

Epilepsien im Kindes- und Jugendalter



Foto: zVg

Sarah E. Bürki



Foto: zVg

Giulio Biciato



Foto: zVg

Katharina Moser



Foto: zVg

Georgia Ramantani



Foto: zVg

Andrea Rügger

Im Kindes- und Jugendalter ist Epilepsie keine seltene Erkrankung, in Industrieländern erkranken im Mittel 50 von 100 000 Kindern jedes Jahr neu daran. Ursachen sind oft genetisch, aber auch strukturell und manchmal unbekannt. Entsprechend variieren Anfallsformen, Verlauf und Prognose. Die Behandlung von kindlichen Epilepsien erfordert eine genaue Diagnosestellung, angemessene medikamentöse Therapien und eine gesamtheitliche, gegebenenfalls interdisziplinäre Betreuung des Kindes und seiner Familie. Ausserdem können alternative therapeutische Massnahmen wie eine ketogene Ernährungstherapie oder ein epilepsiechirurgischer Eingriff in therapieschwierigen Fällen erwogen werden.

von Sarah E. Bürki¹, Giulio Biciato¹, Katharina Moser¹, Georgia Ramantani^{1,2,3} und Andrea Rügger¹

Epilepsie ist die häufigste chronische neurologische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen mit teilweise wesentlichem Einfluss auf die Lebensqualität der Kinder und deren Familien (1). Die Inzidenz von Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen liegt bei 41-187/100 000 und die Prävalenz bei 3,2-5,5/1000 (2). Die Diagnose einer Epilepsie kann gemäss ILAE-Definition nach zwei nicht provozierten epileptischen Anfällen im Abstand von mehr als 24 Stunden oder nach einem nicht provozierten epileptischen Anfall bei geschätztem 60%-igen Wiederholungsrisiko aufgrund z.B. eines pathologischen EEG-Befundes oder der zerebralen Bildgebung sowie beim Vorliegen eines sogenannten Epilepsie-Syndroms gestellt werden. Diese Kriterien gelten für Kinder und Erwachsene gleichermassen (3). Eine rechtzeitige und korrekte Diagnose ist entscheidend, um das Rezidivrisiko zu verringern, eine bessere Prognose zu gewährleisten und die Behandlung zu optimieren. Bei der Klassifikation der Epilepsien spielen neben der Anfallsbeschreibung elektroenzephalografische sowie teilweise auch neuroradiologische Befunde eine Rolle. Dabei sollten mögliche zugrunde liegende Ätiologien sowie Komorbiditäten auch immer in Betracht gezogen werden.

Epilepsie-Syndrome werden definiert durch das gleichzeitige Vorliegen von elektroklinischen Merkmalen. Die Diagnose eines Syndroms weist häufig auf eine bestimmte Ätiologie hin (strukturell, genetisch, infektiös, immunvermittelt, metabolisch) und hat wesentliche Auswirkungen auf die Prognose und Therapie (4). Die aktuelle Klassifikation der Epilepsiesyndrome ist auf elektroklinische Merkmale basiert und wurde im Jahr 2022 durch die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) revidiert (Tabelle 1).

¹ EEG/Epilepsie, Abteilung Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital Zürich

² Forschungszentrum für das Kind, Universitäts-Kinderspital Zürich

³ Medizinische Fakultät, Universität Zürich

Eine erste Unterteilung der Epilepsie-Syndrome erfolgt nach Altersbeginn (Neonatalzeit, Säuglingsalter, Kindesalter oder variabel). Für jede Altersgruppe wird des Weiteren zwischen fokalen (ca. 25% der kindlichen Epilepsiesyndrome) und generalisierten genetischen Epilepsiesyndromen (GGE) (23-43%) unterschieden (5-7).

Epilepsien, die im Kindesalter beginnen, werden in drei Gruppen eingeteilt:

- Selbstlimitierende fokale Epilepsien mit den zwei wichtigsten Vertretern, der selbstlimitierenden Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (vormals Rolando-Epilepsie) sowie der selbstlimitierenden Epilepsie mit autonomen Anfällen (vormals Panayiotopoulos-Syndrom).
- Generalisierte Epilepsien, welche die kindliche Absenzepilepsie, die Epilepsie mit myoklonischen Absenzen sowie die Epilepsie mit Lidmyoklonien umfassen.
- Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathien, zu denen das Lennox-Gastaut-Syndrom, die Epilepsie mit myoklonisch-atonen Anfällen, die epileptische Enzephalopathie mit Spike-Wave-Aktivierung im Schlaf sowie das Hemikonvulsion-Hemiplegie-Epilepsie-Syndrom gehören.
- Mit den Fortschritten in Genetik und Neuroradiologie können zusätzlich ätiologiespezifische Syndrome identifiziert werden (z. B. Mesialtemporallappen-Epilepsie bei Hippocampus-Sklerose, Rasmussen Enzephalitis).

Nach der Diagnose einer Epilepsie erlaubt die Klassifizierung zu einem Syndrom sowohl eine korrekte Patienten- und Familienberatung und frühzeitige Erkennung von assoziierten Komorbiditäten (z. B. kognitive Defizite), als auch die Auswahl der besten Behandlungsstrategie. Zum Beispiel können bei bestimmten Syndromen durch eine Klasse von anfallssuppressiven Medikamenten epileptische Anfälle exazerbiert werden, wie im Fall von Natrium-Kanal-Blockern bei kindlicher Absenzepilepsie; gleichzeitig zeigt sich in dem Fall ein sehr gutes Ansprechen auf andere anfallssuppressive Medikamente wie Ethosuximid, Valproat oder Lamotrigin (8).

Selbstlimitierende fokale Epilepsien	Genetische generalisierte Epilepsien		
	Epilepsie-Syndrome mit generalisierten Anfällen	Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathie	
selbstlimitierende fokale Epilepsien mit zentrotemporalen Spikes (früher: Rolando-Epilepsie)	Absenzepilepsie des Kindesalters	idiopathische generalisierte Epilepsien	Epilepsie mit myoklonisch-atonen Anfällen (früher: Doose-Syndrom)
selbstlimitierende fokale Epilepsien mit autonomen Anfällen (früher: Panayiotopoulos-Syndrom)	juvenile Absenzepilepsie		Lennox-Gastaut-Syndrom
okzipitale visuelle Epilepsie des Kindesalters (früher: idiopathische Okzipitalappenepilepsie des Kindesalters – Gastaut-Typ)	juvenile Myklonusepilepsie		Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathie mit Spike-Wave-Aktivierung im Schlaf (früher: elektrischer Status epilepticus im Schlaf)
idiopathische fotosensitive Okzipitalappenepilepsie	Epilepsie mit ausschliesslich generalisiert tonisch-klonischen Anfällen		epileptische Enzephalopathie mit Spike-Wave-Aktivierung im Schlaf (ohne Entwicklungsverzögerung)
	Epilepsie mit Lidmyoklonien (früher: Jeavons-Syndrom)		Landau-Kleffner-Syndrom
	Epilepsie mit myklonischen Absenzen		feberinduzierte refraktäre epileptische Enzephalopathie von Schulkindern
			Hemikonvulsion-Hemiplegie-Epilepsiesyndrom

Tabelle 1: ILAE-Klassifikation der Epilepsiesyndrome im Kindesalter von 2022. (mod. nach [4])

Ketogene Ernährungstherapien

Ketogene Ernährungstherapien (KET) haben in den letzten Jahren bei der Behandlung von pharmakoresistenten pädiatrischen Epilepsien zunehmend an Bedeutung gewonnen. Bei Kindern und Jugendlichen, die nicht für einen epilepsiechirurgischen Eingriff qualifizieren, sollten weitere Methoden in Betracht gezogen werden, um die Anfälle zu kontrollieren. Hierzu gehören neben Neurostimulation auch diätetische Massnahmen wie die KET, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit in zahlreichen Studien belegt werden konnte (9, 10). Durch eine fettreiche, kohlenhydratarme Diät wird der metabolische Zustand des Fastens imitiert. Bei einzelnen Stoffwechselstörungen ist die Aufnahme von Glukose ins Gehirn oder deren Abbau gestört, weshalb eine alternative Energieversorgung mit Ketonkörpern essenziell ist. Hierzu gehören unter anderem der Glukosetransporter-(GLUT1-)Defekt, der Pyruvatdehydrogenase-(PDH-)Mangel oder mitochondriale Erkrankungen. Um die Akzeptanz der Diät zu verbessern, wurde die klassische ketogene Diät, bei der ein fixes Verhältnis von Fetten zu Proteinen und Kohlenhydraten berechnet wird, angepasst. So haben auch die modifizierte Atkinsdiät (MAD) oder die niedrig glykämische Indextherapie (LGIT) zum Ziel, einen ketogenen Ernährungszustand zu erreichen. Aufgrund des geringeren Fettanteils sind diese Diäten oftmals bekömmlicher und in der Praxis leichter durchführbar, allerdings kann die Ketose deutlich geringer sein (11). Die KET müssen durch ein spezialisiertes Team bestehend aus Ärzten und Ernährungsfachkräften begleitet werden. Eine Umstellung der Ernährungsgewohnheiten kann Patienten und deren Familien vor grosse Herausforderungen stellen. Neben dem zusätzlichen Aufwand, welche die KET mit sich bringt (striktes Abwägen von Nahrungsmitteln, Einhalten des Menüplans, regelmässiges Messen der Ketose und Glukose), spielen auch kulturelle und religiöse Einflüsse teilweise eine grosse Rolle. So hatte z. B. ein

asiatisches Kind mit GLUT1-Defizienz, bei dem die KET die Therapie der Wahl ist, grosse Mühe mit der Umsetzung der Diät im Alltag, da Reis im Menüplan der KET fast keinen Platz mehr findet. Der Erfolg einer KET wird somit nicht nur an der Anfallsreduktion gemessen, sondern ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Immer häufiger werden KET auch bei Säuglingen (12, 13) oder Erwachsenen (14) eingesetzt und finden Anwendung bei refraktärem und superrefraktärem Status epilepticus (15). In den nächsten Jahren werden wir mit weiteren Herausforderungen konfrontiert sein, da der Einsatz von KET auch von grossem Interesse bei neurodegenerativen Erkrankungen oder Tumoren ist (16) (Abbildung 1).

Epilepsiechirurgie als Therapieoption

Auch im Kindesalter kommt bei fokalen, pharmakoresistenten Epilepsien (d.h. fehlende Anfallsfreiheit nach zwei indizierte anfallsunterdrückenden Substanzen) eine weitere Therapie in Frage: die Epilepsiechirurgie, deren Erfolgsquote bei Kindern und Jugendlichen etwa 10% grösser ist als bei Erwachsenen (18). In der Pädiatrie spielt aber nicht nur die Anfallsfreiheit eine Rolle, sondern auch der kognitive Nutzen eines chirurgischen Therapieansatzes (19). Um diesen Benefit möglichst gut auszunutzen, ist ein rasches Zuweisen für eine prächirurgische Abklärung nach Einsetzen der Pharmakoresistenz essenziell (20).

Die prächirurgische Abklärung beginnt mit einer sogenannten Phase I, während der im Rahmen eines Langzeit Video-EEG-Monitorings möglichst die Anfallsursprungszone definiert wird. In der Regel sind dafür noch weiterführende Untersuchungen notwendig. Dazu zählen beispielsweise Magnetresonanztomografie (MRI), Positronen-Emissions-Tomografie (PET), Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT), Magnetoenzephalografie (MEG) und funktionelles MRI (fMRI)/ggf. Wada-Test zur Sprachlokalisation. Zudem gehören immer auch eine neuropsychologische Testung

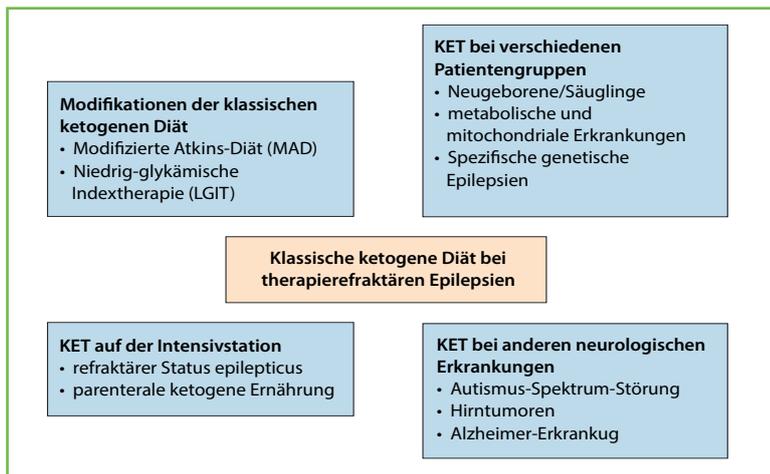


Abbildung 1: Anwendung der ketogenen Ernährungstherapie (KET) früher (gelb) und heute (blau). (mod. nach [17])

und bei Bedarf auch eine psychiatrische Abklärung dazu. Zur noch genaueren Lokalisation der Anfallsursprungszone kann in einem nächsten Schritt eine invasive Phase II mit Implantation von Elektroden durchgeführt werden. Mit der Thermokoagulation steht dabei direkt im Anschluss an die Untersuchung gegebenenfalls bereits eine Therapieoption bereit, bei der über die Tiefenelektroden in der Anfallsursprungszone koaguliert werden kann. In den letzten Jahren konnten so durch die Verbesserung der zur Verfügung stehenden Diagnostik immer häufiger auch Kinder und Jugendliche erfolgreich operiert werden, so auch beispielsweise MR-negative oder solche mit Läsionen mit Nahbezug zu eloquenten Arealen (21).

Ist die Anfallsursprungszone definiert, werden im Rahmen einer interdisziplinären Fallkonferenz mit Fachpersonen der involvierten medizinischen Disziplinen inklusive Epileptologie, Neurochirurgie, Neuroradiologie und Neuropsychologie alle Befunde diskutiert. Bei den in Frage kommenden neurochirurgischen Optionen kann grob zwischen Läsionektomien/Lobektomien und diskonnektiven Operationsverfahren wie Hemisphärotomien oder temporo-parieto-okzipitalen Diskonnektionen unterschieden werden. Intraoperativ steht ausserdem die Elektrokortikografie zur genaueren Definition des Resektionsareals zur Verfügung. Ein Verfahren, das in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat, ist die Hemisphärotomie oder funktionelle Hemisphärektomie (22). Zur Veranschaulichung sei hier ein Knabe genannt, der einen perinatalen Media-strominfarkt links erlitten hatte. Erste fokale Anfälle traten im Alter von neun Monaten auf. Nachdem die Epilepsie zunächst medikamentös zufriedenstellend eingestellt werden konnte, wurde sie im weiteren Verlauf leider pharmakoresistent. Im Alter von 7 Jahren zeigte sich im EEG sogar ein ESES (elektrischer Status epilepticus im Schlaf) mit kognitiven Auffälligkeiten. Während der Phase I waren im Video-EEG-Monitoring neben dem ESES stets linkshemisphärisch beginnende Anfälle zu sehen, das MRI zeigte kongruent dazu streng einseitige Auffälligkeiten. In einer interdisziplinären Fallkonferenz wurde schliesslich die Indikation zur Hemisphärotomie gestellt. Da der Knabe aufgrund des Defektareals durch seinen Infarkt bereits seit Geburt eine armbetonte spastische Hemiparese rechts sowie eine homonyme Hemianopsie nach rechts zeigte, gab es keinen Hinweis darauf, dass man durch die Operation zusätzliche Einschränkungen in Kauf nehmen würde.

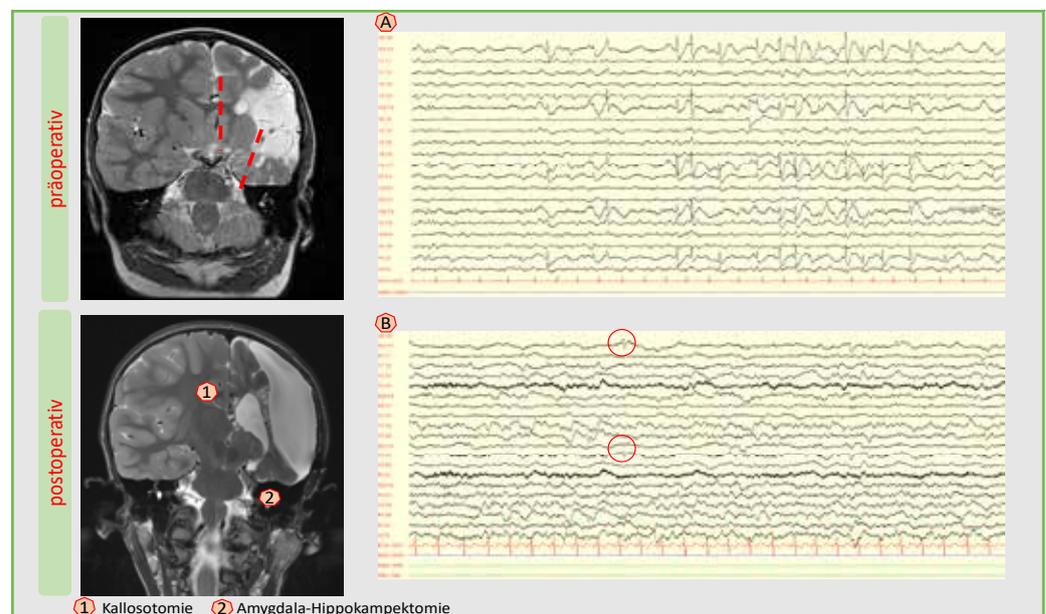


Abbildung 2: Funktionelle Hemisphärotomie bei therapierefraktärer struktureller Epilepsie – präoperativer versus postoperativer Befund. A) Magnetresonanztomografie des Schädels (koronarer Schnitt, T2) mit einem breiten postischämischen Defekt im Gebiet der Arteria cerebri media links. B) EEG im Schlaf mit sehr häufigen epilepsietypischen Potenzialen (Sharp-Waves) mit Einleitung fronto-zentro-temporal und Propagation nach kontralateral (inkomplette Generalisierung). C) Magnetresonanztomografie des Schädels (koronarer Schnitt, T2) nach erfolgten funktionellen Hemisphärotomie durch (1) komplette Kallosotomie sowie (2) Amygdala-Hippokampektomie links. D) EEG im Schlaf postoperativ mit deutlicher Regredienz der epilepsietypischen Potentiale, lediglich vereinzelte links-frontozentrale epilepsietypische Potentiale ohne Generalisierungstendenz sind zu sehen. (Abbildung: G. Biccianti, Universitäts-Kinderspital Zürich)

Postoperativ zeigt sich der Knabe bisher anfallsfrei und mit einer deutlich gebesserten neurokognitiven Funktion (Abbildung 2).

Abgesehen von der fokalen Epilepsie, stehen bei sehr schwer betroffenen Kindern und Jugendlichen mit generalisierter Epilepsie palliative Operationsverfahren zur Verfügung wie beispielsweise die Callosotomie oder die Implantation eines Vagus-Nerv-Stimulators (VNS). Ziel dieser Operationsverfahren ist in der Regel keine Anfallsfreiheit, sondern vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität, in dem ihnen beispielsweise Sturzanfälle genommen werden.

Zusammenfassung

Epilepsie im Kindes- und Jugendalter ist relativ häufig und abhängig von der Ursache teilweise gut behandelbar. Um den Kindern und ihren Familien eine optimale Betreuung zu bieten, ist es wichtig, die individuell Betroffenen möglichst genau zu klassifizieren und entsprechend adäquat zu behandeln. Unter Berücksichtigung von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Umsetzbarkeit können neben klassischen anfallsunterdrückenden Medikamenten auch diätetische Massnahmen wie eine ketogene Ernährungstherapie in Erwägung gezogen werden. Die Prognose hängt einerseits vom zugrunde liegenden Epilepsiesyndrom ab, andererseits kann bei insbesondere therapierefraktären fokalen strukturellen Epilepsien auch bei Kindern und Jugendlichen ein epilepsiechirurgischer Eingriff die beste Option sein. Die prächirurgische Abklärung sollte entsprechend frühzeitig, aber auch sorgfältig und interdisziplinär an spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Sarah E. Bürki
Oberärztin Epileptologie/Neurologie
Abteilung Neuropädiatrie
Universitätskinderhospital Zürich – Eleonorenstiftung
Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich
E-Mail: sarah.buerki@kispi.uzh.ch

Interessenkonflikte: Keiner der Autoren hat einen Interessenkonflikt zu deklarieren.

Merkmale:

- **Um pädiatrische Epilepsien optimal zu behandeln, ist es wichtig, eine möglichst genaue und einheitliche Klassifikation zu berücksichtigen.**
- **Die ketogene Ernährungstherapie bietet eine Alternative zu Medikamenten bei gewissen genetischen und/oder refraktären Epilepsien des Kindes- und Jugendalters.**
- **Ein epilepsiechirurgischer Eingriff kann unter Umständen zum bestmöglichen Outcome (Anfallsfreiheit, neurokognitive Verbesserung) führen.**
- **Vor allem bei therapierefraktären fokalen strukturellen Epilepsien des Kindes- und Jugendalters sollte frühzeitig eine prächirurgische Abklärung veranlasst werden.**

Referenzen:

1. Rozensztrauch A et al.: The quality of life of children with epilepsy and the impact of the disease on the family functioning. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4).
2. Camfield P et al.: Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):117-123.
3. Fisher RS et al.: ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-482.
4. Fisher RS et al.: Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-530.
5. Riney K et al.: International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1443-1474.
6. Specchio N et al.: International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1398-1442.
7. Zuberi SM et al.: ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1349-97.
8. Glauser TA et al.: Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010;362(9):790-799.
9. Sourbron J et al.: Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(6):1099-1109.
10. Martin-McGill KJ et al.: Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD001903.
11. Kossoff EH et al.: Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia Open.* 2018;3(2):175-192.
12. Lyons L et al.: Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2020;61(6):1261-1281.
13. van der Louw E et al.: Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(6):798-809.
14. Ruan Y et al.: Ketogenic diet for epilepsy: an overview of systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(9):1234-1244.
15. Park EG et al.: The ketogenic diet for super-refractory status epilepticus patients in intensive care units. *Brain Dev.* 2019;41(5):420-427.
16. deCampo DM et al.: Ketogenic dietary therapies for epilepsy and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(4):264-268.
17. Ko A et al.: Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy. *Biomed J.* 2022;45(1):19-26.
18. Cloppenborg T et al.: Differences in pediatric and adult epilepsy surgery: A comparison at one center from 1990 to 2014. *Epilepsia.* 2019;60(2):233-245.
19. Sibilia V et al.: Cognitive outcome after epilepsy surgery in children: a controlled longitudinal study. *Epilepsy Behav.* 2017;73:23-30.
20. Ramantani G et al.: Cognitive development in pediatric epilepsy surgery. *Neuropediatrics.* 2018;49(2):93-103.
21. Belohlavkova A et al.: Evolution of pediatric epilepsy surgery program over 2000-2017: Improvement of care? *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(3):456-465.
22. Ramantani G et al.: Not surgical technique, but etiology, contralateral MRI, prior surgery, and side of surgery determine seizure outcome after pediatric hemispherotomy. *Epilepsia.* 2023;64(5):1214-1224.