

Epilepsien im Kindes- und Jugendalter

Ein Update zu Terminologie, Diagnose und Therapie

Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindesalter. Bei optimaler Therapie liegt die Remissionsrate bei zirka 70 Prozent. Voraussetzung für die bestmögliche Therapie ist die korrekte Diagnose der Epilepsie beziehungsweise des Epilepsiesyndroms.

JUDITH KRÖLL-SEGER

Weltweit leiden zirka 10,5 Millionen Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren an einer Epilepsie. In industrialisierten Ländern wird die jährliche Zahl der Neuerkrankungen bei Kindern auf 50 pro 100 000 geschätzt (1). Nach einem ersten unprovokierten Anfall beträgt das kumulative Rezidivrisiko für weitere Anfälle 42 Prozent in den folgenden acht Jahren, wobei nur 3 Prozent der Rezidive später als fünf Jahre nach dem ersten Anfall auftreten (2). Das rasche Ansprechen auf die antiepileptische Therapie, das heisst Anfallsfreiheit innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn, ist der beste Prädiktor hinsichtlich Langzeitremission, unabhängig von der Ätiologie der Epilepsie (3).

Merksätze

- ❖ Ein normales interiktale EEG schliesst eine Epilepsie nicht aus.
- ❖ In manchen Fällen kann auf ein MRT verzichtet werden.
- ❖ Die Manifestation einer Epilepsie innerhalb der ersten drei Lebensjahre ist mit einem hohen Risiko für kognitive Defizite verbunden.
- ❖ Die Wahl des Antiepileptikums richtet sich vor allem nach dem vorliegenden Epilepsiesyndrom.
- ❖ Bei optimaler Therapie liegt die Remissionsrate bei zirka 70 Prozent.
- ❖ Die ketogene Diät ist eine Alternative zur medikamentösen Behandlung beziehungsweise bei Pharmakoresistenz.
- ❖ Bei Pharmakoresistenz sollte frühzeitig eine epilepsiechirurgische Behandlungsmöglichkeit abgeklärt werden.
- ❖ Die Terminologie und Klassifikation der Epilepsie wurde 2010 überarbeitet.

Terminologie

Anfälle und Epilepsiesyndrome

Unter Epilepsie versteht man das wiederholte Auftreten unprovokierter epileptischer Anfälle. Gerade im Kindesalter sind Ursachen und klinisches Erscheinungsbild der Epilepsien sehr heterogen. Anfälle werden mithilfe einer Standardterminologie beschrieben. Sie werden – basierend auf der Anfallsform, typischen klinischen Merkmalen und der zugrunde liegenden Ätiologie – möglichst einem definierten Epilepsiesyndrom zugeordnet. In der Regel können zwei Drittel der Epilepsien eindeutig klassifiziert werden. Einige für die Praxis relevante Epilepsiesyndrome sind in *Tabelle 1* zusammengestellt.

2010 wurden die revidierte Terminologie sowie Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien von der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie veröffentlicht. Im Folgenden werden die wesentlichen Änderungen beschrieben.

Neue Klassifikation der Anfälle

«Generalisiert» wird neu verwendet für Anfälle, die in einem bilateral verteilten Netzwerk auftreten und sich dort rasch ausbreiten (*Tabelle 2*).

«Fokal» bezieht sich auf Anfälle, die in einem auf eine Grosshirnhemisphäre beschränkten Netzwerk auftreten und dabei eng umschrieben oder weiter ausgebreitet sein können. Fokale Anfälle sollen entsprechend ihrer Manifestationen beschrieben werden (z.B. fokal-motorisch oder dyskognitiv). Die Unterscheidung einfach-fokaler Anfälle (d.h. ohne Bewusstseinsstörung) versus komplex-fokaler Anfälle (d.h. mit Bewusstseinsstörung) wurde aufgegeben.

Hinsichtlich der ätiologischen Einteilung (*Tabellen 3 und 4*) der Epilepsien werden die Begriffe idiopathisch, symptomatisch und kryptogen aufgegeben und durch die folgenden Konzepte ersetzt:

- ❖ genetisch (Anfälle sind nach aktuellem Wissen das direkte Ergebnis eines bekannten oder vermuteten genetischen Defekts, z.B. Dravet-Syndrom und SCN1A-Mutation)
- ❖ strukturell-metabolisch
- ❖ unbekannt.

Neue Klassifikation der Epilepsien

Man unterscheidet:

1. Elektroklinische Syndrome, das heisst klinische Entitäten, die durch elektroklinische Merkmale verlässlich identifiziert werden können.
2. Konstellationen, das heisst diagnostisch bedeutungsvolle

Tabelle 1:

Einige praxisrelevante pädiatrische Epilepsiesyndrome

	Erkrankungsalter/Ursache	Klinik	Verlauf/Prognose
1. Lebensjahr			
West-Syndrom	meist zwischen dem 1. und 7. Lebensmonat perinatale Asphyxie, angeborene Hirnfehlbildungen, tuberöse Sklerose	Klinische Trias: Anfälle in Form infantiler Spasmen (Beuge- oder Extensionsspasmus der Extremitäten), Hypsarrhythmie im EEG und Entwicklungsregression mit autistischem Verhalten	in der Regel ungünstig
Dravet-Syndrom schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters (SMEI)	meist im zweiten Lebenshalbjahr, betrifft ca. 1% der kindlichen Epilepsien Mutation im SCN1A-Gen (Natriumkanal) bei mehr als 60% der erkrankten Kinder nachweisbar	unauffällige Entwicklung bis zum Erkrankungsbeginn; zunächst febrile, später afebrile generalisierte tonisch-klonische Anfälle und klonische Halbseitenanfälle (Seite wechselt), Neigung zu Status epilepticus bei Fieber oder Infekten, im weiteren Verlauf in unterschiedlicher Frequenz myoklonische Anfälle, atypische Absenzen, fokale Anfälle	ungünstig, Persistieren der Anfälle, kognitiver Abbau Mortalitätsrate ca. 16% (plötzlicher Tod, anfallsbedingte Unfälle)
Kindheit			
Panayiotopoulos-Syndrom	ab 1 Jahr, normal entwickelte Kinder	seltene Anfälle (z.T. nur 1 Anfall), bei 2/3 der Fälle in der Nacht, Übelkeit, iktales Erbrechen, zum Teil prolongiert, Blickdeviation zu einer Seite, autonome Symptome (Gesichtsrötung, Schwitzen) bei 30% gefolgt von unilateraler Kloni, Bewusstseinsstörung; Anfall kann mehrere Stunden andauern, rasche Erholung nach Gabe von Benzodiazepinen; interiktales EEG variabel, zum Teil okzipitale Spike-wave-Komplexe	exzellent
Doose-Syndrom Epilepsie mit myoklonisch-atonischen (früher: astatischen) Anfällen	zwischen 2. und 6. Lebensjahr vermutlich genetisch bedingt (bis anhin kein Gendefekt definiert)	Beginn in der Regel mit fiebergeordneten tonisch-klonischen Anfällen, zum Teil dramatischer Beginn mit im Verlauf häufigen myoklonisch-atonischen Anfällen (Sturzgefahr!) und Absenzen, epileptischer «Stupor» (non-convulsiver Status epilepticus über Tage)	bei zirka 50% der Fälle gute Anfallskontrolle und normale Entwicklung, bei zirka 30% epileptische Enzephalopathie
Rolando-Epilepsie benigne Epilepsie mit zentro-temporalen Spikes (BEZTS)	zwischen 3. und 12. Lebensjahr (vor Pubertätsbeginn); häufigste Epilepsie im Kindesalter (8–23%) vermutlich genetisch bedingt (bis anhin kein Gendefekt definiert)	oft aus dem Schlaf (Arousal) hemifaziale Kloni mit sensorischen Phänomenen (Kribbelparästhesien von Mund, Zunge, Lippen), Anarthrie bei erhaltenem Bewusstsein, Ausbreitung auf die ipsilaterale obere Extremität möglich sowie Übergang in tonisch-klonischen Anfall; typisches EEG mit zentro-temporalen Sharp-wave-Komplexen, deutliche Zunahme bei Müdigkeit und im Schlaf	exzellent, Spontanremission in der Pubertät
Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	meist zwischen 3. und 5. Lebensjahr bei 30% der Kinder keine Vorerkrankung, ansonsten häufig nach hypoxischer Hirnschädigung oder bei kortikalen Malformationen	tonische (besonders häufig im Schlaf) und atonische Anfälle; hohe Verletzungsgefahr durch anfallsbedingte Stürze; atypische Absenzen; charakteristisches interiktales EEG mit generalisierten Spike-wave- und Slow-spike-wave-Komplexen	ungünstig, selten gute Anfallskontrolle, hohe Mortalität (17%), kognitive Verschlechterung sowie psychiatrische Komorbidität (Verhaltensstörungen)
Kindliche Absenzen-epilepsie (KAE)	zwischen 5. und 7. Lebensjahr, ca. 12% aller kindlichen Epilepsien genetisch bedingt; in der Mehrzahl komplexes Vererbungsmuster mit Interaktion von zwei oder mehr Genen; Defekte einzelner Gene sind beschrieben; Risiko, ebenfalls an einer Epilepsie zu erkranken, liegt für nahe Verwandte (Kinder, Geschwister) bei 4 bis 10%	sehr häufige (bis zu 100×/Tag) Absenzen mit typischem EEG-Befund (generalisierte 3/s-Spike-wave-Komplexe), die durch Hyperventilation provoziert werden können	günstig, in 90% der Fälle Remission bis zur Pubertät; prognostisch ungünstig sind früher (vor dem 4. Lebensjahr) und später (nach dem 9. Lebensjahr) Erkrankungsbeginn, Pharmakoresistenz sowie Photosensibilität

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 1: Einige praxisrelevante pädiatrische Epilepsiesyndrome

	Erkrankungsalter/Ursache	Klinik	Verlauf/Prognose
Adoleszenz und Erwachsenenalter			
Juvenile myoklonische Epilepsie (JME) (Janz-Syndrom)	um Pubertätsbeginn, zirka 5 bis 10% aller Epilepsieerkrankungen	Myoklonien in den Schultern/Armen typischerweise nach dem morgendlichen Erwachen oder bei Müdigkeit, im Verlauf auch tonisch-klonische Anfälle, zum Teil durch serielle Myoklonien eingeleitet	bei adäquater Therapie Anfallsfreiheit in der Mehrzahl der Fälle, jedoch hohes Rezidivrisiko bei Non-Compliance oder Absetzversuch
Altersunabhängig			
Mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose (MTLE mit HS)	typischerweise bei älteren Kindern/Jugendlichen, früher Erkrankungsbeginn möglich (ab 1. Lebensjahr) Hippokampussklerose, meist unilateral (80%), eine zusätzlich extrahippokampale Läsion ist möglich (sog. duale Pathologie), in zirka 40% der Fälle gehen prolongierte Fieberanfälle voraus (nicht nach unkomplizierten Fieberanfällen) <i>Neu:</i> Aufgrund jüngster Daten sollte bei Kindern ohne Fieberanfälle in der Vorgeschichte eine limbische Enzephalitis als Ursache abgeklärt werden (5).	typische epigastrische Aura (aus dem Epigastrium aufsteigendes brennendes Gefühl), gefolgt von oralmentären Automatismen (Lippen lecken, kauen), nesteln, verminderte Reagibilität, kurze postiktale Verwirrtheit, Aphasie (wenn die dominante Hemisphäre betroffen ist) Diagnostische Besonderheiten: Junge Kinder können nicht über Aurasymptome berichten, Anfälle sind oft sehr diskret mit Arrest und verminderter Spontanmotorik, typische Automatismen fehlen und das interiktale EEG kann normal sein.	in der Regel pharmakoresistent, nach epilepsiechirurgischer Therapie (selektive Amygdalahippokampektomie) Anfallsfreiheit in >70% der Fälle

Epilepsien mit Auswirkungen auf die Behandlung, speziell epilepsiechirurgische Eingriffe. Dies beinhaltet zum Beispiel die mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose oder hypothalamische Hamartome mit gelastischen Anfällen.

Dem natürlichen Verlauf der Epilepsie wird besondere Beachtung geschenkt. Hierzu wird das Konzept der epileptischen Enzephalopathie wieder eingeführt. Dies beinhaltet die Vorstellung, dass bestimmte Formen epileptischer Aktivität zu schweren kognitiven und Verhaltensstörungen führen können. Dies geschieht unabhängig beziehungsweise zusätzlich zu dem, was man aufgrund der zugrunde liegenden Pathologie (z.B. kortikale Malformation) erwarten würde. Diese entweder globalen oder umschriebenen Störungen können sich darüber hinaus mit der Zeit verschlechtern. Demgegenüber impliziert das Konzept der Konstellation, dass eine Unterbindung der epileptischen Aktivität zu einer Verbesserung von Kognition und Verhalten führen kann. Dieser Aspekt spielt gerade in der Therapie kindlicher Epilepsien eine grundlegende Bedeutung, da die Definition epileptische Enzephalopathie auf zirka 40 Prozent aller Epilepsien, die sich innerhalb der ersten drei Lebensjahre manifestieren, zutrifft (modifiziert nach [4]).

Diagnostik

Wenn sich ein Kind mit Verdacht auf Epilepsie vorstellt, gilt es, folgende Fragen zu klären:

1. Handelt es sich bei den paroxysmalen Ereignissen um epileptische Anfälle oder nicht (Tabelle 5)?
2. Wie kann man die Anfälle klassifizieren?
3. Welches Epilepsiesyndrom liegt vor?
4. Welche Risikofaktoren müssen erkannt werden hinsichtlich der weiteren kognitiven Entwicklung und hinsichtlich anfallsbedingter Verletzungen?

Tabelle 2:

Klassifikation epileptischer Anfälle

Generalisierte Anfälle

tonisch-klonisch (in jeder Kombination)	
Absence	typisch, atypisch mit speziellen Merkmalen: – myoklonische Absence – Lidmyoklonien mit Absence
myoklonisch	myoklonisch, myklonisch-tonisch, mykoklonisch-atonisch
klonisch	
tonisch	
atonisch	
Fokale Anfälle	
Unbekannt	epileptische Spasmen

Tabelle 3:

Epilepsien aufgrund von und eingeteilt nach strukturell-metabolischen Ursachen

- ❖ Malformationen der kortikalen Entwicklung (Hemimegalenzephalie, Heterotopien etc.)
- ❖ Neurokutane Syndrome (Tuberöse-Sklerose-Komplex, Sturge-Weber-Syndrom etc.)
- ❖ Tumoren
- ❖ Infektionen
- ❖ Traumen
- ❖ Angiome
- ❖ Perinatale Insulte
- ❖ Schlaganfälle
- ❖ Andere

Epilepsien unbekannter Ursache sind Zustände mit epileptischen Anfällen, die traditionell nicht als eine Epilepsieform per se betrachtet werden:

- ❖ Benigne neonatale Anfälle (BNA)
- ❖ Fieberassoziierte Anfälle (FA, «Fieberkrämpfe»)

Tabelle 4:

Chromosomenstörungen, angeborene Hirnfehlbildungen und neurokutane Syndrome, bei denen eine pharmakoresistente Epilepsie «Leitsymptom» ist

Chromosomenanomalien

❖ Angelman-Syndrom (Deletion 15q11-q13)	Absenzenstatus, myoklonischer Status
❖ 4p-Syndrom	Absenzenstatus, myoklonischer Status
❖ Ringchromosom 20	therapierefraktäre Absenzen
❖ Rett-Syndrom	tonisch-klonische Anfälle, komplex-fokale Anfälle

Hirnfehlbildungen und neurokutane Erkrankungen

- ❖ Hemimegalenzephalie
- ❖ Fokale kortikale Dysplasien
- ❖ Bilaterale noduläre Heterotopien
- ❖ Agyrie-Pachygyrie-Band-Spektrum
- ❖ Schizenzephalie
- ❖ Polymikrogyrie
- ❖ Tuberöse-Sklerose-Komplex
- ❖ Sturge-Weber-Syndrom
- ❖ Fehlbildungstumoren (DNET, dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor)

Neben der Anamneseerhebung und der sorgfältigen klinischen Untersuchung ist bei unklaren paroxysmalen Ereignissen häufig die Aufzeichnung der Ereignisse durch die Eltern mit Video hilfreich.

Nach einem ersten epileptischen Anfall muss immer eine Blutentnahme zur Bestimmung von Blutzucker, Natrium, Kalzium, bei Neugeborenen und Säuglingen zusätzlich Magnesium erfolgen. Bei älteren Kindern sollte gegebenenfalls zusätzlich ein Drogenscreening veranlasst werden (6). Auf ausgedehnte neurometabolische Abklärungen kann man bei einer Erstmanifestation der Epilepsie jenseits des Säuglings- und Kleinkindalters weitgehend verzichten, wenn ausser der Epilepsie keine anderen klinischen Hinweise auf eine zugrundeliegende Stoffwechselerkrankung vorliegen, wie zum Beispiel Entwicklungsregression oder metabolische Krisen bei fieberhaften Infekten.

Jüngste Daten weisen daraufhin, dass ein Glukose-Transporterdefekt bei einer frühkindlichen Absencenepilepsie ausgeschlossen werden sollte, auch wenn keine assoziierte Entwicklungs- oder Bewegungsstörung (Dystonie, Ataxie) besteht (7).

Das EEG sollte immer auch eine Schlafphase erfassen sowie, falls es die Kooperation des Kindes zulässt, eine dreiminütige Hyperventilation und eine Photostimulation. Ein normales interiktales EEG schliesst eine Epilepsie nicht aus.

Eine MRT-Untersuchung des Kopfes mit der Frage nach einer strukturellen epileptogenen Läsion sollte nach dem sogenannten Epilepsieprotokoll durchgeführt werden (für Details siehe [8]). Fokale kortikale Dysplasien sind eine der häufigsten Ursachen pharmakoresistenter Epilepsien. Die Erkennung auf herkömmlichen magnetresonanztomografischen Aufnahmen kann schwierig sein. Verfahren zur Nachbearbeitung und morphometrischen Analyse von MRT-Aufnahmen können die Erkennung und Darstellung kortikaler Dysplasien verbessern und die Sensitivität von MRT-Untersuchungen erhöhen (9).

Da die Myelinisierung des Gehirns in den ersten beiden Lebensjahren noch nicht abgeschlossen ist, ist die Sensitivität der MRT-Untersuchung in dieser Zeit prinzipiell eingeschränkt. Bei negativem Befund sollte deshalb eine Wiederholung im Alter von zwei Jahren erfolgen.

In seltenen Fällen, wie zum Beispiel bei der Rolando-Epilepsie oder einer typischen Absencen-Epilepsie des Kindesalters mit 3/s-Spike-wave-Paroxysmen im EEG, kann auf die Bildgebung verzichtet werden. Diese Entscheidung ist jedoch bei untypischem Krankheitsverlauf erneut zu überprüfen, wie zum Beispiel bei Pharmakoresistenz, Hinweisen für eine Entwicklungsregression oder Veränderung der Anfallssemiologie.

Kognitive Entwicklung

Zirka zwei Drittel der Kinder mit Epilepsie entwickeln sich normal. Trotzdem finden sich bei Kindern mit Epilepsie häufiger umschriebene Entwicklungsstörungen oder eine Aufmerksamkeitsstörung mit Hyperaktivität. Risikofaktoren für eine schlechtere kognitive Entwicklung sind früher Erkrankungsbeginn sowie das Vorliegen einer strukturellen oder ätiologisch unklaren Epilepsie (10, 11).

Neuropsychologische Untersuchungen dienen der Erkennung und Ursachenabklärung von umschriebenen Entwicklungsstörungen. Darüber hinaus sind sie ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs.

Tabelle 5:

Wichtige altersabhängige Differenzialdiagnosen epileptischer Anfälle im Kindesalter

- ❖ Gastroöophagealer Reflux (Sandifer syndrome)
- ❖ Zyklisches Erbrechen
- ❖ Infantile Masturbation/Autostimulation
- ❖ Respiratorische Affektkrämpfe
- ❖ Gutartige Myoklonien beim Kleinkind
- ❖ Reflex-Synkopen (vasovagal, orthostatisch, Miktion)
- ❖ Long-QT-Syndrom
- ❖ Ticstörungen und andere Bewegungsstereotypien
- ❖ Kindliche Migräne
- ❖ Schlafgebundene nicht epileptische Bewegungs- und Verhaltensauffälligkeiten (z. B. Bruxismus, Pavor nocturnus, Schlafwandeln, Einschlafmyoklonien)
- ❖ Psychogene, nicht epileptische Anfälle

Therapie

Prinzipien der Epilepsiebehandlung im Kindesalter

Antiepileptika haben unterschiedliche molekulare Zielstrukturen. Sie können einerseits das gestörte Membranpotenzial stabilisieren und andererseits das physiologische Gleichgewicht zwischen exzitatorischen (glutamatvermittelten) und inhibitorischen (γ -Aminobuttersäure-[GABA]-vermittelten) Transmittern wiederherstellen.

Die Wahl des Antiepileptikums richtet sich vor allem nach dem vorliegenden Epilepsiesyndrom. Ist eine frühe Klassifikation der Epilepsie nicht möglich, wählt man in der Regel ein breit wirksames Antikonvulsivum aus, wie zum Beispiel Valproinsäure (Tabelle 6, modifiziert nach [12]). Bei Versagen der ersten Monotherapie strebt man eine zweite, alternative Monotherapie an. Für die Zukunft wird es wichtig sein, durch geeignete Therapiestudien herauszufinden, welche Antikonvulsiva langfristig in Bezug auf ein definiertes pädiatrisches Epilepsiesyndrom effektiv sind und welche Substanzen hinsichtlich kognitiver Nebenwirkungen das günstigste Profil besitzen (13).

Neuere Antiepileptika

2007 wurde Rufinamid durch die europäische Zulassungsbehörde EMEA für die Zusatzbehandlung von Erwachsenen und Kindern ab vier Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen. Im Vergleich zu Placebo konnte eine signifikant stärkere Abnahme der Sturzanfälle (-42,5 vs. +1,4%) nachgewiesen werden (14).

Für die Behandlung des Dravet-Syndroms (schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters) wurde Stiripentol für die Kombinationstherapie mit Clobazam und Valproat zur Behandlung von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zugelassen, wenn diese mit Clobazam und Valproat nicht ausreichend kontrolliert werden können. Das Besondere an Stiripentol sind die folgenden Eigenschaften: Stiripentol

hemmt einige Zytochrom-P450-Isoenzyme, die am Abbau anderer Antiepileptika in der Leber beteiligt sind, und wirkt somit indirekt antikonvulsiv über einen Anstieg der Serumkonzentration dieser Antikonvulsiva. Dieser Wirkmechanismus muss in der Therapiesteuerung sorgfältig bedacht werden. Weiter wirkt die Substanz direkt antikonvulsiv durch eine Erhöhung der GABA-Freisetzung und eine Verlängerung der mittleren Öffnungsdauer der GABA-A-Rezeptor-abhängigen Chloridkanäle (15). Die Anfallshäufigkeit kann um bis zu 70 Prozent reduziert werden (16, 17).

Antiepileptische Dauertherapie

Die Entscheidung für eine antiepileptische Dauertherapie sollte individuell getroffen werden. Bei sehr seltenen unprovokierten Anfällen oder bei der sogenannten Rolando-Epilepsie kann unter Umständen unter einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung auf eine Dauertherapie verzichtet werden.

Nach einem konvulsiven Status epilepticus oder bei einer symptomatischen Epilepsie, die zum Beispiel auf einer kortikalen Fehlbildung beruht, sollte die Therapie hingegen zügig eingeleitet werden. Weiter sollten immer die anfallsbedingten Risiken für das Kind, wie beispielsweise anfallsbedingte Unfälle und Verletzungen (z.B. Stürze bei tonischen Anfällen, Gesichtsverletzungen bei sog. «Nickanfällen») bedacht werden. Auch sind mögliche negative Folgen eines nicht behandelten non-convulsiven Status epilepticus auf die kognitive Entwicklung des Kindes zu berücksichtigen.

Prinzipiell sollte man bei Kindern wenn immer möglich auf den Einsatz von Antikonvulsiva mit bekanntem neurokognitivem Risikoprofil (z.B. Phenobarbital, Topiramate) sowie auf nebenwirkungsträchtige Polytherapien verzichten.

Therapieziele

Die Festlegung des Therapieziels ist bei den gut behandelbaren Epilepsien einfach: Anfallsfreiheit ohne Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie, die möglichst als Monotherapie erfolgen sollte.

Bei den pharmakoresistenten Epilepsien ist Anfallsfreiheit nicht immer das vordringlichste Ziel. Die Anfallskontrolle muss der Lebensqualität des Kindes gegenübergestellt werden: Polytherapien mit beispielsweise kognitiven Nebenwirkungen sollten vermieden werden. In der Begleitung der Familien ist es wichtig, konkrete Therapieziele zu definieren und gemeinsam festzulegen.

Ketogene Diät

Die ketogene Diät ist eine Alternative zur medikamentösen Behandlung beziehungsweise bei Pharmakoresistenz. Es handelt sich um eine individuell berechnete, äusserst kohlenhydratarme, protein- und kalorienbilanzierte Ernährung, die entsprechend sehr fettreich ist. Die sogenannte ketogene Ratio (z.B. 4:1) bestimmt das Verhältnis von Fett- zu fettfreien Anteilen (Kohlenhydrate und Proteine). Die induzierte Ketose imitiert den Fastenzustand. Welche Mechanismen antiepileptisch wirken, ist unklar. Die Einleitung einer ketogenen Diät muss immer stationär erfolgen und sollte nur von erfahrenen Zentren verantwortet werden. Bei der myoklonisch-atonischen Epilepsie (Doose-Syndrom) wird ein besonders gutes Ansprechen beschrieben (18).

Tabelle 6:

Molekulare Zielstrukturen und Wirkungsbreite der Antiepileptika

	Na ⁺ -Kanal	Ca ⁺⁺ -Kanal	GABA-Rezeptor	GABA-A-Transaminase	GABA-Transporter	GABA-B-Rezeptor	NMDA-* Rezeptor	Wirksamkeit
Benzodiazepine (z.B. Clobazam, Clonazepam)			+					breit
Carbamazepin	+							fokal, tonisch-klonisch
Ethosuximid	+	+						
Felbamat	+		+				+	breit, LGS
Gabapentin		+					+	fokal, tonisch-klonisch
Lamotrigin	+	+						fokal, tonisch-klonisch Absencen
Levetiracetam		+	+					breit
Oxcarbazepin	+							fokal, tonisch-klonisch
Phenobarbital		+	+					fokal
Phenytoin	+							fokal, tonisch-klonisch
Tiagabin					+			fokal
Topiramat	+		+					breit
Valproat			+				+	breit
Vigabatrin				+				fokal, epileptische Spasmen
Zonisamid	+	+						fokal, tonisch-klonisch, myoklonisch
Orphan Drugs, Zulassung auf bestimmte Epilepsiesyndrome beschränkt								
Rufinamid	Add-on-Therapie bei Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)							
Stiripentol	in Kombination mit Valproinsäure und Clobazam bei Dravet-Syndrom (SMEI)							

* NMDA-Rezeptor = glutamatgesteuerter Ionenkanal

Epilepsiechirurgie

Eine epilepsiechirurgische Behandlungsmöglichkeit sollte frühzeitig bei Kindern mit pharmakoresistenten fokalen (symptomatischen) Epilepsien abgeklärt werden. Durch einen erfolgreichen epilepsiechirurgischen Eingriff kann in bis zu 70 Prozent der Fälle Anfallsfreiheit erreicht werden. Verlaufsuntersuchungen zeigen, dass mit Erreichen der Anfallsfreiheit gerade bei jüngeren Kindern eine Verbesserung der Entwicklung erzielt werden kann (19, 20). In der prächirurgischen Diagnostik wird im Vorfeld eines epilepsiechirurgischen Eingriffs sorgfältig abgeklärt, welche individuellen Risiken einer Operation hinsichtlich einer möglichen Beeinträchtigung kognitiver und neurologischer Funktionen der Chance auf Anfallsfreiheit gegenübergestellt werden müssen. Selten werden auch palliative Operationen wie die Kallosotomie bei häufigen und invalidisierenden Sturzanfällen durchgeführt. Ziel eines solchen Eingriffs ist nicht das Erzielen von Anfallsfreiheit, sondern eine Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Kinder.

Ausserdem steht bei nachgewiesener Pharmakoresistenz und fehlender epilepsiechirurgischer Behandlungsoption beziehungsweise nach erfolgloser epilepsiechirurgischer Behandlung die *Implantation eines Vagusnervstimulators* als weitere palliative Therapie zur Verfügung. Hierbei wird eine Stimulationselektrode am linken N. vagus angebracht und ähnlich wie bei einem Herzschrittmacher mit einer Batterie verbunden. Unter der Vagusnervstimulation kann sich die Anfallsfrequenz um 35 bis 50 Prozent verringern. Anfallsfreiheit tritt allerdings nur in seltenen Fällen ein. Positiv ist ein möglicher stimmungsaufhellender Effekt. Nachteile sind der verzögerte Wirkeintritt, fehlende Parameter für eine Selektion klinischer Responder, die Notwendigkeit späterer Batteriewechsel sowie die hohen Anschaffungskosten (21, 22).

Zusammenfassung

Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindesalter. Bei optimaler Therapie liegt die Remissionsrate bei zirka 70 Prozent. Voraussetzung für die

bestmögliche Therapie ist die korrekte Diagnose der Epilepsie beziehungsweise des Epilepsiesyndroms. Die Manifestation einer Epilepsie innerhalb der ersten drei Lebensjahre ist mit einem hohen Risiko für assoziierte kognitive Defizite verbunden. Das Wissen um genetisch bedingte Funktionsstörungen von Ionenkanälen als Ursache von Epilepsien ermöglicht heute erste Einblicke in molekulare Mechanismen der Epileptogenese. Die Fortschritte in der zerebralen Bildgebung und bei den epilepsiechirurgischen Behandlungsmöglichkeiten verbessern Diagnostik und Behandlungsplanung insbesondere schwierig zu therapierender kindlicher Epilepsien. Um für diese Patienten keine therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten zu verpassen, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Familie, dem Kinderarzt und Kinderneurologen vor Ort sowie einem spezialisierten Zentrum erforderlich. ❖

Dr. med. Judith Kröll-Seger

Oberärztin

Klinik für Kinder und Jugendliche

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum

Bleulerstrasse 60. 8008 Zürich

Tel. 044-387 61 11. Fax 044-387 63 97

E-Mail: judith.kroell@swissepi.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur:

1. Forsgren L: Incidence and prevalence. In: Wallace SJ, Farrell K, eds. *Epilepsy in children*, 2nd edn. London: Arnold, 2004: 21–25.
2. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL et al.: The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98: 216–225.
3. Sillanpää M: Long-term outcome of epilepsy. *Epileptic Disord* 2000; 2: 79–88.
4. Krämer G, autorisierte Übersetzung, Berg A et al.: Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommision der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; early view publication: 26.2.2010; doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
5. Haberlandt E, Bast T, Ebner A et al.: Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2011; 96(2): 186–191.
6. Hirtz D, Ashwal S, Berg A et al.: Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology* 2000; 55: 616–623.
7. Suls A, Mullen SA, Weber YG et al.: Early-Onset Absence Epilepsy Caused by Mutations in the Glucose Transporter GLUT1. *Ann Neurol* 2009; 66: 415–419.
8. Kurthen M, Grunwald T, Huppertz HJ: Präoperative Diagnostik und chirurgische Therapie von Epilepsien. *Schweiz Med Forum* 2008; 8(44): 836–843.
9. Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S et al.: Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3-D MRI analysis. *Epilepsy Res* 2005; 67: 35–50.
10. Dunn DW, Kronenberger WG: Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol* 2005; 12: 222–228.
11. Dunn DW, Johnson CS, Perkins SM, Fastenau PS, Byars AW, deGrauw TJ, Austin JK: Academic problems in children with seizures: Relationships with neuropsychological functioning and family variables during the 3 years after onset. *Epilepsy & Behavior* 2010; 19: 455–461.
12. Rogawski MA and Löscher W: The Neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Reviews* 2004; 5: 553–564.
13. Chiron C, Dulac O, Pons G: Antiepileptic Drug Development in Children – Considerations for a Revisited Strategy. *Drugs* 2008; 68(1): 17–25.
14. Bauer B, Kluger G: Derzeitiger Stellenwert von Rufinamid in der Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms. *Z Epileptol* 2008; 21:123–134.
15. Schweizer S, Kuhn K: Stiripentol (Diacomit®) – eine neue Therapieoption zur Behandlung des Dravet-Syndroms (SMEI). *Z Epileptol* 2008; 21:135–141.
16. Chiron C, Marchand MC, Tran A et al.: Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *STICLO study group. Lancet* 2005; 356: 1638–1642.
17. Kassai B, Chiron C, Augier S et al.: Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49(2): 343–348.
18. Kilaru S, Bergqvist AG: Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children’s Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007; 48(9): 1703–1707.
19. Freitag H, Tuxhorn I: Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46: 561–567.
20. Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD, Kotagal P, Bingaman W, Wyllie E: Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics* 2007; 119: 930–935.
21. Benifla M, Rutka JT, Logan W, Donner EJ: Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1018–1026.
22. Khurana DS, Reumann M, Hobbell EF, Neff S, Valencia I, Legido A, Kothare SV: Vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: unusual complications and relationship to sleep-disordered breathing. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(11): 1309–1312.