ère année de vie. Poser rapidement le bon diagnostic est primordial pour éviter, inutilement, de poursuivre des investigations, d'instaurer des traitements et imposer une surveillance. En plus d'une anamnèse détaillée, les vidéos filmées par les parents sont l'aide la plus précieuse au diagnostic. Nous décrivons plus précisément les paroxysmes non épileptiques suivants, choisis pour leur pertinence durant la 1ère année de vie : myoclonies bénignes du sommeil, hyperekplexia, spasmes du sanglot, accès de frissonnement („ shuddering attacks “), torticollis paroxystique bénin, déviation tonique du regard vers le haut („ tonic upward gaze “), autostimulation et les spasmes infantiles bénins non épileptiques.

Mot-clés : Episodes paroxystiques non épileptiques, nouveau-nés, nourrissons

Non-Epileptic Paroxysmal Events in Neonates and Infants

Non-epileptic paroxysmal events represent the most important differential diagnosis to epileptic seizures in the first year of life. A timely and precise diagnosis is crucial in order to avoid unnecessary diagnostic work-up and to establish adequate therapy and monitoring. Taking a meticulous history and evaluating video-recordings of the events are the most helpful diagnostic tools. The following clinically relevant non-epileptic events occurring in the first year of life will be delineated: benign neonatal sleep myoclonias, apnoeas, neonatal hyperekplexia, blue breath holding spells, white spells, shuddering attacks, benign paroxysmal torticollis, tonic upward gaze, gratification disorder, benign non-epileptic infantile spasms/myoclonias.

Key words: Non-epileptic paroxysmal events, neonatal, infantile

Einleitung

Nicht-epileptische paroxysmale Ereignisse sind Zeichen einer plötzlich auftretenden neurologischen, hämodynamischen, respiratorischen oder gastrointestinalen physiologischen (überschiessenden) Funktion oder kurzzeitigen Dysfunktion [1]. Im ersten Lebensjahr sind sie die wichtigste Differenzialdiagnose epileptischer Anfälle. Oft sind sie harmlos; die korrekte Diagnosestellung ist entscheidend zur Verhinderung unnötiger Diagnose- und Therapiemassnahmen oder aber zur Einleitung rascher Überwachung und Therapie.

Der diagnostizierende Arzt beobachtet selten ein paroxysmales Ereignis, weshalb elterliche Filmaufnahmen, beispielsweise mit dem Mobiltelefon, oft besonders hilfreich sind. Wichtige Fragen zur diagnostischen Einordnung sind: Ist dies zuvor bereits einmal passiert? Hat ein anderes Familienmitglied ähnliche Episoden?

Die im Folgenden beschriebenen nicht-epileptischen paroxysmalen Ereignisse beschränken sich auf das erste Lebensjahr und sind nach Alter sowie klinischer Häufigkeit gegliedert.

Neugeborene (Geburt bis Alter 1 Monat)

Das Neugeborene zeigt physiologischerweise eine Vielzahl an paroxysmalen Bewegungen wie schlafgebundene Myoklonien, konjugierte oder unkonjugierte Augenbewegungen und Saugbewegungen. Sein sich an der Grenze zur Reife befindendes Kreislaufzentrum bedingt eine eingeschränkte kardiale Reaktionsbreite, und es bedarf aufgrund dieser Vulnerabilität einer sorgfältigen Evaluation paroxysmaler Ereignisse.

1. Benigne Schlafmyoklonien des Neugeborenen

Dabei handelt es sich um ein wahrscheinlich unterdiagnostiziertes Phänomen mit im „non-rapid-eye-movement (REM)“-Schlaf bilateralen, meist symmetrischen, repetitiven, in der Amplitude an- und wieder abschwelenden Zuckungen der Arme und/oder Beine. Manchmal treten die Zuckungen gekreuzt auf; typischerweise ist das Gesicht nicht betroffen. Die Myoklonien sistieren charakteristischerweise, sobald das Kind geweckt wird. Benigne Schlafmyoklonien können schon am ersten Lebenstag (oder eventuell pränatal) auftreten, werden bis zum dritten Lebensmonat seltener und verschwinden spontan; ein Auftreten bis zum Alter von 3 Jahren ist beschrieben [2]. Sie werden häufiger bei Kindern drogenabhängiger Mütter nach neonatalem Opiatentzug beobachtet [3]. Als Provokationsfaktor wird eine vestibuläre Stimulation (typischerweise Auftreten beim Umhergetragen werden oder beim Autofahren im Kindersitz) beobachtet. Die Diagnose ist rein klinisch aufgrund der charakteristisch streng schlafgebundenen Extremitätenmyoklonien möglich, die nicht auf passive Beugung/Berührung der Extremität, wohl aber durch Wecken verschwinden. Ihre Ätiologie ist unklar, familiäres Auftreten mit mutmasslich autosomal-dominanter Vererbung sehr selten [4]. Eine symptomatische Therapie ist nicht etabliert – und in Anbetracht von gutartiger Klinik und uneingeschränkter Prognose auch nicht nötig.

2. Apnoen des ehemals Frühgeborenen

Eine Apnoe ist definiert als Ausbleiben der Atmung für 20 Sekunden oder länger oder eine kürzere Atempause begleitet von Bradykardie (< 100 Schläge pro Minute), Zyanose oder Blässe [5]. Apnoen treten vor allem bei Frühgeborenen auf; ihre Häufigkeit korreliert invers mit dem Gestationsalter: unter einem Alter von 28 Schwangerschaftswochen (SSW) treten bei allen

Kindern Apnoen auf, mit 40 SSW nur noch bei 2 % [6], und nach 43 SSW sind ausgeprägte Apnoen oder Bradykardien sehr selten [7]. Pathophysiologisch wird eine Hirnstammunreife angenommen. Eine „klassische“ Apnoe des Frühgeborenen kann mit leichten, nicht-convulsiven Myoklonien einhergehen. Im Gegensatz zur einer sekundären, convulsiven Apnoe als Zeichen eines epileptischen Anfalles zeigen die klassischen Apnoen des Frühgeborenen keinen Anstieg von Herzfrequenz oder Blutdruck, sondern tendenziell eine Bradykardie. Die Herzfrequenzmessung ist in diesen Fällen diagnostisch [8]. Therapeutisch wird in erster Linie Koffeinzitat angewandt [5]. Epileptisch bedingte convulsive Apnoen bei Neugeborenen gehen meist mit stereotyper hypomotorischer Arrest-Symptomatik mit geöffneten Augen, perioraler Zyanose und Tachykardie analog komplexer Partialanfälle bei älteren Kindern einher. Sie kommen eher bei reifen Neugeborenen, zum Beispiel nach zerebrovaskulären Insulten, vor und sollten bei Frühgeborenen erwogen werden, wenn eine Atemantriebsstimulierende (potenziell pro-convulsive) Therapie mit Koffein zu einer Zunahme der Symptomatik führt.

3. Hyperekplexie

Erstmals 1958 beschrieben und 1966 anhand einer holländischen Familie als autosomal dominant vererbt erkannt und publiziert, sind bisher ca. 70 von dieser seltenen Erkrankung betroffene Familien dokumentiert [9]. Bislang bekannte, zugrundeliegende Veränderungen betreffen Mutationen in den Genen der Alpha-Untereinheit des Glyzin-Rezeptors (GLRA1) und des Glyzin-Transporters GlyT2 (SLC6A5) [10]. Klinisch wird zwischen einer Major- und einer Minor-Form unterschieden, wobei bei bereits im Neugeborenenalter Betroffenen die Major-Form vorliegt. Die charakteristische Symptomtrias besteht (a) aus einem angespannten Muskeltonus des alerten Neugeborenen im Wachzustand, was in einer „Steifheit“ des gesamten Kindes („Stiff baby syndrome“) resultiert, (b) überschiessenden Schreckreaktionen auf vor allem auditorische, aber auch taktile Stimuli, und (c) Schlafmyoklonien. Überaus heftige intrauterine Bewegungen können die Mütter der noch ungeborenen Kinder aus dem Schlaf geweckt haben [11]. Diagnostisch wird dem Neugeborenen die Nase angetippt oder ins Gesicht geblasen, was zu einer nicht oder nur verzögert habituierbaren Schreckreaktion mit Zurückwerfen des Kopfes und tonischem Flektieren des Körpers führt [12]. Schwere Major-Formen der Hyperekplexie können durch repetitive Schreckreaktionen zu prolongierten Apnoen mit Asystolie führen [13], und mehrere plötzliche neonatale Todesfälle sind beschrieben [14]. Ein Therapiebeginn ist daher rasch und unter kardiopulmonal monitorisierten Bedingungen nötig, Mittel der Wahl ist der GABA-Rezeptor-Antagonist Clonazepam in einer Dosierung von 0,1 – 0,2

mg/kg/die [14, 15]. Als pharmakologisch wirksam wird eine kompensatorische Funktionsübernahme des defekten Glyzin-gesteuerten durch den GABA-gesteuerten Chloridkanal angenommen [15].

Säuglinge (1 Monat bis 1 Jahr)

Die Pathophysiologie nicht-epileptischer paroxysmaler Ereignisse beim Säugling ist variabler als beim Neugeborenen. Oft führt eine genaue Anamnese zur Diagnosefindung. Die folgenden Fragen sind wichtig: Wurde das Ereignis provoziert? Veränderte sich die Farbe des Kindes, wenn ja, wie? Bewegten sich die Augen in eine Richtung? War ein Körperteil besonders betroffen?

1. „Affektkrämpfe“

Mit einer Prävalenz von 2,5 - 4 % sind „Affektkrämpfe“ die häufigsten paroxysmalen nicht-epileptischen Ereignisse im Kindesalter. Sie treten meist ab ca. 6 Monaten auf, wobei auch jüngere Kinder beschrieben sind, zeigen eine maximale Frequenz im Alter von 12 - 18 Monaten und wachsen bis zum Alter von 7 Jahren aus [16]. Während die deutsche Bezeichnung den Auslöser, d.h. eine Gemütsreaktion (Affekt) auf einen Trigger wie Schmerz, Schreck oder Wut bezeichnet, beschreibt die englische Bezeichnung „breath holding spells“ einen Teil der Pathophysiologie. Diagnostisch wegweisend ist die Anamnese: durch einen äusseren emotional als aufregend empfundenen Reiz (beispielsweise ein plötzlicher Schmerzreiz oder durch ein Verbot) kommt es zu einer Emotionskaskade mit prolongiertem Schreien, aus dessen endexpiratorischer Phase das Kind nicht herausfindet und in eine Apnoe gerät. Als ursächlich für den fehlenden Inspirations-Antrieb wird eine Dysregulation des autonomen Nervensystems mit Sympathikus-Überaktivität angenommen [17]. Mit fehlender alveolärer Oxygenierung kommt es zu funktionalen intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts und Zyanose [18]. Die resultierende zerebrale Hypoxämie führt initial zu Tonusverlust, dann zu einer „Dezerebrierungsstarre“ mit gestreckten Beinen und innenrotierten Armen. Spinale Myoklonien der Extremitäten können dazukommen und Anlass zur Verwechslung mit einem echten epileptischen Anfall sein. Nach mehreren Sekunden setzt der Atemantrieb wieder ein, die Zyanose verschwindet und das Bewusstsein gelangt zurück. Meist ist das Kind danach müde und schläft für ca. 1 Stunde. In über 30 % der Fälle liegt eine positive Familienanamnese vor, was die Pathophysiologie einer genetisch bedingten Dysregulation des autonomen Nervensystems unterstützt [16]. An Diagnostik wird eine Blutbild- und ggf. Ferritinkontrolle empfohlen, um eine allenfalls vorliegende Eisenmangelanämie substituierend zu korrigieren, was (in einer kleinen Studie) zu Regredienz der Af-

fektkrämpfe geführt hatte [19]. Die Eltern sind über die Gutartigkeit der Affektkrämpfe und ihren natürlichen Verlauf (Nachschlaf, Auswachsen bis spätestens zum Schulalter) zu informieren, so dass die Affektkrämpfe nicht als eine die Erziehung beeinflussende Drohung wahrgenommen werden.

Die eben beschriebene, häufigere (ca. ¾ der Fälle) Unterform wird als „zyanotischer“ im Gegensatz zum „blassen Affektkrampf“ bezeichnet. Letzterem zugrundeliegend ist wahrscheinlich ebenfalls eine autonome Dysregulation, jedoch mit überschüssiger Parasympathikus-Aktivität, was zu Bradykardie, Blässe und konsekutiv zerebraler Minderperfusion führt [18]. Dieselbe Pathophysiologie liegt bei sogenannten „blassen oder vaso-vagalen Reflextypen“ zum Beispiel auf einen Schmerzreiz hin vor. In diesen Fällen ist eine genaue Anamnese inkl. Familienanamnese zur Abgrenzung von kardial bedingten Rhythmusstörungen wichtig, die eher bei körperlicher Belastung und nicht auf einen als unangenehm empfundenen Reiz auftreten.

In praxi selten vorkommend und aus didaktischen Gründen hier nur am Rand erwähnt, kann es nach einem Affektkrampf, wie nach einer Synkope, zu einem sekundären epileptischen Anfall nach initialer zerebraler Hypoxämie kommen; diesbezüglich sei auf entsprechende Literatur verwiesen [20].

2. Shuddering attacks

„Shuddering attacks“ (Schauder-Attacken) haben ihre Erstmanifestation typischerweise im Säuglingsalter [21]. Wahrscheinlich wird die Häufigkeit des Phänomens unterschätzt [21, 22], da transient, benigne und ab der 2. Dekade nicht mehr auftretend. Die betroffenen Kinder zeigen ausschliesslich im Wachzustand ein hochfrequentes Zittern von Kopf und Schultern, manchmal auch des Rumpfes, bei erhaltenem Bewusstsein. Eine Episode dauert wenige Sekunden, kann aber über 100 Mal täglich auftreten. Typische Situationen des Auftretens sind während des Gefüttertwerdens, während des Essens oder während Miktion, wobei der Grund dafür und somit die Pathophysiologie ungeklärt sind. Der vormals angenommene Zusammenhang mit essenziellem Tremor konnte mit nachfolgenden Studien nicht bestätigt werden [23, 24], womit die zuvor propagierte Betablockertherapie nun nicht mehr auf wissenschaftlicher Grundlage empfohlen werden kann.

3. Benigner paroxysmaler Torticollis

Die Episoden des benignen paroxysmalen Torticollis sind gekennzeichnet durch eine plötzlich einsetzende, dyston anmutende Kopffrotation und -neigung, teilweise mit zusätzlicher Rotation im Rumpf und Bewegungen der Arme. Blässe, Erbrechen, unsicheres Gangbild und generalisierte Malaise können hinzukommen [25].

Ab dem Alter von 2 Monaten beschrieben, werden die bis zu mehrmals täglich auftretenden und mehrere Stunden bis Tage anhaltenden Attacken ab dem Alter von 2 Jahren seltener und enden mit 3 Jahren [26]. Bereits 1981 wurde aufgrund positiver Familienanamnese und typischer, im Verlauf manifester Klinik bei den Indexpatienten selbst ein Zusammenhang des benignen paroxysmalen Torticollis mit Migräne hergestellt [25]. In der Zwischenzeit wurden als mögliche Ursache Mutationen in den Genen für CACNA1A und PRRT2 für beide klinischen Entitäten beschrieben [27, 28]. Die Funktion des von PRRT2 kodierten transmembranen, zerebral vor allem in Basalganglien und im Kortex ausgeprägt exprimierten Proteins, ist Gegenstand der Forschung; ein Zusammenhang mit Ionenkanalfunktion, wie dies für CACNA1A (Kalziumkanal) bekannt ist, würde einen Erklärungsansatz liefern für das Ansprechen auf Oxcarbazepin/Carbamazepin sowohl bei benignem paroxysmalen Torticollis als auch hemiplegischer Migräne [29, 30]. Aufgrund seines günstigeren Nebenwirkungs-/Interaktionsprofils ist Oxcarbazepin als Mittel der Wahl vorzuziehen und wird unsererseits empfohlen bei Kindern mit rezidivierendem, die motorische Entwicklung beeinträchtigenden benignen paroxysmalen Torticollis.

Differenzialdiagnostisch ist einerseits eine extrapyramidal-motorische Nebenwirkung durch beispielsweise Metoclopramid anamnestisch auszuschliessen, andererseits muss ein Sandifer-Syndrom in Betracht gezogen werden. Bei letzterem handelt es sich um ebenfalls dyston wirkende Kopf- und Halsbewegungen zur linken Seite bei Kindern (oder Erwachsenen) mit gastroösophagealem Reflux und Hiatus-Hernie. Möglicherweise führt die Vagusreizung in dieser Position zu einer gewollten verbesserten Peristaltik des Ösophagus, um den gastroösophagealen Reflux zu vermeiden oder zu lindern [31].

4. Tonic upward gaze

Dabei handelt es sich um eine Augenbewegungsstörung mit intermittierendem, tonischem, konjugiertem Aufwärtsblick mit kompensatorischer Kopfneigung nach ventral [32]. Bei den vier erstbeschriebenen Fällen lagen zudem folgende Charakteristika vor: Beginn im Säuglingsalter, okuläre Sakkaden nach unten bei versuchtem Abwärtsblick, normale horizontale Augenbewegungen, tageszeitliche Schwankungen der Ausprägung mit Besserung nach Schlaf, Verschlechterung bei febriler Erkrankung, bis auf eine mögliche milde Ataxie unauffällige neurologische Untersuchung sowie normale Befunde von Bildgebung, Elektroenzephalogramm (EEG) und Neurotransmittern im Liquor in allen untersuchten drei (von vier) Fällen [33]. Spätere Untersuchungen zeigten in ca. 1/2 - 2/3 der Fälle Lernschwierigkeiten bis zu Lernbehinderung, weshalb von den Erstbeschreibern das Wort „benigne“ aus der

Benennung gestrichen wurde [34]. Bei 8 Schweizer Kindern lag eine normale kognitive Entwicklung vor bis zu einem „follow-up“ im Alter von 20 - 39 Monaten [35]. Eine betreffend Kognition bessere Prognose wurde bei Kindern mit späterer Erstmanifestation diskutiert [36]. Die Augenbewegungsstörung sistiert meist nach 1 - 4 Jahren [36], wobei vertikaler oder horizontaler Nystagmus, Strabismus, hypometrische Sakkaden oder eine Ataxie (in ¼ der Fälle) persistieren können. Bei gewissen Patienten waren – nicht sicher kausale – MRI-Auffälligkeiten gefunden worden; eine Bildgebung wird zur Eingrenzung der Differenzialdiagnosen jedoch empfohlen [34]. Differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden sollten okulogyre Krisen aufgrund einer hereditären neurometabolischen Erkrankung, eine medikamentöse Nebenwirkung (zum Beispiel L-Dopa, Risperidon) oder eine retinale Pathologie. Die Pathogenese ist unklar. Eine Neurotransmitterdysbalance wurde aufgrund der tageszeitlichen Schwankungen und Besserung nach Schlaf hypothetisiert, und eine Therapie mit L-Dopa führte möglicherweise in einigen Fällen zur Besserung, ohne dass diese explizit publiziert wurde [34]. Vor kurzem wurden Mutationen im Gen CACNA1A bei betroffenen Patienten gefunden [37]; autosomal dominante Vererbungsgänge sind beschrieben [34].

5. Selbststimulation („gratification disorder“)

Dem Neuropädiater gut bekannt, ist dieses Phänomen in der Literatur nur am Rande beschrieben. Typischerweise im Säuglingsalter beginnend und fast ausschliesslich bei Mädchen vorkommend, handelt es sich dabei um rhythmische Bewegungen der Beine und des Beckenbereichs im Wachzustand. Durch die repetitiven Bewegungen wird ein Druck auf den Genitalbereich ausgeübt. Eine Position, in welcher dies gut möglich ist, ist das fixierte Sitzen im Auto oder im Kindersitz am Tisch. Oft sind die Bewegungen begleitet von eingeschränktem Bewusstsein, Gesichtsrötung, angestrengtem Gesichtsausdruck und Schwitzen. Das bis ins Vorschulalter hinein beobachtete Phänomen ist gutartig und selbstlimitiert. Hauptaufgabe des diagnostizierenden Arztes ist die adäquate Information und Beruhigung der Eltern.

6. Benigne nicht-epileptische infantile Spasmen

Als Fallbeschreibungssammlung über 16 Kinder erstmals 1977 unter dem Terminus „Benign myoclonus of early infancy“ publiziert [38], wurden 1986, hervorgegangen aus einer Doktorarbeit, erneute 4 Kinder beschrieben und als neue Bezeichnung „Benigne nicht-epileptische infantile Spasmen“ vorgeschlagen [39]. Insgesamt liegen ca. 50 Fallbeschreibungen vor [40, 41]. Das Erstmanifestationsalter liegt im ersten Lebensjahr, ein 15 Tage altes Neugeborenes ist beschrie-

ben [41]. Ein familiäres Auftreten mit möglicherweise autosomal rezessiver Vererbung wurde einmalig genannt [41], die Pathophysiologie ist ungeklärt.

Die Benennung „Benigne nicht-epileptische infantile Spasmen“ verweist auf die wichtigste, da klinisch ähnliche, prognostisch jedoch deutlich unterschiedliche Differenzialdiagnose der infantilen epileptischen Spasmen mit Hypsarrhythmie (West-Syndrom). Die benignen nicht-epileptischen infantilen Spasmen sind wie folgt charakterisiert: tonisch-myoklonisch, 2 - 4 Sekunden andauernd, oft repetitiv, arm- und rumpf-, dabei insbesondere Nacken-betont (Flexion oder Extension) [38, 39]. Einige Kinder grimassieren oder weinen dabei [38]. Während die Spasmen des West-Syndroms eher während des Aufwachens oder unmittelbar danach vorkommen, können die benignen nicht-epileptischen infantilen Spasmen serienhaft auch im Wachzustand und im Schlaf auftreten. Im Unterschied zum West-Syndrom zeigen Wach- und Schlaf-EEG sowohl ictal als auch interiktal keine epilepsietypischen Potenziale, was das Schlaf-EEG zum sicheren Ausschluss einer Hypsarrhythmie zum Hauptelement der differenzialdiagnostischen Untersuchungen macht. Neben dem EEG bleiben das Verhalten, die Entwicklung und der Neurostatus der Kinder mit benignen nicht-epileptischen infantilen Spasmen mehrere Wochen nach Erstmanifestation normal, so dass damit die Diagnose gestellt werden kann [39]. Die Prognose ist ausgezeichnet: nach einer eventuellen Häufung an Frequenz und/oder Intensität der Spasmen innert des ersten Monats nehmen sie danach rasch spontan ab und verschwinden bei den meisten Kindern innerhalb von 3 Monaten [38]. Sporadische Episoden können bis zum 2. Lebensjahr, nicht aber danach persistieren. Eine Therapie ist nicht nötig.

Referenzen

1. Visser AM, Jaddoe VW, Arends LR et al. Paroxysmal disorders in infancy and their risk factors in a population-based cohort: the Generation R Study. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 1014-1020
2. Egger J, Grossmann G, Auctherlonie IA. Benign sleep myoclonus in infancy mistaken for epilepsy. *BMJ* 2003; 326: 975-976
3. Held-Egli K, Rügger C, Das-Kundu S et al. Benign neonatal sleep myoclonus in newborn infants of opioid dependent mothers. *Acta Paediatr* 2009; 98: 69-73
4. Afawi Z, Bassan H, Heron S et al. Benign neonatal sleep myoclonus: an autosomal dominant form not allelic to KCNQ2 or KCNQ3. *J Child Neurol* 2012; 10: 1260-1263
5. Eichenwald EC. Apnea of prematurity. *Pediatrics* 2016; 137: e20153757
6. Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnea in newborn babies. *Aust Paediatr J* 1981; 91: 155-161
7. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA* 2001; 285: 2199-2207
8. Fenichel GM, Olson BJ, Fitzpatrick JE. Heart rate changes in convulsive and nonconvulsive neonatal apnea. *Ann Neurol* 1980; 7: 577
9. Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AMJM, Tijssen MAJ. Startle syndromes. *Lancet Neurol* 2006; 5: 513-524
10. Carta E, Chung S-K, James VM et al. Mutations in the GlyT2 Gene (SLC6A5) are a second major cause of startle disease. *J Biol Chem* 2012; 287: 28975-28985
11. Leventer RJ, Hopkins IJ, Shield LK. Hyperekplexia as cause of abnormal intrauterine movements. *Lancet* 1995; 354: 461
12. Shahar E, Brand N, Uziel Y, Barak Y. Nose tapping test inducing a generalized flexor spasm: a hallmark of hyperekplexia. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 1073-1077
13. McAbee GN, Kadakia SK, Sisley KC, Eegt R. Complete heart block in non-familial hyperekplexia. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 149-151
14. Nigro MA, Lim HC. Hyperekplexia and sudden neonatal death. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 221-225
15. Zhou L, Chillag KL, Nigro MA. Hyperekplexia: a treatable neurogenetic disease. *Brain Dev* 2002; 24: 669-674
16. DiMario FJ. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001; 107: 265
17. DiMario FJ. Autonomic nervous system function in severe breath-holding spells. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 268-274
18. DiMario FJ. Breath-holding spells in childhood. *Am J Dis Child* 1992; 146: 125-131
19. Orii KE, Kato Z, Osamu F et al. Changes of autonomic nervous system function in patients with breath-holding spells treated with iron. *J Child Neurol* 2002; 17: 337
20. Horrocks IA, Nechay A, Stephenson JBP, Zuberi SM. Anoxic-epileptic seizures: Observational study of epileptic seizures induced by syncope. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1283
21. Tibussek D, Karenfort M, Mayatepek E, Assmann B. Clinical reasoning: shuddering attacks in infancy. *Neurology* 2008; 70: e38-40
22. Bye AM, Kok DJ, Ferenschild FT, Vles JS. Paroxysmal non-epileptic events in children: a retrospective study over a period of 10 years. *J Pediatr Child Health* 2000; 36: 244-248
23. Jankovic J, Madisetty J, Vuong KD. Essential tremor among children. *Pediatrics* 2004; 114: 1203-1205
24. Kanazawa O. Shuddering attacks – report of four children. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 421-424
25. Deonna T, Martin D. Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Arch Dis Child* 1981; 56: 956-959
26. Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: report of 10 new cases and review of the literature. *J Child Neurol* 2009; 24: 155-160
27. Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 490-493
28. Dale RC, Gardiner A, Antony J, Houlden H. Familial PRRT2-mutation with heterogeneous paroxysmal disorders including paroxysmal torticollis and hemiplegic migraine. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 958-960
29. Chillag KL, Deroos ST. Oxcarbazepine use in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: report on four patients. *Pediatr Neurol* 2009; 40: 295-297
30. Dale RC, Gardiner A, Branson JA, Houlden H. Benefit of carbamazepine in a patient with hemiplegic migraine associated with PRRT2 mutation. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 910
31. Puntis JWL, Smith HL, Buick RG, Booth IW. Effect of dystonic movements on oesophageal peristalsis in Sandifer's syndrome. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1311-1313
32. Deonna T, Roulet E, Meyer HU. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood: a new syndrome. *Neuropediatrics* 1990; 21: 213-214

33. Ouvrier RA, Billson F. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood. *J Child Neurol* 1988; 3: 177-180
34. Ouvrier RA, Billson F. Paroxysmal tonic upgaze of childhood – a review. *Brain Dev* 2005; 27: 185-188
35. Salmina C, Taddeo I, Falesi M et al. Paroxysmal tonic upgaze in normal children: A case series and a review of the literature. *Eur J Pediatr Neurol* 2012; 16: 683-687
36. Verrotti A, Trotta D, Blasetti A et al. Paroxysmal tonic upgaze of childhood: effect of age-of-onset on prognosis. *Acta Pediatr* 2001; 90: 1343-1345
37. Blumkin L, Leshinsky-Silver E, Michelson M et al. Paroxysmal tonic upward gaze as a presentation of de-novo mutations in CACNA1A. *Eur J Pediatr Neurol* 2015; 19: 292-297
38. Lombroso CT, Fejerman N. Benign myoclonus of early infancy. Benign myoclonus of early infancy. *Ann Neurol* 1977; 1: 138-143
39. Dravet C, Giraud N, Bureau M, Roger J. Benign myoclonus of early infancy or benign non-epileptic infantile spasms. *Neuropediatrics* 1986; 17: 33-38
40. Galletti F, Brinciotti M, Emanuelli O. Familial occurrence of benign myoclonus of early infancy. *Epilepsia* 1989; 30: 579-581
41. Maydell BV, Berenson F, Rothner AD et al. Benign myoclonus of early infancy: an imitator of West's syndrome. *J Child Neurol* 2001; 16: 109-112

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Schmitt-Mechelke
Co-Chefarzt, Leiter Neuropädiatrie
Kinderspital Luzern
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
Tel. 0041 41 205 32 17
Fax 0041 41 205 24 90
thomas.schmitt@luks.ch

Georgia Ramantani^{1,2}

¹ Neuropädiatrie, UniversitätsKinderspital Zürich

² Schweizerische Epilepsie-Klinik, Klinik Lengg, Zürich

Zusammenfassung

Die Epilepsiechirurgie hat als wirksame Behandlungsoption bei schweren Epilepsien in den vergangenen Jahren an Bedeutung gewonnen. Dank der fortschreitenden Entwicklungen in der Neurochirurgie, Anästhesie und Intensivmedizin stellt die Epilepsiechirurgie auch im ersten Lebensjahr eine sichere und effektive Methode dar. Spätestens bei nachgewiesener Pharmakoresistenz sollte bei Kindern mit strukturellen Epilepsien die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffes erwogen und die entsprechende prächirurgische Diagnostik in einem Epilepsiezentrum mit pädiatrischer Expertise eingeleitet werden. Die Epilepsiechirurgie in den ersten Lebensjahren profitiert von der Plastizität des kindlichen Gehirns, um potenzielle neurologische Defizite auszugleichen. Die postoperative Anfallsfreiheit hängt vom Epilepsiesyndrom, den zugrunde liegenden Ursachen und der Abgrenzbarkeit des epileptogenen Areals ab. Zwei Drittel der Kinder bleiben im Langzeitverlauf nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff in den ersten Lebensjahren anfallsfrei. Mit der Anfallskontrolle sind oftmals wesentliche Verbesserungen der Entwicklungsverläufe zu beobachten. Insgesamt sollte man bei Säuglingen mit einer schweren fokalen Epilepsie frühzeitig die Chance überprüfen, durch einen operativen Eingriff Anfallsfreiheit sowie die optimale Nutzung des Entwicklungspotenzials zu erreichen.

Epileptologie 2016; 33: 123 – 129

Schlüsselwörter: Epilepsiechirurgie, Pharmakoresistenz, psychomotorische Entwicklung, fokale kortikale Dysplasien, glioneuronale Hirntumore

Epilepsy Surgery in the First Year of Life

Epilepsy surgery has gained ground as an effective treatment for intractable epilepsy in the last decades. The recent developments in neurosurgery, anesthesia and intensive care have rendered epilepsy surgery safe as well as effective for suitable candidates, including young infants. In children with structural epilepsy man-

ifesting in the first year of life, epilepsy surgery should be considered at the latest when the criteria of pharmacoresistance are met and a presurgical evaluation should be timely initiated in an epilepsy center with pediatric expertise. Epilepsy surgery in infancy profits from brain plasticity to compensate for potential neurological deficits. Postoperative seizure outcomes depend on the epilepsy syndrome, the underlying etiology and the precise delineation of the epileptogenic zone. Overall, two thirds of children undergoing epilepsy surgery in the first years of life remain seizure free in the long-term. Seizure freedom often goes along with substantial improvements in developmental trajectories. Infants with severe focal epilepsies should undergo timely presurgical evaluation, since epilepsy surgery may offer seizure freedom as well as considerable developmental benefits.

Key words: Epilepsy surgery, pharmaco-resistance, psychomotoric development, focal cortical dysplasias, glioneuronal brain tumors

La chirurgie épileptique dans la première année de vie

Ces dernières années, la chirurgie épileptique a gagné en importance en tant qu'option thérapeutique efficace pour les épilepsies sévères. Grâce aux progrès de la neurochirurgie, de l'anesthésie et de la médecine intensive, la chirurgie épileptique représente une méthode sûre et efficace, même dans la première année de vie. La possibilité d'une intervention de chirurgie épileptique devrait être envisagée au plus tard lorsqu'une pharmacorésistance est démontrée chez des enfants souffrant de formes structurales d'épilepsie, avec la mise en œuvre d'un diagnostic préchirurgical adéquat dans un centre d'épilepsie expérimenté en pédiatrie. La chirurgie épileptique dans les premières années de vie profite de la plasticité du jeune cerveau pour compenser les déficits neurologiques potentiels. La disparition des crises après l'opération dépend du syndrome épileptique, des causes sous-jacentes et de la délimitation de la zone éliptogène. Deux tiers des enfants ne présentent plus de crises dans l'évolution à long terme

après une intervention de chirurgie épileptique réalisée dans les premières années de vie. Le contrôle des crises permet souvent d'observer des améliorations notoires de l'évolution. De manière générale, il est recommandé de vérifier suffisamment tôt chez les nourrissons atteints d'une épilepsie focale sévère le bénéfice éventuel d'une intervention chirurgicale en termes de disparition des crises et d'utilisation optimale du potentiel de développement.

Mots clés : chirurgie épileptique, pharmacorésistance, développement psychomoteur, dysplasies corticales focales, tumeurs cérébrales glioneuronales

Einleitung

Die Inzidenz der Epilepsie wird mit 33 - 61/100 000 der Bevölkerung pro Jahr angegeben, wobei eine starke Abhängigkeit vom Lebensalter vorliegt [1]. Die Inzidenz ist am höchsten im ersten Lebensjahr und verbleibt doppelt so hoch in der Kindheit und Adoleszenz als im Erwachsenenalter. Ein Drittel der Kinder, die in den ersten drei Lebensjahren mit einer Epilepsie diagnostiziert werden, bleiben im Langzeitverlauf trotz antikonvulsiver Medikation nicht anfallsfrei, wobei 10 - 15 % die Kriterien der Pharmakoresistenz erfüllen [2].

Die Pharmakoresistenz wird als das Versagen von zwei geeigneten Behandlungsversuchen mit gut verträglichen sowie angemessen ausgewählten Antikonvulsiva in Mono- oder Kombinationstherapie definiert [3]. Sie lässt sich, insbesondere in der ersten Lebensjahre, früh im Verlauf der Epilepsie feststellen und geht oft mit psychomotorischen Entwicklungsdefiziten, Verhaltensauffälligkeiten, Einschränkungen der Lebensqualität, sowie mit einer erhöhten Mortalität einher [4]. Als bester Prädiktor einer Pharmakoresistenz gilt das Vorliegen einer strukturellen Ursache der Epilepsie [5]. Aus diesem Grund ist eine prächirurgische Epilepsiediagnostik und ggf. eine frühzeitige epilepsiechirurgische Intervention bei Kindern mit strukturellen Epilepsien dringend indiziert [6].

Der Epilepsiebeginn in der frühen Kindheit ist mit erheblichen Entwicklungsdefiziten sowie Verhaltensauffälligkeiten assoziiert [7]. Darüber hinaus geht die längere Epilepsiedauer bei Kindern mit schlechteren Entwicklungsergebnissen einher [8]. In den letzten Jahren ist die Notwendigkeit einer Frühintervention bei jungen Kindern mit schweren Epilepsien in zahlreichen Studien unterstrichen worden, um den Komorbiditäten bei frühem Epilepsiebeginn vorzubeugen [9, 10]. Dank der neuesten technischen Fortschritte, insbesondere in der Bildgebung, der Neurochirurgie und Neuroanästhesie, hat sich die Epilepsiechirurgie auch in den ersten Lebensjahren als eine sichere sowie effektive Therapieoption erwiesen [11 - 14].

Trotz steigender Akzeptanz der Epilepsiechirurgie ist die Latenz zwischen Erstmanifestation der Epilep-

sie und Einleitung einer prächirurgischen Abklärung in den letzten Jahren unverändert lang geblieben [15]. Eine internationale Befragung bei Epilepsiezentren mit pädiatrischem Schwerpunkt hat ergeben, dass die epilepsiechirurgische Behandlung nur bei einem Drittel der operierten Kinder innerhalb von zwei Jahren nach Erstmanifestation der Epilepsie erfolgte, während die Epilepsie bei zwei Dritteln dieser Kinder bereits in den ersten zwei Lebensjahren manifest war [16]. In einer Kohortenstudie wurde ausserdem die Inzidenz frühkindlicher pharmakorefraktärer fokaler Epilepsien mit 11,3/100 000 der Bevölkerung pro Jahr angegeben, während die Inzidenz epilepsiechirurgischer Eingriffe in derselben Kohorte 1,3/100 000 pro Jahr betrug [5]. Weniger als die Hälfte der Kinder mit pharmakorefraktärer Epilepsie wurden spezialisierten Epilepsiezentren zur weiteren Abklärung überhaupt zugewiesen.

Aufgrund der Schwierigkeiten, die verschiedenen pädiatrischen Epilepsiesyndrome abzugrenzen, sowie aufgrund der gravierenden Einflüsse epileptischer Anfälle auf die psychomotorische Entwicklung wird eine frühzeitige prächirurgische Abklärung bei Kindern mit pharmakorefraktären Epilepsien in Epilepsiezentren mit pädiatrischer Expertise dringend empfohlen [6].

Indikationen der Epilepsiechirurgie

Die Ziele der Epilepsiechirurgie werden individuell definiert: es gibt keine allgemein gültigen Regeln der prächirurgischen Epilepsiediagnostik oder der epilepsiechirurgischen Behandlung [17]. Ein resektiver Eingriff ist jedoch in der Regel indiziert, wenn (a) Anfallssemiologie, EEG-Befunde und Bildgebung eine eindeutige Definition des epileptogenen Areals erlauben und (b) eine Resektion dieses Areals ohne schwerwiegende neurologische und neuropsychologische Folgen möglich ist. Wesentliche Besonderheiten der Epilepsiechirurgie im Kindesalter stellen das breite Spektrum kindlicher Epilepsiesyndrome und deren Ätiologie sowie die grosse semiologische und elektroenzephalographische Variabilität in den jeweiligen Altersgruppen dar.

Im Kindesalter dominieren im Gegensatz zu den Erwachsenenkohorten mit vorwiegend resektiven Eingriffen im Bereich des Temporallappens die multilobären und hemisphärischen Eingriffe (**Tabelle 1**), während temporale Resektionen nur ein Viertel der Operationen ausmachen [16]. Die Ausdehnung der erforderlichen Resektionen nimmt so mit zunehmendem Alter der epilepsiechirurgischen Kandidaten ab. Die häufigsten Ätiologien pharmakorefraktärer Epilepsien im Kindesalter stellen FCDs (42 %), perinatale ischämische Läsionen (10 %) und glioneuronale Tumore (19 %) dar. Danach finden sich in absteigender Häufigkeit Phakomatosen (Tuberöse Hirnsklerose, Sturge-Weber-Syndrom), hemisphärische Syndrome (Hemimegalenzephalie) und hypothalamische Hamartome [16] (**Abbildung 1**).

Tabelle 1: Epilepsiechirurgische Indikationen im ersten Lebensjahr

FOKALE LÄSIONEN

- Fokale kortikale Dysplasien
- Glioneuronale Tumore
- Hypothalamische Hamartome

MULTIFOKALE/ -LOBÄRE LÄSIONEN

...umschriebene Resektion der epileptogenen Läsion

- Tuberöse Hirnsklerose
- Sturge-Weber-Syndrom
- Multifokale kortikale Dysplasie

HEMISPHÄRISCHE EPILEPTOGENE LÄSIONEN

...hemisphärische Resektion /Diskonnektion

- Unilaterale kongenitale ischämische Läsionen
- Hemimegalenzephalie
- Hemisphärische Polymikrogyrie
- Sturge-Weber-Syndrom

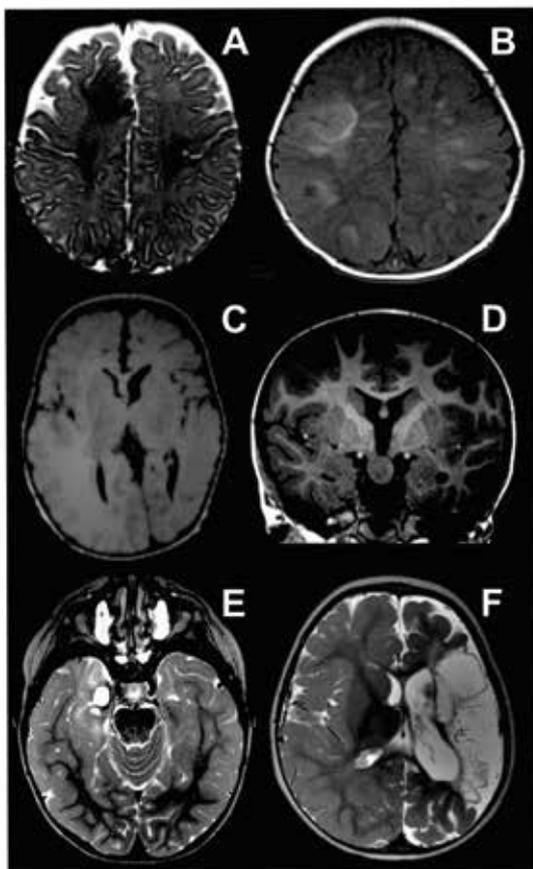


Abbildung 1: Häufigste Ätiologien pharmakorefraktärer Epilepsien im Säuglingsalter. A) Fokale kortikale Dysplasie rechts frontal, B) Multiple kortikale Tubera bei Tuberöser Hirnsklerose, C) Hemimegalenzephalie rechts, D) hypothalamisches Hamartom, E) glioneuronaler Tumor rechts temporal, und F) perinataler Mediainfarkt links.

Epilepsiechirurgie im Säuglingsalter

Die Epilepsiechirurgie stellt inzwischen eine etablierte Behandlungsmethode für ausgewählte pädiatrische Kandidaten mit struktureller pharmakorefraktärer Epilepsie dar. Die Diagnostik in den ersten Lebensjahren ist allerdings mit Einschränkungen bezüglich der MR-tomographischen Abgrenzung der epileptogenen Läsion verbunden. Eine weitere Besonderheit der prächirurgischen Epilepsiediagnostik in den ersten Lebensjahren stellen die oft diffusen oder bilateralen interiktalen epilepsietypischen Potenziale und elektroenzephalographischen Anfallsmuster bei fokalen Hirnläsionen dar [18, 19]. Darüber hinaus ist trotz fortschreitenden Entwicklungen in der Neurochirurgie, Anästhesie und Intensivmedizin in dieser Altersgruppe mit erhöhten operativen Risiken zu rechnen. Dies ist auf das geringe Blutvolumen, die unreife Physiologie des sich entwickelnden Gehirns und die häufig erforderliche grosse Ausdehnung der Eingriffe zurückzuführen. Dennoch sollte eine epilepsiechirurgische Intervention möglichst früh nach Prüfung der Pharmakoresistenz auch in den ersten Lebensjahren erwogen werden (Tabelle 2).

Diese Einschätzung basiert auf der hohen Inzidenz der Epilepsie im ersten Lebensjahr mit Nachweis einer Pharmakoresistenz bei einem Drittel der betroffenen Kinder [2] sowie auf der Schwere der Epilepsiesyndrome in dieser Altersgruppe [16]. Ebenso sprechen Beeinträchtigung der Kognition und des Verhaltens bei frühem Epilepsiebeginn, längerer Epilepsiedauer, höherer Anfallsfrequenz, kontinuierlichen epilepsietypischen Potenzialen im EEG und Polypharmakotherapie für eine rasche Prüfung epilepsiechirurgischer Optionen. Die Epilepsiechirurgie in den ersten Lebensjahren profitiert von der Plastizität des kindlichen Gehirns [20]. Sie wird von Studien unterstützt, die (a) die Überlegenheit der

Tabelle 2: Richtlinien der Epilepsiechirurgie im ersten Lebensjahr

- Säuglinge und Kleinkinder sollen in Epilepsiezentren mit pädiatrischer Expertise prächirurgisch evaluiert werden.
- Die prächirurgische Abklärung soll bei potenziellen epilepsiechirurgischen Kandidaten möglichst rasch eingeleitet werden.
- Die Verkürzung der Epilepsiedauer kann zu verbesserten Ergebnissen bezüglich der Anfallsfreiheit im Langzeitverlauf führen.
- Eine frühzeitige epilepsiechirurgische Intervention kann die psychomotorische Entwicklung der Kinder positiv beeinflussen.
- Die psychomotorische Entwicklungsverzögerung stellt keine Kontraindikationen für die Epilepsiechirurgie im Kindesalter dar.
- Die Optimierung der MRT-Protokolle sowie der MRT-Auswertung ist essenziell bei Kindern im ersten Lebensjahr, um potenzielle epileptogene Läsionen zu identifizieren.
- Diffuse elektroenzephalographische Auffälligkeiten sowie früh beginnende katastrophale Epilepsien sind vereinbar mit operablen fokalen Hirnläsionen.

Modifiziert nach [15]

neurochirurgischen Behandlung gegenüber der Pharmakotherapie [21] und (b) die Möglichkeit einer Verbesserung von Anfallslast und Entwicklungsdefizit durch eine erfolgreiche frühzeitige Intervention [10, 12, 14] gezeigt haben.

Die Epilepsiechirurgie bei Kindern zielt auf Anfallskontrolle und Reduktion bzw. Absetzen der antikonvulsiven Medikation ab. Angesichts des schädlichen Einflusses von Anfällen und Antikonvulsiva auf das sich entwickelnde Gehirn ist von einem positiven Effekt einer erfolgreichen operativen Intervention auf den Entwicklungsverlauf auszugehen. Zwei Drittel der Kinder bleiben im Langzeitverlauf nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff anfallsfrei und haben einen unbeeinträchtigten [9] oder sogar einen gebesserten [10] Entwicklungsverlauf. Die Eltern berichten oft über eine dramatische Besserung der Lebensqualität mit Linderung der sozialen Anpassungsstörung bei Anfallskontrolle. Morbidität und Mortalität sind gering, obwohl es sich oftmals um ausgedehnte neurochirurgische Eingriffe handelt. Ein sehr junges Alter stellt somit keinesfalls eine Kontraindikation für die Epilepsiechirurgie dar.

Entwicklungen in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie

Neue Entwicklungen der letzten Jahre in der Definition von Epilepsiesyndromen sowie in den operativen Behandlungsmethoden haben Indikationsspektrum und Vorgehensweise bei epilepsiechirurgischen Massnahmen erweitert [22]. Es hat sich gezeigt, dass auch Kinder mit ausgedehnten, diffusen elektroenzephalographischen Auffälligkeiten und ausgedehnten multifokalen oder multilobären Läsionen postoperativ anfallsfrei bleiben können (**Tabelle 2**). Diese Erkenntnisse wurden umgesetzt bei (a) früh beginnenden katastrophalen Epilepsien mit oftmals generalisierter Semiologie und elektroenzephalographischen Auffälligkeiten auf der Grundlage einer umschriebenen Läsion [9, 23, 24], (b) multifokalen oder auch multilobären Läsionen, zum Beispiel bei der tuberösen Hirnsklerose, wobei die Resektion des führenden Tubers zumindest zu einer vorübergehenden Anfallskontrolle führt [9], und (c) ausgedehnten potenziell epileptogenen Läsionen, beispielsweise der Polymikrogyrie, wobei auch eine Teilresektion der Läsion entsprechend den invasiven EEG-Ableitungen zur Anfallsfreiheit führen kann [25]. Zudem soll die allgemein gültige Regel, dass die vollständige Resektion der MR-morphologischen Läsion die beste Voraussetzung für die Anfallsfreiheit darstellt [26], berücksichtigt werden.

Epilepsiechirurgie bei fokalen Läsionen

Temporale Resektionen

Temporale Resektionen machen ein Viertel der epilepsiechirurgischen Eingriffe bei Kindern aus [16]. Das junge Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation kann einen positiven Einfluss sowohl auf die Anfallsergebnisse als auch auf die kognitive Entwicklung nehmen. In einer aktuellen Studie mit einem Nachbeobachtungszeitraum von der Kindheit bis in das Erwachsenenalter wurde bei den operierten Kindern eine Anfallsfreiheit von 85 % sowie eine signifikante kognitive Besserung beobachtet [27]. Diese Verbesserung zeigte sich erst mit einer Latenz von über 6 Jahren nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff und war mit dem Absetzen der Antikonvulsiva assoziiert.

Die häufigste Ätiologie bei pädiatrischen Patienten mit temporalen Resektionen stellen glioneuronale Hirntumore (40 %) dar, gefolgt von fokalen kortikalen Dysplasien (30 %) und der Hippokampussklerose (22 %) [16]. Im Gegensatz zu Erwachsenenkohorten liegt eine isolierte Hippokampussklerose nur bei 7 % der operierten Kinder vor. In pädiatrischen Kohorten wird die Hippokampussklerose in der Regel erst bei Jugendlichen und seltener in den ersten Lebensjahren diagnostiziert [9]. Die duale Pathologie im Sinne einer Koexistenz der Hippokampussklerose mit einer weiteren epileptogenen Läsion ist bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen, in der Regel ist die Hippokampussklerose mit fokalen kortikalen Dysplasien assoziiert [28]. Andere, weniger häufige Ätiologien bei temporalen Resektionen sind Polymikrogyrien, Phakomatosen, Atrophien und ischämische Läsionen [9].

Extratemporale Resektionen

Ca. 20 % der epilepsiechirurgischen Eingriffe in pädiatrischen Kohorten betreffen extratemporale Resektionen [16]. Trotz Fortschritten in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik mit Auswahl geeigneter Kandidaten sind extratemporale Eingriffe weniger erfolgreich als temporale Resektionen [29]. Allerdings haben sich die Anfallsergebnisse nach extratemporalen Eingriffen in den letzten Jahren verbessert und sind den entsprechenden Ergebnissen im Erwachsenenalter überlegen [15]. Ätiologisch handelt es sich überwiegend um kortikale Malformationen [28].

Bei ca. 36 % der intralobären epilepsiechirurgischen Eingriffe bei Kindern und Jugendlichen handelt es sich um Resektionen im Frontallappen [16], dabei bleiben postoperativ bis zu 66 % der Patienten anfallsfrei. Eine aktuelle Studie mit 158 Patienten mit Frontallappe-

neingriffen [30] zeigt, dass sowohl ein junges Alter zum Zeitpunkt der Operation (< 18 Jahre) als auch eine kurze Epilepsiedauer (< 5 Jahre) mit besseren Chancen auf Anfallsfreiheit korreliert. In dieser Studie hatten somit Kinder, insbesondere nach frühzeitiger Intervention, deutlich bessere Anfallsoutcomes als Erwachsene. Diese Ergebnisse lassen sich durch die protektive Wirkung einer frühzeitigen Operation mit Besserung der Epilepsie und deren Folgen auf das sich entwickelnde Gehirn und durch die Verhinderung einer sekundären Epileptogenese erklären. Darüber hinaus sind in den ersten Lebensjahren eher radikale Eingriffe möglich, da potenzielle neurologische Defizite durch die funktionelle Plastizität [20] kompensiert werden können.

Ca. 10 % der intralobären epilepsiechirurgischen Eingriffe bei Kindern und Jugendlichen betreffen den Parietal- und/oder Okzipitallappen, teilweise unter Einbeziehung des hinteren Abschnittes des Temporallappens. In der bisher grössten pädiatrischen Kohorte mit 62 Kindern und Jugendlichen [31] wurden exzellente Anfallsergebnisse mit 86 % Anfallsfreiheit im Langzeitverlauf von 2 - 16 Jahren erreicht. Die postoperative Anfallskontrolle war stark mit einer umschriebenen und vollständig resezierbaren epileptogenen Zone assoziiert.

Epilepsiechirurgie bei hemisphärischen Läsionen Hemisphärotomie

Die Hemisphärotomie, d.h. die funktionelle Diskonnection einer Grosshirnhemisphäre, macht aktuell 20 - 40 % der Resektionen in spezialisierten epilepsiechirurgischen Zentren mit pädiatrischem Schwerpunkt aus [16]. Dieser Eingriff wird bei Kindern mit hemisphärischer Schädigung aufgrund von kongenitalen (zum Beispiel FCD, PMG), erworbenen (beispielsweise perinatale Infarzierung), oder – später im Verlauf der Kindheit – bei progressiven (zum Beispiel Rasmussen-Enzephalitis) Erkrankungen und daraus resultierender pharmakorefraktärer Epilepsie sowie neurologischen Defiziten und Störungen der Entwicklung in Erwägung gezogen. Die Ätiologie ist der Hauptprädiktor für postoperative Anfallsfreiheit [18], wobei die überwiegende Mehrzahl der hemisphärotomierten Kinder postoperativ anfallsfrei wird [15]. Kongenitale Läsionen, insbesondere die Hemimegalenzephalie, sind mit weniger erfolgreichen Langzeitverläufen in Bezug auf Anfallskontrolle assoziiert. Kontralateral zur vermuteten epileptogenen Zone lokalisierte elektroenzephalographische oder MR-tomographische Auffälligkeiten gelten allgemein als negative Prädiktoren für postoperative Anfallsfreiheit. Es konnte jedoch bei jungen Kindern mit Hemisphärotomien gezeigt werden, dass auch derartige kontralaterale Auffälligkeiten mit der postoperativen Anfallsfreiheit vereinbar sind [18].

Reoperationen

Die Häufigkeit von Reoperationen stellt eine weitere Besonderheit der Epilepsiechirurgie im Kindesalter dar. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass die FCD als wichtigstes pathologisches Substrat MR-tomographisch in den ersten Lebensjahren oft schwer abgrenzbar ist, sodass das Risiko für eine unvollständige primäre Resektion erhöht ist. Bei 10 % der epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Kindern handelt es sich um Reoperationen [15]. Diese sind besonders relevant bei katastrophalen Epilepsien der ersten Lebensjahre. Nach einem ersten epilepsiechirurgischen Eingriff werden 30 - 40 % der Patienten nicht anfallsfrei: Allerdings werden nur 6 - 21 % dieser Kinder Reoperationen zugeführt [9, 19]. Eine aktuelle Studie über Reoperationen bei Kindern ergab Anfallsfreiheit bei 61 % der Patienten, wobei insgesamt 83 % (Engel I und II: [32] massgeblich von der Reoperation profitierten [19].

Inkomplette Resektionen aufgrund von Risiken für funktionelle Defizite sind besonders relevant bei ausgedehnten oder sogar hemisphärischen Dysplasien, wenn eine Überlappung der epileptogenen Zone mit eloquenten Arealen vorliegt [9, 18]. Der Entschluss für einen ausgedehnten oder gar hemisphärischen Eingriff wird weiter durch die unzureichende MR-tomographische Abgrenzbarkeit fokaler kortikaler Dysplasien bei Säuglingen und Kleinkindern erschwert, insbesondere bei fehlendem neurologischem Defizit. Dabei haben gerade diese Patienten nach Reoperation im Sinne einer Multilobektomie oder einer Hemisphärotomie eine besondere Chance auf Anfallsfreiheit [19].

Schlussfolgerung

Die Epilepsiechirurgie stellt eine besonders wirksame Behandlungsoption bei Kindern mit pharmakoresistenten strukturellen Epilepsien dar, auch im ersten Lebensjahr. Die weit überwiegende Mehrheit der Patienten profitiert erheblich von dem Eingriff. Das junge Alter sowie die schwere Entwicklungsverzögerung stellen keine Kontraindikation für die Epilepsiechirurgie dar. Im Gegensatz bieten epilepsiechirurgische Eingriffe bei jungen Kindern mit Entwicklungsstagnation oftmals eine Chance zur optimalen Nutzung des Entwicklungspotenzials. Kleinere Kinder benötigen oft grössere Resektionen, können jedoch mögliche neurologische Defizite dank der funktionellen Plastizität in der Regel gut kompensieren. Neben der Entwicklung weiterer nicht-invasiver Methoden in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik ist die Verkürzung der Latenz zwischen Epilepsiebeginn, prächirurgischer Abklärung und epilepsiechirurgischer Behandlung bei geeigneten Kandidaten erstrebenswert.

Referenzen

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468
2. Wirrell E, Wong-Kissel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. *Epilepsia* 2012; 53: 1563-1569
3. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365: 919-926
4. Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology* 2012; 79: 1384-1391
5. Berg AT, Mathern GW, Bronen RA et al. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain J Neurol* 2009; 132: 2785-2797
6. Cross JH, Jayakar P, Nordli D et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-959
7. Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia* 2001; 42: 268-274
8. Vendrame M, Alexopoulos AV, Boyer K et al. Longer duration of epilepsy and earlier age at epilepsy onset correlate with impaired cognitive development in infancy. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 431-435
9. Ramantani G, Kadish NE, Strobl K et al. Seizure and cognitive outcomes of epilepsy surgery in infancy and early childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 498-506
10. Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD et al. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics* 2007; 119: 930-935
11. Bulteau C, Otsuki T, Delalande O. Epilepsy surgery for hemispheric syndromes in infants: hemimegalencephaly and hemispheric cortical dysplasia. *Brain Dev* 2013; 35: 742-747
12. Otsuki T, Kim H-D, Luan G et al. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev* 2015; Dec 10, Epub
13. Kumar RM, Koh S, Knupp K et al. Surgery for infants with catastrophic epilepsy: an analysis of complications and efficacy. *Childs Nerv Syst* 2015; 31: 1479-1491
14. Honda R, Kaido T, Sugai K et al. Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 30-35
15. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1114-1126
16. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S et al. ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008; 49: 146-155
17. Wiebe S, Jetté N. Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why? *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 187-193
18. Ramantani G, Kadish NE, Brandt A et al. Seizure control and developmental trajectories after hemispherotomy for refractory epilepsy in childhood and adolescence. *Epilepsia* 2013; 54: 1046-1055

19. Ramantani G, Strobl K, Stathi A et al. Reoperation for refractory epilepsy in childhood: a second chance for selected patients. *Neurosurgery* 2013; 73: 695-704
20. Johnston MV. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev* 2004; 26: 73-80
21. Asarnow RF, LoPresti C, Guthrie D et al. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 430-440
22. Cukiert A, Rydenhag B, Harkness W et al. Task Force for Pediatric Epilepsy Surgery for the ILAE Commissions of Pediatrics and Surgical Therapies. Technical aspects of pediatric epilepsy surgery: Report of a multicenter, multinational web-based survey by the ILAE Task Force on Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2016; 57: 194-200
23. Ramantani G, Dümpelmann M, Koessler L et al. Simultaneous subdural and scalp EEG correlates of frontal lobe epileptic sources. *Epilepsia* 2014; 55: 278-288
24. Ramantani G, Kadish NE, Anastasopoulos C et al. Epilepsy surgery for glioneuronal tumors in childhood: avoid loss of time. *Neurosurgery* 2014; 74: 648-657; discussion 657
25. Ramantani G, Koessler L, Colnat-Coulbois S et al. Intracranial evaluation of the epileptogenic zone in regional infrasyllvian polymicrogyria. *Epilepsia* 2013; 54: 296-304
26. Perry MS, Dunoyer C, Dean P et al. Predictors of seizure freedom after incomplete resection in children. *Neurology* 2010; 75: 1448-1453
27. Skirrow C, Cross JH, Cormack F et al. Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood. *Neurology* 2011; 76: 1330-1337
28. Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P et al. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2015; 56: 1669-1686
29. Hemb M, Velasco TR, Parnes MS et al. Improved outcomes in pediatric epilepsy surgery: the UCLA experience, 1986-2008. *Neurology* 2010; 74: 1768-1775
30. Simasathien T, Vadera S, Najm I et al. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2013; 73: 646-654
31. Liava A, Mai R, Tassi L et al. Paediatric epilepsy surgery in the posterior cortex: a study of 62 cases. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape* 2014; 16: 141-164
32. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1993: 609-621

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Georgia Ramantani

Neuropädiatrie

UniversitätsKinderspital Zürich

Steinwiesstrasse 75

CH 8032 Zürich

Tel. 0041 44 266 75 92

Fax 0041 44 266 71 65

georgia.ramantani@kispi.uzh.ch

Alfred-Hauptmann-Preis für Epilepsieforschung Ausschreibung 2017

Dieser Preis ist nach dem deutschen Neurologen und Psychiater Alfred Hauptmann (1881–1948) benannt. Hauptmann hatte 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 Nervenlinik 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, seit 2009 ist er ein gemeinsamer Preis der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga 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. Es können mehrere Einzelpersonen oder Arbeitsgruppen ausgezeichnet werden. Stammt eine Arbeit von mehreren Autoren, so wird der ihnen zuerkannte Preis in gleichen Beträgen aufgeteilt, sofern diese nicht bei Einreichung der Arbeit einen anderen Verteilungsschlüssel festgelegt haben.

Die Arbeiten sind entweder elektronisch per E-Mail an **strassmann@epi.ch** oder in vierfacher Ausführung per Post bis zum

31.12.2016

an folgende Adresse zu senden:

**Schweizerische Epilepsie-Liga
«Alfred-Hauptmann-Preis»
Seefeldstrasse 84
8008 Zürich
Schweiz**

Unvollständige Unterlagen werden nicht bearbeitet. Es können sowohl bereits publizierte als auch zum Druck angenommene Arbeiten eingereicht werden. Bei der Einreichung ist mitzuteilen, ob und wo die Arbeit veröffentlicht bzw. zum Druck angenommen wurde.

Die Arbeiten können in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein. Dem Kollegium können auch Arbeiten zur Preisvergabe vorgeschlagen werden.

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. Unter den für den Preis vorgeschlagenen Autoren einer Arbeit muss der korrespondierende Autor der Arbeit sein. Falls dies nicht so ist, ist dies zu begründen.

Über die Preisvergabe entscheidet in geheimer Wahl das Preisrichterkollegium aus Vertretern der Deutschen und der Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie sowie der Schweizerischen Epilepsie-Liga: Dr. med. Günter Krämer (Zürich; Vorsitz), Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg (Freiburg), Prof. Dr. med. vet. Wolfgang Löscher (Hannover), Prof. Dr. med. Günther Sperk (Innsbruck).

Das Kollegium ist in seinen Entscheidungen frei und unabhängig. Seine Entscheidungen sind nicht anfechtbar. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen. Die Preisverleihung nimmt der Vorsitzende des Kollegiums auf der Dreiländertagung in Wien (3.-6. Mai 2017) vor.

Mit freundlicher Unterstützung von UCB Pharma GmbH.



Pantherstage-Autorin zu Gast in Basel und Zürich

„Epilepsie braucht Offenheit“, unter diesem Motto steht der Tag der Epilepsie, und es könnte auch das Motto für Sarah Elise Bischofs autobiografischen Roman sein. In „Pantherstage: Mein Leben mit Epilepsie“ erzählt eine junge Frau in ungeschöner Offenheit aus ihrem Leben: Alltag, Freundschaft, Liebe, aber auch die Konfrontation mit Anfällen und Vorurteilen.

„Das beste deutschsprachige autobiographische Buch einer Betroffenen, das ich kenne.“ (Dr. Günter Krämer, Past-Präsident der Schweizerischen Epilepsie-Liga)

„Ein warmherziges, aufrichtiges und lichtfunkelnde Buch.“ (Benjamin Lebert, Bestsellerautor)



Lesungen mit der Autorin Sarah Elise Bischof
Eintritt frei (Kollekte)

Basel, Dienstag, 4. Oktober 2016, 19.30 Uhr
Einführung: Prof. Dr. Stephan Rüegg
Kollegienhaus der Universität,
Hörsaal 118, Petersplatz 1, Basel

Zürich, Mittwoch, 5. Oktober 2016, 19.30 Uhr
Einführung: Dr. Günter Krämer
Zentrum Karl der Grosse, Kirchgasse 14, Zürich

PS: Unsere Jugendkampagne läuft weiter:
www.epi.ch/jugend

Bild: Pinnwand / photocase.com



Bestellgutschein

Senden Sie mir bitte:

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

DVDs und übrige Publikationen siehe www.epi.ch

Ich (wir) möchte(n):

- Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 50 Franken jährlich.
- Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.



Thérapie de l'épilepsie, mise à jour

Nous vous invitons à notre manifestation gratuite pour les professionnels le 8 septembre à Lausanne. En suite un apéro vous est offert.

Quand : Jeudi, le 8 septembre 2016, 16.30 heures

Où : Lausanne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV
Auditoire Charlotte Olivier, rue du Bugnon 46

Programme :

- Pharmacothérapie (Dr Jan Novy, CHUV)
- Chirurgie de l'épilepsie (Prof. Philippe Ryvlin, CHUV)
- Impact psychique et stratégies palliatives (PD Dr Andrea Rossetti, CHUV)
- Questions et discussion

P.-S. : notre campagne jeunesse se poursuit www.epi.ch/jeunesse



www.iStockphoto.com/repistu

Bitte frankieren

Absender/in

Name | Vorname

Strasse | Nr.

PLZ | Ort

Telefon

eMail

Schweizerische Epilepsie-Liga

Seefeldstrasse 84
CH 8008 Zürich

Ausschreibung – Forschungsförderung

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

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

CHF 25'000.—

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

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

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 2016

Gesuche sind in elektronischer Form einzureichen an strassmann@epi.ch

Siehe Richtlinien www.epi.ch/forschungsforderung

Schweizerische Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
8008 Zürich
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Vorschau Epileptologie 3 | 2016 Non-Epileptic EEG Diagnostics

The Cyclic Alternating Pattern and the Brain Body Coupling during Sleep
Liborio Parrino, Giulia Milioli, Andrea Melpignano and Irene Trippi | Parma

The Sleep EEG in a State Space Model
Lukas Imbach | Zürich

Quantitative EEG in the ICU
Frédéric Zubler | Bern

Electroencephalography in the Differential Diagnosis of Dementia
Alida A. Gouw and Cornelis J. Stam | Amsterdam

Quantitative EEG in Schizophrenia: Current State and Future Direction
Thomas König | Bern

Chemosensory Event Related Potentials
Hergen Friedrich, Simona Negoias and Basile Landis | Bern, Genève

Ausschreibung – Promotionspreis

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

CHF 1'000.—

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 31.12.2018** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: fünf Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, fünf Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).



Anlässlich der Mitgliederversammlung vom 29. April 2016 in Basel wurde Dr. med. Günter Krämer nach 15 Jahren Präsidentschaft mit grossem Dank verabschiedet. Hier die Rede, welche der neu gewählte Präsident Prof. Dr. med. Stephan Rüegg für ihn hielt:

„Liebe Mitglieder, liebe Kolleginnen und Kollegen im Vorstand, lieber Günter

Ich habe die ehrenvolle Aufgabe, kurz ein paar Worte des Dankes und der Anerkennung zur Präsidentschaft von Dr. Günter Krämer zu sagen.

Wobei, „kurz“ ist vielleicht nicht einmal ganz so einfach: Dr. Krämer gehört bereits seit 1995 dem Vorstand der Schweizerischen Epilepsie-Liga an, und er übernahm das Präsidentenamt 2001 von Paul-André Despland. Er versah somit eindrucksvolle 15 Jahre die Präsidentschaft, die er nie als rein repräsentative Angelegenheit auffasste, sondern mit Enthusiasmus, Fleiss und Unermüdlichkeit sowie Umsicht vertrat, wie es die Liga zuvor vermutlich nie hatte, und ich wage zu sagen, auch nie mehr haben wird.

Er setzte sich für die Belange der Epilepsiepatientinnen und -patienten mit Herzblut ein, an unzähligen Veranstaltungen, aber auch bei der geduldigen Beantwortung an ihn herangetragener Fragen zur Epilepsie. Unzählige Bücher, Ratgeber, Flyer, geschrieben in klarem, auch Nicht-Fachleuten und somit Patienten und Betroffenen verständlichem Deutsch, zeugen von diesem unbändigen Willen, Epilepsie zu erklären, Betroffenen und ihren Angehörigen zu helfen, diese Krankheit besser zu kennen, besser mit ihr umgehen zu können und auch die vielen Vorurteile, die sie umgeben, abbauen zu können. Hier hat Dr. Krämer Entscheidendes und Einzigartiges nicht nur in der Schweiz, sondern im ganzen deutschsprachigen Raum geleistet. Für Epilepsiepatienten be-

handelnde Ärzte hat er immer wieder auch kurz gefasste Übersichten und Kompendien verfasst, sei es über Antiepileptika, deren Interaktionen usf. Als Vorsitzender vieler Kommissionen setzte er sich zum Beispiel als Leitender Editor der Liga-eigenen Fachzeitschrift „Epileptologie“ sehr für eine Wissensvermittlung auf höchstem Niveau ein, oder er gestaltete auch wiederholt wichtige Belange im Spannungsfeld zwischen Öffentlichkeit und Epilepsiekranken wie zum Beispiel die jeweiligen Richtlinien zur Fahreignung.

Somit erstaunt es auch nicht, dass seine Vernetzung in der deutschsprachigen wie auch internationalen Epilepsieszene hervorragend war und ist, und dadurch auch immer wieder die Liga von diesem Wissen und Kontakten profitieren konnte.

Die Liga führte er während seiner Präsidentschaft zusammen mit der Geschäftsstelle in sichere finanzielle Verhältnisse, und er übergibt mir heute das Präsidium einer kerngesunden, gut strukturierten Organisation. Er erweiterte die Epilepsie-Fortbildungen und Öffentlichkeitsarbeit mit der Einführung der Fach- und Publikumsveranstaltungen, war ein ausgezeichnete Organisator erfolgreicher Kongresse, und er ist und bleibt ein begnadeter Redner an Fortbildungsveranstaltungen sowie Schriftsteller in Sachen Epilepsie – und vieles andere mehr.

Persönlich hatte ich das Privileg, seit 2009 als Vizepräsident noch enger mit Günter Krämer zusammenzuarbeiten, und ich habe ihn als äusserst freundlichen, hilfsbereiten, unkomplizierten und für mich fast unvorstellbar speditiven Kollegen und Freund erleben dürfen.

In den letzten zwei Jahren wurde diese Zusammenarbeit noch vertieft, als Günter von gesundheitlichen Problemen gebeutelt wurde, von denen er sich aber glücklicherweise sehr gut erholt hat. Somit hoffe ich, dass er und seine Frau Doris nun nach der Abgabe der Verantwortungen und Verpflichtungen weit mehr erfüllte und beglückende Zeit miteinander verbringen können und sich Raum öffnet, alles pflichthalber Aufgeschobene, die Hobbies (wie war das mit Deiner Bibliothek?) so richtig unbeschwert pflegen zu können. Sicher wirst Du auch weiterhin für Deine Dir anvertrauten Epilepsiekranken mit vollem Herzblut sorgen, und ich freue mich auch, dass Du der Liga und mir mit Deinem reichen Schatz an Erfahrungen als Past President erhalten bleibst.

In diesem Sinne möchte ich Dir nochmals unseren und meinen herzlichsten Dank für alles, was Du für die Liga geleistet hast, aussprechen und Dir für die kommenden Jahre alles nur erdenklich Gute, Glück, Befriedigung und vor allem auch Gesundheit wünschen.“

Stephan Rüegg



Günter Krämer mit Claudia Mühlebach, Nadine Cochard und Margret Becker (von links), dem Geschäftsstellen-Team bis Sommer 2015

Als ich im April 2001 zum Liga-Präsidenten gewählt wurde, hätte ich es mir nicht träumen lassen, dass meine Amtszeit 15 Jahre dauern würde. Nach vielen Vorträgen und Reisen für die Epilepsie-Liga, unzähligen Auskünften an Fachleute und Betroffene, Schreiben von Flyern für Patienten, Angehörige und andere Laien sowie Redaktion und Beiträgen für unsere Fachzeitschrift, Sitzungen mit der Geschäftsstelle, in Kommissionen und im Vorstand konnte ich Ende April das Amt an meinen Freund und Kollegen Prof. Dr. Stephan Rüegg übergeben, der mich schon als Vizepräsident in den letzten Jahren sehr unterstützt hat.

Eines meiner Hauptanliegen als Präsident war die Professionalisierung der Liga. Dies beinhaltete auch eine Vesselbständigung von Epi-Suisse als Laien-Organisation und Schweizer Chapter des International Bureau for Epilepsy (IBE). Ihr Ziel bestand nicht in einer Abgrenzung, sondern in der Schaffung von zwei kooperierenden Gesellschaften als jeweils nationale Chapter mit dem gemeinsamen Ziel einer Verbesserung der Versorgung von Menschen mit Epilepsie in der Schweiz. Seit 2001 hat sich das Profil der Liga deutlich verändert und heute ist sie dank zahlreicher Aktivitäten eine national und international anerkannte Fachgesellschaft und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy; ILAE).

Eine langfristige Sicherstellung professioneller Leistungsfähigkeit setzt gesunde Finanzen voraus. Hier kann ich mit einem gewissen Stolz auf die Entwicklung der letzten 15 Jahre zurückblicken, ist es doch gelungen, das rückläufige Sponsoring durch pharmazeutische Firmen durch einen Ausbau des Direct Mailings mehr als zu kompensieren. Hinzu kamen Beiträge aus Legaten, auch dank einer speziell erstellten und verteilten Broschüre. Mein Ziel war es stets, am Ende des Jahres in der Bilanz auf der Haben-seite nicht weniger zu haben als zuvor, was uns mehr als gelungen ist und sogar zu einem gewissen Polster geführt hat.

Durch die gute finanzielle Situation waren und sind uns umfangreiche Aktivitäten möglich, wobei ich hier neben der Fachzeitschrift und der stetig gewachsenen Zahl an Flyern die regelmässige Durchführung von Fach- und Publikumsveranstaltungen an jeweils drei Orten im Jahr und die Einführung des „Tages der Epilepsie“ im Oktober erwähnen möchte. An unserer Fachzeitschrift „Epileptologie“, die jetzt bereits im 14. Jahr erscheint, ist schon aussergewöhnlich, dass wir dies ohne jede Unterstützung eines Verlages geschafft haben. Hier möchte ich auch einmal Frau Birgit Depping von der Firma „screenblue“ danken, die für die Gestaltung der Zeitschrift verantwortlich ist. Ich hoffe sehr, dass die „Epileptologie“ trotz schwierig werdender Rahmenbedingungen auch in Zukunft ihre Erfolgsgeschichte weiterführt!

Traditionell hat eine Fachgesellschaft auch ihre Jahrestagungen und Kongresse. Früher war dies bei der Epilepsie-Liga allerdings nicht wirklich der Fall, kamen dazu doch insgesamt vielleicht 50-60 Teilnehmer und davon ausser den Vorstandsmitgliedern noch allenfalls 10 % Fachleute. Seit 2001 organisiert die Epilepsie-Liga alle zwei Jahre gemeinsam mit den Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie eine Epilepsie-Dreiländertagung, die entsprechend alle 6 Jahre in der Schweiz stattfindet. Nach 2001 in Zürich und 2007 in Basel war 2013 Interlaken an der Reihe, wobei jeweils um die 1000 Teilnehmer zu verzeichnen waren. 2015 fand diese Tagung in Dresden mit erfreulich vielen aktiven und passiven Teilnehmern aus der Schweiz statt, und 2019 wird in der Schweiz Basel folgen. In den dazwischenliegenden geraden Jahren wird unsere Jahrestagung jeweils in der Schweiz gemeinsam mit einer oder mehreren anderen Fachgesellschaften wie der Schweizer Neurologischen Gesellschaft, Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie, Neuropädiatrie, oder 2016 jetzt gerade und sehr gelungen mit der Schlafmedizin durchgeführt.

Ein besonderes Ereignis des Jahres 2015 war die Verabschiedung einer Epilepsie-Resolution durch die 68. Generalversammlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Genf. Von Seiten der Liga haben wir ebenso wie weltweit zahlreiche andere Epilepsiegesellschaften im Vorfeld Kontakt mit zuständigen Politikern und Fachleuten aufgenommen, was sicher mit dazu beigetragen hat, dass diese Resolution nach ausführlicher Diskussion von allen 194 Mitgliedsstaaten einstimmig verabschiedet wurde. Auch wenn die Schweiz keinen Versorgungsempass für Menschen mit Epilepsie kennt und die Vorurteile im Vergleich zu anderen Ländern geringer ausgeprägt sind, besteht auch hier noch Spielraum für weitere Verbesserungen.

Erwähnen möchte ich an dieser Stelle auch die während meiner Amtszeit eingeführten Ehrungen und Preise der Epilepsie-Liga. Mit der Tissot-Medaille wurden seit 2007 alle 2 Jahre Fachleute mit besonderen Verdiensten in der Schweizerischen Epileptologie ausgezeichnet (nach Kazimierz Karbowski, Heinz-Gregor Wieser, Franco Vassella und Giuseppe Scollo-Lavizzari zuletzt Mahmut Gazi Yaşargil). Der seit 2004 vergebene Promotionspreis zeichnet die beste Dissertation in der Schweiz auf dem Gebiet der Epileptologie aus, und mit dem jährlichen Forschungsförderungspreis (inzwischen mit 25.000 CHF dotiert) werden wissenschaftliche Projekte zur Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie unterstützt, oft als Anschub- oder Teilfinanzierung.

Ich bin sehr froh, die Verantwortung für die Epilepsie-Liga in organisatorisch und finanziell hervorragendem Zustand übergeben zu können. Neben unserer Rolle als Fachgesellschaft und Schweizer Sektion der ILAE legen wir weiterhin Wert darauf, Betroffene und Angehörige insbesondere über medizinische Themen zu informieren. So hat sich das Konzept unserer Veranstaltungen sowohl für Fachpersonen als auch für ein allgemeines Publikum bewährt. Zudem wollen wir die Öffentlichkeit zum Thema Epilepsie sensibilisieren – aktuell insbesondere junge Menschen im Rahmen unseres Jugendprojekts.

Last not least war das Jahr 2015 durch einen personellen Umbruch in der Geschäftsstelle gekennzeichnet. Eine Findungskommission unter Leitung von Stephan Rüegg wählte Frau Dr. Julia Franke als Nachfolgerin der aus Altersgründen ausscheidenden Geschäftsführerin ad interim Margret Becker (1999-2015 bei der Liga). An dieser Stelle möchte ich es nicht versäumen, sowohl Margret Becker als auch ihren Mitarbeiterinnen Claudia Mühlebach (2001-15), Christine Traub (2005-13) und Nadine Cochard (2013-15) nochmals für ihren jahrelangen unermüdlichen Einsatz von ganzem Herzen zu danken. Nur sie haben es ermöglicht, dass die Liga all diese Leistungen erbringen konnte, gerade auch in Zeiten der personellen Unterbesetzung. Margret Becker steht mit ihrem gleichermassen gedulden wie kenntnisreichen Einsatz erfreulicherweise auch weiterhin als verantwortliche Redakteurin für die „Epileptologie“ zur Verfügung. Hierfür gebührt ihr mein besonderer Dank.

Günter Krämer

Epilepsie-Liga mit neuer Leitung



Prof. Dr. med. Stephan Rüegg

Stephan Rüegg und Andrea Rossetti präsidieren künftig die Schweizerische Epilepsie-Liga.

Die Schweizerische Epilepsie-Liga, vormals Schweizerische Liga gegen Epilepsie, hat einen neuen Präsidenten: Prof. Dr. med. Stephan Rüegg, Basel, wurde am 29. April 2016 zum Nachfolger des langjährigen Präsidenten Dr. med. Günter Krämer gewählt. Er und der neue Vizepräsident PD Dr. med. Andrea Rossetti sind als Neurologen auf Epilepsie spezialisiert. Der gesamte Vorstand der Epilepsie-Liga arbeitet ehrenamtlich.

Stephan Rüegg gehört dem Vorstand der Epilepsie-Liga bereits seit 2009 an, seit 2011 ist er Vizepräsident. Er leitet die Bereiche EEG-Labor und Epileptologie an der Abteilung für Klinische Neurophysiologie des Universitätsspitals Basel und ist zudem Professor an der Universität Basel. Vizepräsident Andrea Rossetti, im Liga-Vorstand seit 2010, ist im Tessin aufgewachsen. Er praktiziert, forscht und lehrt am Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, kurz CHUV, in Lausanne. Nachfolger des im Oktober 2015 unerwartet verstorbenen Quästors Christoph Pachlatko wird Elmar Zwahlen. Der Verwaltungsdirektor der Klinik Bethesda in Tschugg wurde neu als Finanzfachperson in den Vorstand gewählt. Günter Krämer, Medizinischer Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums von 1994 bis 2013 und seitdem in einer grossen Zürcher Praxis tätig, verbleibt nach fünfzehn Jahren als Liga-Präsident weiterhin im Vorstand. Unter seiner tatkräftigen Leitung hat sich die Liga enorm entwickelt und steht auch finanziell gut da.

Julia Franke



Dr. med. Günter Krämer (links) und Preisträger Dr. med. Nicola Andrea Marchi

An der gemeinsamen Jahrestagung der Schweizerischen Epilepsie-Liga mit der Schweizerischen Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie in Basel wurde der Promotionspreis 2016 der Epilepsie-Liga an Dr. med. Nicola Andrea Marchi aus Lausanne verliehen. Dr. med. Günter Krämer hielt die Laudatio:

„Seit 2004 vergibt die Schweizerische Epilepsie-Liga einen Preis für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie. Der Preis ist aktuell mit 1.000 CHF dotiert und wird alle drei Jahre vergeben. Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern.

Das Preisrichterkollegium mit Professor Christoph Michel, Dr. Markus Schmutz, Dr. Klaus Meyer und mir hat mit dem Preis für 2016 Herrn Dr. med. Nicola Andrea Marchi aus Lausanne für seine Arbeit

„Status Epilepticus: Impact of Therapeutic Coma on Outcome“

ausgezeichnet und den Preis anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung mit der Schweizerischen Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie in Basel am 28./29. April 2016 verliehen.

Die Dissertation von Herrn Marchi wurde mit ihm als Erstautor in einer der wichtigsten internationalen intensivmedizinischen Zeitschriften (*Critical Care Medicine*; Impact Factor 6,3) publiziert [1]. Sie befasst sich mit der Frage der Auswirkungen eines bei der Behandlung eines refraktären Status epilepticus häufig eingesetzten therapeutischen Komas durch Verabreichung von Barbituraten, Ketamin, Midazolam oder Propofol.

Obwohl es sich um eine monozentrische, retrospektive und schon deswegen nicht randomisierte Studie handelt, erlaubt die Analyse dennoch einige wichtige und klinisch relevante Aussagen. In einer für eine monozent-

rische Studie grossen Kohorte wurden die Daten von 467 erwachsenen (> 16-Jährigen), in einem Zeitraum von gut 7 Jahren (April 2006 bis Juli 2013) überwiegend auf Intensivstationen betreuten Patienten mit einem Status epilepticus analysiert. Von den Patienten wurden 50 und damit etwas mehr als 10 % einem therapeutischen Koma zugeführt. Es zeigte sich, dass die mit einem therapeutischen Koma behandelten Patienten einen vergleichsweise längeren Spitalaufenthalt hatten und darüber hinaus eine höhere Infektionsrate und auch Letalität aufweisen. Interessanterweise waren diese Zusammenhänge bei einem nichtkonvulsiven Status epilepticus noch deutlicher als bei einem konvulsiven. Inzwischen hat das Lausanner Team diese Befunde zusammen mit US-amerikanischen Kollegen auch im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Studie überprüft.

Nicola Andrea Marchi wurde am 24. Mai 1987 in Tesin geboren. Nach dem Besuch des Gymnasiums in Bellinzona absolvierte er von 2008 bis 2014 das Medizinstudium in Genf. Vom November 2014 bis Oktober 2015 war er Assistent in der Inneren Medizin im Ospedale Regionale (ODL) von Locarno (Prof. L. Gabutti), seit November 2015 bis Oktober 2016 ist er Assistent in der Neurorehabilitation der Universitätsklinik Genf (Prof. A. Schnider) und ab November 2016 hat er eine Stelle in der Neurologie der Universitätsklinik Lausanne (Prof. R. Du Pasquier). Während des Studiums war er neuroanatomischer Instruktor in der Abteilung für grundlegende Neurowissenschaften der Universität Genf (Prof. J. Kiss) und von 2014-15 verfasste er seine obengenannte Dissertation in Lausanne (Betreuer: PD Dr. A. Rossetti).

Im Namen des Preisrichterkollegiums und der Schweizerischen Epilepsie-Liga gratuliere ich Herrn Dr. Marchi ganz herzlich zu seiner Auszeichnung!“

Referenz

1. Marchi NA, Novy J, Faouzi M et al. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Critical Care Medicine* 2015; 43: 1003-1009

Sibylle Ried-Preis Ausschreibung 2017

Der Sibylle-Ried-Preis wird seit 2001 im deutschsprachigen Raum zum Gedenken an Frau Dr. med. Sibylle Ried (29.8.1956 – 14.6.2000) verliehen. Frau Ried war eine Pionierin in der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung der Behandlung und Beratung und der Zusammenarbeit mit Menschen mit Epilepsie. Der Preis richtet sich an alle in diesem Bereich tätigen Menschen und Gruppen, ausdrücklich auch aus den Bereichen Neuropsychologie, Psychologie, Rehabilitation, Sozialarbeit, Selbsthilfearbeit etc.

Der Preis ist mit € 2.500,- dotiert und wird alle 2 Jahre anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie vergeben.

Die bisherigen Preisträger:

- 2001 Frau Margarete Pfäfflin und Herr Dr. Theodor W. May (Bethel/Bielefeld)
- 2003 Herr Klaus Göcke (Berlin), stellvertretend für das Redaktionsteam der Zeitschrift „einfälle“
- 2005 Dr. Hansjörg Schneble und Dr. Hans-Martin Schneble für das Epilepsie-Museum Kork
- 2007 Die Autorengruppe (Ulrich Bettendorf, Heilwig Fischbach, Gerd Heinen, Karin Jacob, Petra Klein, Gerhard Kluger, Thomas Meilhammer, Margarete Pfäfflin, Dagmar Rahn, Susanne Rinnert, Rita Winter, Gabriele Wohlrab) des Projekts FAMOSES (Modulares Schulungsprogramm Epilepsie für Familien)
- 2009 Frau Susanne Rudolph und die jungen Autoren für das Buch „Ein beinahe fast normales Leben“
- 2011 Mechthild Katzorke und Volker Schöwerling für das Gesamtwerk ihrer Filme, insbesondere für die DVD „Epilepsie leben, Epilepsie verstehen“, Dr. Silke Kirschning und Dipl. Psych. Gerd Heinen für das Informationskonzept „Bei Tim wird alles anders“
- 2013 Youth on the move Germany Selbsthilfverein Kirstin Nahrman, Einreichung: Dokumentarfilm, Titel: Es gibt nur ein Ich und im Ich verweilt meine Seele... , Flyer, generelle Information über Epilepsie „emPower talents with epilepsy“
- 2015 Das Theaterstück „Steile Welle“ von Marion Witt und Hans König

Das Preisgeld stammt aus den Erträgen einer Zustiftung an die Stiftung Michael, zu der die Firmen Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim Intern, B.V. Prohema, Desitin Arzneimittel, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Sanofi-Synthelabo und der Blackwell Wissenschafts-Verlag, die Familie Ried, Frau Anna Ruths, Frau Frauke von Thümen, die Adolf Messer Stiftung und andere beigetragen haben. Die Stiftung Michael trägt im Bedarfsfall auch mit eigenen Mitteln bei.

Zur Bewerbung um den Preis können sämtliche Formen von Publikationen, dokumentierte Aktivitäten und Methoden eingereicht werden, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Eine Beschränkung auf bestimmte Berufsgruppen erfolgt nicht, und es gibt auch keine Altersbeschränkung.

Die Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind:

- Dr. med. Günter Krämer, Past-Präsident der Schweizerischen Epilepsie-Liga;
- Ingrid Coban, Leiterin des sozialtherapeutischen Diensts im Epilepsie-Zentrum in Bethel;
- Dr. Gerd Heinen, psychologischer Psychotherapeut in Berlin; und
- Dr. med. Matthias Ried, Bruder von Sibylle Ried (Frankfurt am Main).

Datum zum Einreicheschluss: 31.12.2016

**Geschäftsstelle der Stiftung Michael,
Alsstr. 12
D-53227 Bonn,
Deutschland**

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 25'000.—

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 2016

Les demandes sont à adresser par voie électronique à strassmann@epi.ch.

Voir instructions : www.epi.ch/soutien_recherche

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
8008 Zurich
Tél. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Mise au concours – Prix de la meilleure thèse

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

CHF 1'000.—

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, 8008 Zurich) jusqu'au

31.12.2018

et comporter les pièces suivantes :

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

Départ du président



A l'occasion de l'assemblée générale du 29 avril 2016 à Bâle, la ligue a exprimé sa vive reconnaissance au Dr méd. Günther Krämer qui se retirait après 15 ans de présidence. Voici le discours que lui a adressé le président nouvellement élu, Prof. Dr méd. Stephan Rüegg :

Chers membres, chers collègues du comité, cher Günther,

L'honneur de préparer un petit mot pour remercier le Dr Günther Krämer de sa présidence et lui exprimer la reconnaissance de la ligue m'a été confié.

Mais faire court ne sera sans doute pas si simple : le Dr Krämer fait partie du comité de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie depuis 1995 et a succédé à Paul-André Despland à la présidence en 2001. Il a donc assuré ce mandat pendant pas moins de 15 ans, une durée d'autant plus remarquable qu'il ne s'est jamais contenté de faire de la figuration, mais a représenté la ligue avec un enthousiasme, un zèle, une persévérance et une circonspection qu'elle n'avait sans doute jamais connus et, j'ose le dire, ne connaîtra plus jamais.

Il a défendu les intérêts des patientes et patients épileptiques avec passion, lors d'innombrables manifestations, mais aussi en répondant avec patience aux questions sur l'épilepsie qui lui parvenaient. De nombreux livres, guides, dépliants rédigés dans un allemand clair, à la portée des non-spécialistes, donc des patients et des personnes épileptiques, témoignent de sa volonté inébranlable d'expliquer l'épilepsie, d'aider les personnes affectées et leur famille à mieux connaître et mieux gérer cette maladie, mais aussi à éliminer les nombreux préjugés qui l'entourent. L'engagement du Dr Krämer dans ce domaine a été décisif et unique, non seulement en Suisse, mais dans tout l'espace germanophone. Il a également régulièrement rédigé des vues d'ensemble et des compendiums pour les médecins traitants des

patients épileptiques, sur les antiépileptiques, leurs interactions, etc. Président de nombreuses commissions et éditeur en chef de la revue technique de la ligue, « Epileptologie », il a toujours œuvré en faveur d'une transmission du savoir au plus haut niveau et a aussi contribué de façon répétée à régler des questions à l'intersection des intérêts du public et des personnes épileptiques, par ex. avec les directives relatives à l'aptitude à la conduite.

Il n'est donc pas étonnant qu'il ait disposé d'un excellent réseau relationnel dans le domaine germanophone et international de l'épilepsie, permettant à la ligue de bénéficier régulièrement du savoir et des contacts correspondants.

Conjointement au secrétariat général, il a, durant sa présidence, guidé la ligue vers la sécurité financière, et me remet aujourd'hui les rênes d'une organisation parfaitement saine et très bien structurée. Le Dr Krämer a étendu les formations continues sur l'épilepsie et le travail de relations publiques avec l'introduction des manifestations destinées aux professionnels et au grand public. Excellent organisateur de congrès réussis, il est et reste un orateur de talent lors des événements de formation, ainsi qu'un auteur doué dans le domaine de l'épilepsie, entre autres.

Personnellement, j'ai eu le privilège de collaborer plus étroitement avec lui depuis 2009 et mon accession au poste de vice-président, et j'ai découvert en lui un collègue et ami aimable, serviable, simple et d'une efficacité qui me semble presque inconcevable.

Ces deux dernières années, la coopération s'est encore intensifiée lorsque Günther a eu des soucis de santé dont il s'est fort heureusement très bien remis. J'espère donc que maintenant qu'il est déchargé de ses obligations et responsabilités, son épouse Doris et lui pourront partager davantage de moments épanouis et enrichissants et que l'occasion se présentera de se consacrer en toute insouciance aux loisirs écartés par devoir (que disais-tu à propos de ta bibliothèque ?). Tu poursuivras certainement aussi ton engagement passionné en faveur des patients épileptiques qui t'ont été confiés et je me réjouis que tu continues de mettre ton trésor d'expérience à ma disposition et à celle de la ligue en tant que « Past-Président ».

Dans cet esprit, je tiens à te faire une nouvelle fois part de nos remerciements pour tout ce que tu as fait pour la ligue et à te souhaiter beaucoup de bonheur et de satisfaction et surtout une bonne santé pour les années à venir.

Stephan Rüegg

Coup d'œil sur 15 ans de présidence de la Ligue contre l'Epilepsie



Günter Krämer avec Claudia Mühlebach, Nadine Cochard et Margret Becker (de g. à d.), l'équipe du secrétariat général jusqu'à l'été 2015.

Lorsque j'ai été élu président de la ligue en avril 2001, je n'imaginai pas que mon mandat allait durer 15 ans. Après tant de conférences et de voyages au service de la Ligue contre l'Epilepsie, d'innombrables renseignements adressés à des professionnels et des personnes épileptiques, l'élaboration de dépliants d'information pour les patients, les proches et d'autres profanes, les travaux de rédaction et la composition d'articles pour notre revue spécialisée, les réunions avec le secrétariat général, les commissions et le comité, j'ai pu confier fin avril le mandat à mon collègue et ami, Prof. Dr Stephan Rüegg, qui m'a déjà grandement soutenu en tant que vice-président ces dernières années.

L'un de mes objectifs principaux en tant que président était de professionnaliser la ligue. Cela impliquait aussi une autonomisation d'Epi-Suisse en tant qu'organisation pour les profanes et que section suisse de l'International Bureau for Epilepsy (IBE). Son but n'était pas de diviser, mais de créer deux sociétés qui soient chacune des sections nationales et coopèrent dans un dessein commun : améliorer la prise en charge des personnes épileptiques en Suisse. Depuis 2001, le profil de la ligue a nettement changé. Grâce à ses nombreuses activités, elle est aujourd'hui une association spécialisée reconnue sur le plan national et international et la section suisse de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE).

Garantir à long terme des prestations professionnelles exige des finances saines. C'est avec une certaine fierté que je me penche sur l'évolution des 15 dernières années dans ce domaine, puisque la régression du sponsoring par les entreprises pharmaceutiques a pu être plus que compensée par l'extension des mailings directs. A cela se sont ajoutés des legs, grâce aussi à une brochure publiée et distribuée spécialement à cet effet. Mon objectif a toujours été d'éviter toute diminution des actifs dans le bilan de fin

d'année et cela nous a tellement bien réussi que nous disposons maintenant de certaines réserves.

Cette bonne santé financière nous a permis et nous permet toujours de réaliser de nombreuses activités, parmi lesquelles je voudrais citer, en plus du nombre en constante augmentation de dépliants d'information, l'organisation de manifestations destinées au grand public et aux professionnels dans trois localités par an, ainsi que l'introduction de la « Journée de l'épilepsie » qui a lieu au mois d'octobre. Notre revue spécialisée « Epileptologie », qui paraît depuis 14 ans déjà a ceci d'exceptionnel qu'elle est publiée sans le soutien d'une maison d'édition. Je tiens aussi à profiter de l'occasion pour remercier Mme Birgit Depping, de la société « screenblue », qui est responsable de la présentation de la revue. J'espère de tout cœur que cette dernière continuera à connaître le succès malgré le contexte plus difficile.

Traditionnellement, une association professionnelle a aussi ses réunions annuelles et ses congrès. Autrefois, ce n'était cependant pas vraiment le cas de la Ligue contre l'Epilepsie, puisque les manifestations en question réunissaient à peine 50 à 60 participants, dont peut-être 10 %, en dehors des membres du comité, étaient des professionnels. Depuis 2001, la Ligue contre l'Epilepsie organise tous les deux ans un congrès trinational avec les sociétés d'épileptologie allemande et autrichienne, qui a donc lieu tous les 6 ans en Suisse. Après Zurich en 2001 et Bâle en 2007, cela a été le tour d'Interlaken en 2013. Chacune des trois éditions a enregistré un millier de visiteurs environ. En 2015, le congrès s'est tenu à Dresde et a réuni un nombre réjouissant de participants suisses actifs et passifs et en 2019, il aura à nouveau lieu en Suisse, plus précisément à Bâle. Dans l'intervalle, les années paires, notre congrès annuel se tient chaque fois en Suisse en collaboration avec une ou plusieurs sociétés spécialisées, comme les Sociétés Suisses de Neurologie, de

Neurophysiologie Clinique, de Neuropédiatrie ou encore, comme cela a été le cas pour l'édition 2016 couronnée de succès qui vient d'avoir lieu, avec la Société de Médecine du Sommeil.

L'un des grands événements de 2015 a été l'adoption d'une résolution sur l'épilepsie par la 68e assemblée générale de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à Genève. En ce qui concerne la ligue, nous avons, comme de nombreuses autres associations contre l'épilepsie dans le monde, pris contact en amont avec les personnalités politiques et les spécialistes compétents, ce qui a sans doute contribué au fait que cette résolution soit approuvée à l'unanimité par les 194 Etats membres après des débats approfondis. Même si, en Suisse, les personnes épileptiques ne sont pas confrontées à une pénurie de soins et sont moins en butte aux préjugés que dans d'autres pays, il reste là aussi une marge de progression.

Je souhaite également évoquer ici les distinctions et prix créés durant mon mandat. La médaille Tissot récompense tous les 2 ans depuis 2007 des spécialistes pour leurs mérites exceptionnels dans le domaine de l'épileptologie suisse (après Kazimierz Karbowski, Heinz-Gregor Wieser, Franco Vassella et Giuseppe Scollo-Lavizzari, Mahmut Gazi Yaşargil a récemment été honoré). Le Prix de la meilleure thèse décerné depuis 2004 récompense la meilleure thèse en Suisse dans le domaine de l'épileptologie et le Prix d'encouragement de la recherche (désormais doté de CHF 25 000) soutient des projets d'étude des causes et traitements de l'épilepsie, souvent à titre de coup de pouce ou de financement partiel.

Je suis très heureux de pouvoir transmettre la responsabilité de la ligue alors que celle-ci jouit d'une excellente santé financière et organisationnelle. Outre notre rôle en tant que société spécialisée et section suisse de l'ILAE, nous tenons toujours énormément à informer les patients et leurs proches sur des thèmes médicaux, en particulier. Le concept de nos manifestations a ainsi fait ses preuves, tant pour les professionnels que pour le grand public. Nous souhaitons par ailleurs sensibiliser le grand public à l'épilepsie – notamment les jeunes dans le cadre de notre projet pour la jeunesse. Enfin, l'année 2015 a été marquée par un important changement de personnel au sein du secrétariat général. Une commission de sélection dirigée par Stephan Rüegg a élu Mme Julia Franke pour succéder à Margret Becker, directrice par intérim qui, après avoir été au service de la ligue de 1999 à 2015, a souhaité se retirer en raison de son âge. Je tiens ici à remercier de tout cœur Margret Becker, mais aussi ses collaboratrices Claudia Mühlebach (2001-15), Christine Traub (2005-13) et Nadine Cochard (2013-15) pour leur infatigable engagement durant toutes ces années. Ce sont elles qui ont permis à la ligue d'être aussi performante alors même qu'elle manquait de personnel. Fait réjouissant, Margret Becker continuera de mettre sa patience et son savoir au service d'« Epileptologie » en tant que rédactrice responsable, ce dont je lui suis très reconnaissant.

Günter Krämer

Nouvelle direction pour la Ligue contre l'Epilepsie



Prof. Dr méd. Stephan Rüegg

Stephan Rüegg et Andrea Rossetti présideront désormais la Ligue Suisse contre l'Epilepsie.

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie a un nouveau président : le Prof. Dr méd. Stephan Rüegg, de Bâle, a été élu le 29 avril 2016 pour succéder au Dr méd. Günter Krämer, président de longue date. Le nouveau vice-président PD Dr méd. Andrea Rossetti et lui sont neurologues spécialistes de l'épilepsie. L'ensemble du comité de la ligue contre l'Epilepsie travaille bénévolement.

Stephan Rüegg fait partie du comité de la Ligue contre l'Epilepsie depuis 2009 et est vice-président depuis 2011. Il dirige les domaines laboratoire EEG et épileptologie du service de neurophysiologie clinique de l'Hôpital universitaire de Bâle et est en outre professeur à l'Université de Bâle.

Le vice-président Andrea Rossetti, au comité de la ligue depuis 2010, a grandi au Tessin. Il exerce, fait de la recherche et enseigne au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) à Lausanne.

Elmar Zwahlen succédera à Christoph Pachlatko, démissionné de manière inattendue en octobre 2015, au poste de trésorier. Le directeur administratif de la clinique Bethesda à Tschugg a été nommé nouveau spécialiste financier du comité.

Günter Krämer, directeur médical du Centre suisse de l'épilepsie de 1994 à 2013 et travaillant depuis dans un grand cabinet médical zurichois, reste au comité après quinze ans de présidence de la ligue. Sous sa houlette, celle-ci s'est énormément développée et jouit aussi d'une bonne situation financière.

Julia Franke



Dr Günter Krämer (à gauche) et Dr Nicola Andrea Marchi

Le Prix de la meilleure thèse 2016 de la Ligue contre l'Epilepsie a été décerné au Dr méd. Nicola Andrea Marchi de Lausanne à l'occasion du congrès annuel commun de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie et de la Société Suisse de Recherche sur le Sommeil, de Médecine du Sommeil et de Chronobiologie à Bâle. Le Dr méd. Günter Krämer s'est chargé du panegyrique.

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie décerne depuis 2004 un prix à la meilleure thèse dans le domaine de l'épileptologie. Actuellement doté de CHF 1 000, il est remis tous les trois ans. Les candidatures issues de tous les domaines spécialisés et catégories professionnelles sont possibles et bienvenues, qu'il s'agisse de disciplines fondamentales ou cliniques.

Le jury composé du Professeur Christoph Michel, du Dr Markus Schmutz, du Dr Klaus Meyer et de moi-même, a décerné le prix 2016 au Dr méd. Nicola Andrea Marchi de Lausanne pour sa thèse intitulée :

„Status Epilepticus: Impact of Therapeutic Coma on Outcome“

et le lui a remis à l'occasion du congrès annuel commun avec la Société Suisse de Recherche sur le Sommeil, de Médecine du Sommeil et de Chronobiologie à Bâle, les 28 et 29 avril 2016.

La thèse dont M. Marchi est l'auteur principal a été publiée dans l'une des revues internationales de soins intensifs les plus importantes au monde (*Critical Care Medicine*; Impact Factor 6,3) [1]. Elle porte sur la question des conséquences du coma thérapeutique induit par l'administration de barbituriques, de kétamine, de midazolam ou de propofol, qui est fréquemment utilisé dans le traitement de l'état de mal épileptique réfractaire.

Bien qu'il s'agisse d'une étude monocentrique, rétrospective, donc forcément non randomisée, elle permet de tirer des conclusions importantes et pertinentes sur le plan

clinique. Dans une cohorte de grande taille pour une étude monocentrique, les données de 467 patients adultes (> 16 ans) en état de mal épileptique et pour l'essentiel pris en charge dans des services de soins intensifs ont été recueillies sur une période d'un peu plus de 7 ans (avril 2006 à juillet 2013) et analysées. 50 de ces patients, soit un peu plus de 10 %, ont été placés en coma thérapeutique. Il s'est avéré que la durée d'hospitalisation, le taux d'infection et la mortalité étaient supérieurs chez les patients placés dans un coma thérapeutique. Fait intéressant, ces liens étaient plus flagrants encore dans le cas d'un état de mal épileptique non convulsif. Entre-temps, l'équipe lausannoise a également contrôlé ces résultats dans le cadre d'une étude prospective multicentrique en collaboration avec des collègues américains.

Nicola Andrea Marchi est né le 24 mai 1987 au Tessin. Après avoir fréquenté le lycée de Bellinzona, il a suivi ses études de médecine à Genève de 2008 à 2014. De novembre 2014 à octobre 2015, il a été assistant en médecine interne à l'Ospedale Regionale (ODL) de Locarno (Prof. L. Gabutti). Depuis novembre 2015 et jusqu'en octobre 2016, il est assistant au service de neuroéducation des Hôpitaux Universitaires de Genève (Prof. A. Schnider) et à partir de novembre 2016, il aura un poste au service de neurologie au Centre hospitalier universitaire vaudois, à Lausanne (Prof. R. Du Pasquier). Pendant ses études, il a été instructeur en neuroanatomie au département de neurosciences fondamentales de l'Université de Genève (Prof. J. Kiss) et de 2014 à 2015, il a rédigé la thèse susmentionnée à Lausanne (sous la direction du Dr A. Rossetti, privat-docent).

Au nom du jury et de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, je félicite chaleureusement M. Marchi pour cette distinction !

Référence

1. Marchi NA, Novy J, Faouzi M et al. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Critical Care Medicine* 2015; 43: 1003-1009

ZNS-Produkte von Sandoz: Aus Tradition gewachsen.

Antiepileptika

Antidepressiva

Parkinson-
Therapeutika

Neuroleptika

Antidementiva

Hypnotika

Psychostimulantien

Qualität, Innovation und Tradition stehen für Sandoz an erster Stelle. Wir fertigen Generika in Originalqualität – und legen dabei besonderen Wert auf die Weiterentwicklung. Schon heute bietet Sandoz patientenfreundliche Teilbarkeit und Darreichungsformen an und garantiert günstige Preise. Und in Zukunft? Die Palette von Sandoz wächst mit den Bedürfnissen Ihrer Patientinnen und Patienten. Jahr für Jahr.

Sandoz Pharmaceuticals AG, Saurstoffli 14, Postfach, 6343 Rotkreuz, Tel. 0800 858 885, www.generika.ch

12/2015

Epilepsie kann jeden treffen



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

Werden Sie Mitglied der Epilepsie-Liga.
Unterstützen Sie Menschen mit Epilepsie.

Adhérez en tant que membre de la Ligue Suisse
contre l'Epilepsie.
Aidez les personnes atteintes d'épilepsie.

Sostenete le persone affette da epilessia.
Associandovi alla Lega contro l'Epilessia.

Die Ruhr-Epileptologie, das Epilepsiezentrum der Ruhr-Universität Bochum, angesiedelt an der Klinik für Neurologie der Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum GmbH (Direktor: Prof. Dr. U. Schlegel), erweitert ihre Kapazitäten. Daher wird die neu geschaffene Stelle eines

Facharztes/Oberarztes (w/m) für multimodale prächirurgische Epilepsiediagnostik

zum nächstmöglichen Zeitpunkt ausgeschrieben. Alternativ kann die Stelle auch an einen Assistenzarzt mit profunden Fachkenntnissen und Interesse an einer dauerhaften Tätigkeit auf dem Gebiet vergeben werden.

Die Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum GmbH ist Teil der Ruhr-Universität Bochum und hält neben dem Epilepsiezentrum folgende Fachdisziplinen vor: Neurochirurgie, Augenheilkunde, Chirurgie und Unfallchirurgie, Neurologie, Innere Medizin mit mehreren Teildisziplinen, Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie Radiologie und Nuklearmedizin sowie Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie.

Die Ruhr-Epileptologie (Leitung: Prof. Dr. Jörg Wellmer) vertritt das gesamte Spektrum der Epileptologie von ambulanter und stationärer Differentialdiagnostik von Epilepsien und anderen anfallsartigen Erkrankungen, konservativer Epilepsitherapie inklusive Komplexbehandlung und multimodaler nicht-invasiver und invasiver prächirurgischer Epilepsiediagnostik. In Zusammenarbeit mit unseren epilepsiechirurgischen Kollegen wird klassische resektive und diskonnektive, aber auch innovative minimal-invasive Epilepsiechirurgie durchgeführt. Wissenschaftliche Schwerpunkte der Ruhr-Epileptologie sind u. a. die MRT-Bildgebung bei Epilepsiepatienten, minimal-invasive Epilepsiechirurgie und simultane intra- und extrakranielle Biosignalanalyse. Es bestehen enge wissenschaftliche Kooperationen innerhalb der Ruhr-Universität Bochum und mit dem Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse der Universität Münster. Mehr Informationen über die Ruhr-Epileptologie finden Sie unter www.ruhr-epileptologie.de

Bewerber um die Position sollten Facharzt für Neurologie oder Neurophysiologie oder in Ausbildung hierzu sein. Die Fähigkeit zur eigenständigen Video-EEG-Analyse im prächirurgischen Kontext wird vorausgesetzt. Kenntnisse im Bereich der strukturellen und funktionellen Bildgebung und der multimodalen Koregistrierung sollten mitgebracht werden. Die Weiterentwicklung der multimodalen prächirurgischen Epilepsiediagnostik inkl. EEG-Quellenlokalisation wird Aufgabe des Stelleninhabers sein. Wissenschaftliches Arbeiten wird ausdrücklich gewünscht und gefördert.

Die Vergütung erfolgt nach dem TV-Ärzte-KH/DRV BKS (Tarifvertrag mit dem Marburger Bund) zzgl. aller sozialen Leistungen des öffentlichen Dienstes. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt. Die Bewerbung von Frauen ist ausdrücklich erwünscht.

Ihre Bewerbungsunterlagen
inkl. bisher veröffentlichter
wissenschaftlichen Arbeiten
richten Sie bitte an:

Herrn Prof. Dr. J. Wellmer
Ruhr-Epileptologie
Universitätsklinikum
Knappschaftskrankenhaus
Bochum GmbH
In der Schornau 23 - 25,
44892 Bochum

2016

22.-24.6.2016 | London, England

9th International Epilepsy Colloquium: Surgical and targeted treatments for acquired lesions

Information: Louise Newton, Activate Event Management, 9 Gleneagles Court, Brighton Road, Crawley, West Sussex RH10 6AD, England, Tel: 0044 / 1293 / 608750, e-mail: louise@activateevents.com, www.activateevents.com/9thiec2016/

24.-27.6.2016 | Amsterdam, Niederlande

3rd Congress of the European Academy of Neurology (EAN)

Information: ean Head Office, Breite Gasse 4/7, 1070 Wien, Österreich, e-mail: amsterdam2017@eaneurology.org, www.eaneurology.org/amsterdam2017

26.-29.6.2016 | Marburg, Deutschland

International Summer School on Imaging in Epilepsy (SuSIE)

Information: www.imaging-in-epilepsy.org

26.-29.6.2016 | Madrid, Spanien

13th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (EILAT XIII)

Information: eilatxiii@target-conferences.com, www.eilatxiii.com

2.-6.7.2016 | Kopenhagen, Dänemark

10th Federation of European Neurosciences (FENS) Forum of Neuroscience

Information: Kenes International Organizers of Congresses S.A., Rue François-Versonnex 7, 1207 Genf, Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 9069140, http://forum2016.fens.org/

10.-12.7.2016 | San Servolo, Italien

Brain Exploration and Epilepsy Surgery

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

11.-16.7.2016 | Maastricht, Niederlande

21st Meeting of the International Society for the History of the Neurosciences

Information: P.J.Koehler MD, PhD, FAAN, dept.of Neurology, Atrium Medical Centre, PO Box 4446, 6401 CX Heerlen, The Netherlands, Tel. 0031 / 45 / 5766700, Fax 0031 / 45 / 5767416, e-mail: pkoehler@neurohistory.nl, http://www.ishn.org/

18.-21.8.2016 | Kuala Lumpur, Malaysia

15th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN 2016)

Information: www.aocn2016.com

20.-23.8.2016 | Cancún, Mexiko

9th Latin American Congress on Epilepsy

Information: www.epilepsycancun2016.org

7.-10.9.2016 | Göttingen

6th International Conference on Transcranial Brain Stimulation

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Carl-Pulfrich-Strasse 1, 07745 Jena, Deutschland, Tel. 0049 / 3641 / 3116356, Fax 0049 / 3641 / 3116243, e-mail: post@conventus.de, http://www.tbs-conference.de

8.9.2016 | Lausanne, 16.30 Uhr

Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga

Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

8.9.2016 | Lausanne, 19 Uhr

Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga

Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

11.-15.9. 2016 | Prag, Tschechien

12th European Congress on Epileptology

Information: www.epilepsyprague2016.org

e-mail: prague@epilepsycongress.org

14.-17.9.2016 | New Orleans, Louisiana, USA

63th Annual Meeting of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM)

Information: AANEM Office, 2621 Superior Drive NW, Rochester, Minn 55901, USA,

Tel. 001 / 507 / 2880100,

e-mail: aanem@aanem.org, www.aanem.org

28.-30.9.2016 | Basel

3rd SFCNS Congress – Swiss Federation of Clinical Neuro-Societies: Swiss Neurological Society (SNS), Swiss Society of Neurosurgery (SSN), Swiss Society of Clinical Neurophysiology (SSNC), Swiss Society of Neuropediatrics (SSNP), Swiss Society of Neuroradiology (SSNR), Swiss Society of Neuropathology (SSNPath) and further Societies

Information: www.kongress.imk.ch/sfcns2016preview/Intro

4.10. 2016 | Basel, Kollegienhaus, 19.30 Uhr

Lesung „Panthertage: Mein Leben mit Epilepsie“ mit der Autorin Sarah Elise Bischof

Information: Stephan.Rueegg@usb.ch

5.10.2016 | Zürich, Karl der Grosse, 19.30 Uhr

Tag der Epilepsie

Information: Epilepsie-Liga,

Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,

Tel. 0041 / 43 / 4886777,

Fax 0041 / 43 / 4886778,

e-mail: info@epi.ch,

www.epi.ch

20.-22.10. 2016 | Prien, Deutschland

Annual Meeting of the German-Swiss-Austrian Epilepsy Working Group DACH-AK

Information: margitta.seeck@hcuge.ch

26.10.2016 | St. Gallen, 17 Uhr

Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga

Information: Epilepsie-Liga,

Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,

Tel. 0041 / 43 / 4886777,

Fax 0041 / 43 / 4886778,

e-mail: info@epi.ch,

www.epi.ch

26.10.2016 | St. Gallen, 19.30 Uhr

Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga

Information: Epilepsie-Liga,

Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,

Tel. 0041 / 43 / 4886777,

Fax 0041 / 43 / 4886778,

e-mail: info@epi.ch,

www.epi.ch

5.11.2016 | Zürich, Klinik Lengg, Gründerhaus
Patiententag

Information: Epilepsie-Liga,

Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,

Tel. 0041 / 43 / 4886777,

Fax 0041 / 43 / 4886778,

e-mail: info@epi.ch,

www.epi.ch

2.-6.12.2016 | Houston, Texas, USA

70th 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

2017

23.-25.3.2017 | Leipzig, Deutschland

61. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH,
Nora Caune, Claudia Ibold, Carl-Pulfrich-Strasse 1,
D 07745 Jena,
Deutschland,
Tel. 0049 / 3641 / 3116343,
Fax 0049 / 3641 / 3116243,
e-mail: dgkn@conventus.de,
www.dgkn-kongress.de

6.-8.4.2017 | Salzburg, Österreich

6th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures

Information: pco tyrol congress, Ina Kaehler,
Rennweg 3, A 6020 Innsbruck,
Tel. 0043 / 512 / 575600,
Fax 0043 / 512 / 575607,
e-mail: se2015@cmi.at,
www.statusepilepticus.eu

12.-14.5.2017 | Dakar, Senegal

3rd African Epilepsy Congress

Information: ILAE/IBE Congress Secretariat,
7 Priory Office Park, Stillorgan Road,
Blackrock, Co. Dublin A94 FN26, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720,
Fax 00353 / 1 / 2056156

23.-26.5.2017 | Athen, Griechenland

11th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

Information: comtecMED,
Medical Congresses,
53 Rothschild Boulevard,
PO Box 68, Tel Aviv, 6100001, Israel,
Tel. 00972 / 3 / 5666166,
Fax 00972 / 3 / 5666177,
e-mail: Info@comtecmed.com,
www.comtecmed.com/Cony

24.-27.06.2017 | Amsterdam, Niederlande

3rd Congress of the European Academy of Neurology (EAN)

Information: ean Head Office,
Breite Gasse 4/7, A 1070 Wien, Österreich,
e-mail: amsterdam2017@eaneurology.org,
www.eaneurology.org/amsterdam2017

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion
Schweizerische Epilepsie-Liga
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84
CH-8008 Zürich
Tel. 0041 43 477 01 39
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

Titelbild: www.istockphoto.com,
Fotograf: rkankaro

Belichtung | Druck
Bruns Druckwelt GmbH & Co. KG
D-32423 Minden, www.bruns-druckwelt.de

Auflage
1.100 Exemplare

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

JEDERZEIT KANN'S
KRAMPFANFÄLLE
GEBEN.

Ambulant:
Bukkal im Anfall
1. WAHL!

Zum
Glück gibt's
BUCCOLAM®

BUCCOLAM® – mit dem einzigen bukkalen
Midazolam den Anfall verkürzen, die Intimsphäre wahren.

- einfach appliziert²
- schnell wirksam²
- rasch eliminiert²
- sozial akzeptabel³

BUCCOLAM®
bukkale Midazolam-Lösung

BUCCOLAM® zur Notfallbehandlung länger anhaltender, akuter Krampfanfälle von mehr als 5 Minuten Dauer bei Kindern ab 6 Monaten bis 18 Jahren. BUCCOLAM® darf von Eltern/Betreuungspersonen nur dann verabreicht werden, wenn bei dem Patienten Epilepsie diagnostiziert wurde.

1. NICE clinical guideline 137 (January 2012) The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. www.nice.org.uk/cg137 2. Fachinformation BUCCOLAM®, Stand März 2014 3. Kilmach VJ. The community use of rescue medication for prolonged epileptic seizures in children. Seizure 2009;18:343-346

BUCCOLAM®, Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle. BUCCOLAM® enthält eine kontrollierte Substanz (Midazolam) und unterliegt der Kontrolle nach dem BetmG Z: Applikationspritzen mit 2,5 mg Midazolam in 0,5 ml resp. 5 mg in 1 ml resp. 7,5 mg in 1,5 ml resp. 10 mg in 2 ml Lösung. **It:** Notfallbehandlung länger anhaltender, akuter Krampfanfälle von mehr als 5 Minuten Dauer bei Kindern ab 6 Monaten bis 18 Jahren **D:** Standarddosierung: Kinder ab 6 Monaten bis 1-jährig erhalten 2,5 mg; Kinder ab 1-jährig bis 5-jährig erhalten 5 mg; Kinder ab 5-jährig bis 10-jährig erhalten 7,5 mg und Kinder ab 10-jährig bis 18-jährig erhalten 10 mg. Eine Verabreichung einer zweiten Dosis bei nicht ausreichendem Ansprechen bzw. erneutem Auftreten von Krampfanfällen nach initialem Ansprechen darf wegen des Risikos eines Atemstillstandes nicht vor 30 Minuten nach erster Anwendung gegeben werden. **BUCCOLAM® darf nicht intravenös angewendet werden. KE:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Benzodiazepine, Myasthenia gravis, schwere respiratorische Insuffizienz, Schlafapnoe-Syndrom, stark eingeschränkte Leberfunktion. **VM:** Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz, mit chronischer Niereninsuffizienz oder eingeschränkter Leber- oder Herzfunktion, Midazolam kann eine anterograde Amnesie verursachen. **IA:** Midazolam wird durch CYP3A4 metabolisiert. CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren besitzen das Potenzial, die Plasmakonzentrationen und in der Folge die Wirkungen von Midazolam zu erhöhen bzw. zu vermindern (Dosisanpassungen erforderlich). Nach Anwendung in der Mundhöhle ist nur die systemische Clearance betroffen. Nach einmaliger Anwendung von Midazolam in der Mundhöhle wirkt sich eine CYP3A4-Hemmung auf den maximalen klinischen Effekt nur geringfügig aus, während die Wirkdauer verlängert sein kann. **Anästhetika und Analgosedativa, Antiepileptika;** mit anderen in der Leber abgebauten Arzneimitteln; mit Carbamazepin; mit Calciumkanalblockern; mit dopaminergen Substanzen; mit Muskelrelaxantien; mit Nabilox; mit Cimetidin, Ranitidin und Omeprazol; mit Xanthinen; mit Grapefruitsaft; mit Azol-Antimykotika; mit Macrolid-Antibiotika; mit Saquinavir und andere HIV-Proteasehemmer; mit Calciumkanalblockern; mit Atorvastatin; Rifampicin; Johanniskraut; Pharmakodynamische Arzneimittel-Wechselwirkungen (DDI) mit anderen Sedativa/Hypnotika und ZNS-dämpfenden Substanzen, einschliesslich Alkohol; Midazolam senkt die minimale alveolare Konzentration (MAC) von Inhalationsanästhetika. **UW:** In den veröffentlichten klinischen Studien wurde über keine schweren Ereignisse berichtet. Häufig treten Sedierung, Somnolenz, Bewusstseinsstrübung, Atemdepression, Übelkeit und Erbrechen auf. Gelegentlich treten Pruritus, Hautausschlag und Urtikaria auf. **P:** 2,5 mg in 0,5 ml Lösung; 5 mg in 1 ml Lösung; 7,5 mg in 1,5 ml Lösung; 10 mg in 2 ml Lösung; jeweils Packungen à 4 Applikationspritzen (Verkaufskategorie B, kassenzulässig) **Stand der Information:** März 2014 **Ausführliche Informationen finden Sie in der Arzneimittelinformation auf www.swiss-medinfo.ch** **Zulassungsinhaber:** DRAC AG, Hauptgasse 29, 3280 Murten, Schweiz

Hersteller:

Shire

Zulassungsinhaber:
DRAC AG
Hauptgasse 29
3280 Murten
Schweiz