

# Epilepsien-vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen

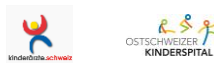
Oliver Maier, KER-Zentrum St. Gallen, März 2019

**Epilepsien-  
vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen**

Oliver Maier


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

Neurologie Refresher für Kinderärzte am  
28.3.2019



**Überblick**

- Epilepsie Klassifikation
- Epilepsien in verschiedenen Altersstufen
  - Epilepsien bei Neugeborenen
  - Epileptische Encephalopathien
  - Epilepsiesyndrome
- Notfalltherapie bei Anfällen

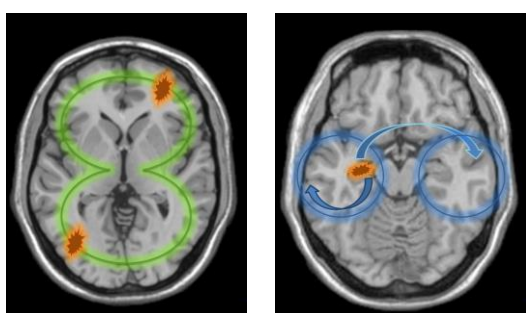


**ILAE Klassifikation Anfälle 2017**

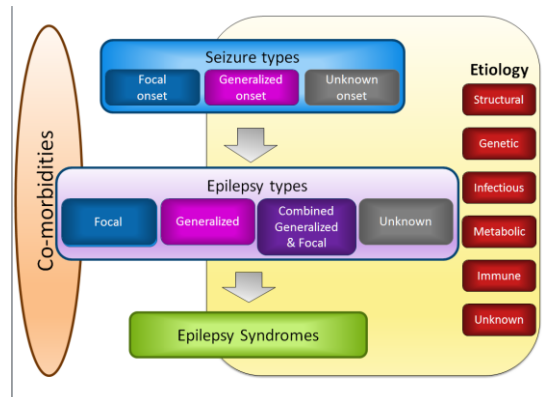
<b>Focal Onset</b>		<b>Generalized Onset</b>	<b>Unknown Onset</b>
Aware	Impaired Awareness	<b>Motor</b> Tonic-clonic Other motor	<b>Motor</b> Tonic-clonic Other motor <b>Nonmotor</b>
<b>Motor Onset</b> <b>Nonmotor Onset</b>		<b>Nonmotor (Absence)</b>	<b>Unclassified<sup>2</sup></b>
focal to bilateral tonic-clonic			

Fischer et al., Epilepsia 2017

**Networks generalisiert und fokal**



generalisiert
fokal



**Seizure types**  
Focal onset, Generalized onset, Unknown onset

**Epilepsy types**  
Focal, Generalized, Combined Generalized & Focal, Unknown

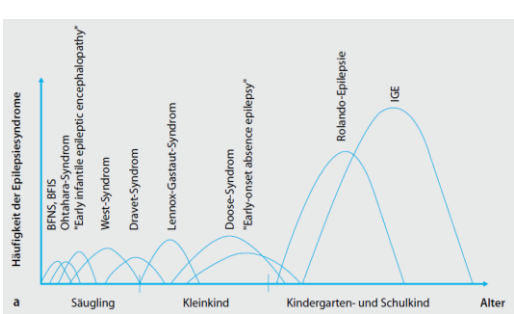
**Epilepsy Syndromes**

**Etiology**  
Structural, Genetic, Infectious, Metabolic, Immune, Unknown

**Co-morbidities**

Fischer et al., Epilepsia 2017

**Überblick Epilepsien im Kindesalter**



Häufigkeit der Epilepsiesyndrome

a

Säugling Kleinkind Kindergarten- und Schulkind Alter

Von Spiczak, Z Epileptol 2011

# Epilepsien-vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen

Oliver Maier, KER-Zentrum St. Gallen, März 2019

Vorschlag einer multidimensionalen Klassifikation der neonatalen epileptischen Encephalopathien

A	B	C	D	E	F	G
Familien-, Schwangerschafts- und Eigenanamnese	Klinische Prävalenz und Anfalls-Semiotologie	EEG Befund und Befund Elektro-physiologie	Neuroanatomischer Befund	Stoffwechsel Diagnostik	Therapie-Ansprachen auf	Genetik bzw. Mutationen im Genom fit
Komplikationen in der Schwangerschaft	Tonische Anfälle	Burst Suppression	Hirnaufbauströrung	Störung des Aminosäure-, Lipid- und Metabolismus der organischen Säuren	Vitamin B6 (Pyridoxin/Pyridoxal-phosphat)	Fingeweblicher Aufbau
Geburtsverlauf	Fokale Anfälle	Migrating Seizures	Myelinisierungsstörungen	Fettstoffwechselstörungen	Vigabatrin	Ionen-Kanäle
Infektionen	Myoklonien	Schlaf/Wach-Differenzierung	Heterotopien	Neurotransmitter-synthese-Störungen	Valproat	Neurotransmitter-Metabolismus
Hypoxische Ereignisse	Spasmen	Continuous Spikes and Waves during Sleep	Phakomatosen	Harnstoff-Zyklus Defekte	Phenobarbital	Intrazelluläre Signalkaskaden
Epilepsie in der Familie, Neuro-Erkrankungen?	Entwicklungsverzögerung	Delta-Entladungen	Gestörte Differenzierung der glialen und neuronalen Substanz	Vitamin- und Ko-Faktor-Synthese-Störungen	u. andere	
Stoffwechselstörungen?	muskuläre Hypotonie/ Hypertonie		Zeichen einer exogenen Schädigung	Mitochondriale Störungen (abgesehen von Fettsäurestoffwechsel)		
	Schreckhaftigkeit		Schädigungen der Stammganglien			
	Mikrozephalie					

Broser, Maier, Epileptologie 2016

## Epileptische Encephalopathien- Erstes Lebensjahr

### West Syndrom

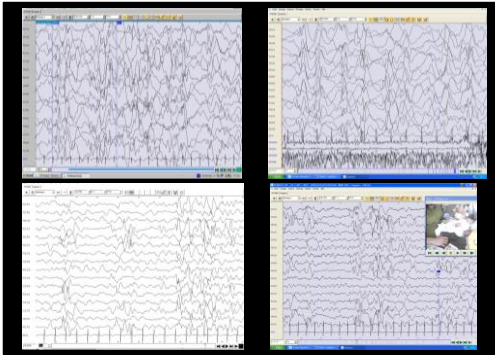
#### Klinische Charakteristika

Häufigste Enzephalopathie des Kindesalters  
Inzidenz 0.3-0.5:1000 lebendgeborene Kinder (Hrachovy 2008)

Peak age: 3-7 Monate, 90 % im ersten Lebensjahr

- Spasmen
- Psychomotorische Retardierung
- Hypsarrhythmie

### West Syndrom-Infantile Spasmen



### Patienten West Syndrom St. Gallen 2010-2017

#### Patienten Charakteristika

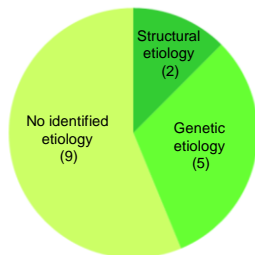
Number of patients	16
Male / Female	8 / 8
Age at seizure onset	3-11 months (median 6.1 mo)
EEG	Hypsarrhythmia
Seizure semiology	Spasms
Proven etiology	7 (44%)
No identified etiology	9 (56%)
Follow-up	5 months – 6 years
Persisting seizures	1 (cerebral malformation)
Relaps of seizures after initial seizure freedom	3 (focal seizures, myoclonia, tonic-clonic seizures)

Leiber/Maier

### Patienten West Syndrom St. Gallen 2010-2017

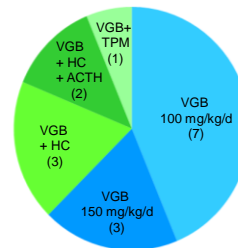
#### Diagnostic workup:

- Cerebral MRI
  - Cerebral malformation (1)
  - Stroke (1)
  - Normal (12)
  - Not done (2)
- Extensive metabolic workup
- Genetics
  - NF1 (1)
  - STXBP1 (1)
  - Trisomie 21 (3)
  - Normal (3)
  - Not done (6)



### Patienten West Syndrom St. Gallen 2010-2017

#### Therapie



n=16

Initial seizure freedom	15
Ongoing seizure freedom	12
Persisting seizures but no more spasms or hypsarrhythmia	1
Relapse of other seizure types after initial seizure freedom	3
Dissolving hypsarrhythmia	16

No difference between infants with proven etiology and no identified etiology

# Epilepsien-vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen

Oliver Maier, KER-Zentrum St. Gallen, März 2019

## Epileptische Encephalopathie Kleinkind- Dravet Syndrom

### Fallvignette Vivian 5 Monate:

#### Klinik

- Bisher normale Entwicklung
- Rezidivierende fokal betonte tonisch-klonische Krampfanfälle bei Fieber und ohne Fieber
- Im Verlauf (aktuell 4 Jahre): Myoklonien, atypische Absenzen
- Nachweis einer Mutation im SCN1a Gen

Allgemeiner Entwicklungsrückstand

Therapien: Carbamazepin, VPT, Topiramat, Clobazam, Bromid, ketogene Diät, Sultiam, STP, CLOB, VPT, CBD

## Dravet Syndrom

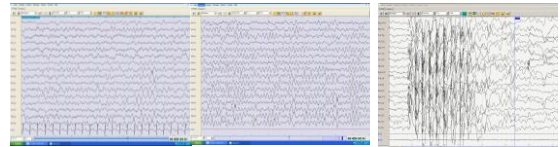
### Klinischer Verlauf Fallbericht

EEG im Verlauf

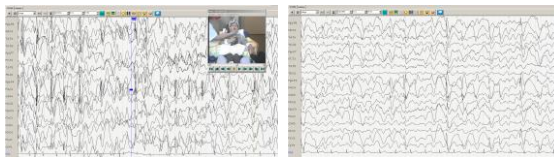
6 Monate

3 ½ Jahre

5 Jahre



## Dravet Syndrom



7 Jahre

9 Jahre

## Dravet Syndrom

### Klinische Charakteristika

Seltene Epilepsieerkrankung 1:20000-1:30000

Prävalenz bei Kinder mit Anfällen in den ersten 3 Jahren: 6-7 %

- Beginn im Alter von 3 Monaten bis 2 Jahren bei einem normal entwickelten Kind
- Wiederholte Fieberkrämpfe, zunehmend länger dauernd, sowie afebrile Anfälle
- Myoklonien ab dem 2. Lebensjahr, bilateral und erratisch
- Weitere Anfälle (Zunahme der Frequenz bei Fieber)
  - Atypische Absenzen,
  - Myoklonische Anfälle,
  - komplex fokale Anfälle,
  - (tonische Anfälle fast nie)

## Dravet Syndrom

- Fortschreitender mentaler Abbau ab dem 2.-3- Lebensjahr
- Ataxie und pyramidale Symptomatik
- Mortalität bis 15 %
- EEG: normales interiktale EEG zu Beginn, dann Verlangsamung der Hintergrundaktivität, variable ictale und interiktale epileptiforme Aktivität
- Genetik: SCN1A Nachweis ca. 70 % der Kinder (95 % de novo), PCDH19 in 5 % weiblicher Patienten mit Dravet Syndrom

## Dravet Syndrom

### Therapie:

> Schwierig:

Phenytoin, Carb, Oxcarb: nicht wirksam oder aggravierend  
Lamotrigin: Zunahme der Anfallsfrequenz

Phenobarbital, VPA, Bromid, Clobazam, Stiripentol, Topiramat, Zonisamid, Felbammat

Gute Wirksamkeit: Stiripentol, Clobazam und Valproat (Chiron, Lancet, 2000)

Cannabis? (Devinsky, Lancet Neurology, 2015)

Fenfluramin (Schoonjans, Ther Adv Neurol Disorder, 2015)

# Epilepsien-vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen

Oliver Maier, KER-Zentrum St. Gallen, März 2019

## Kleinkinder-Lennox-Gastaut Syndrom

Anfallsbeginn zwischen 1 Jahr und 7 Jahre (Peak 3-5 Jahre)

Entwicklung vorher auffällig oder normal (abhängig von Ätiologie)

10-30 % entwickeln sich aus frühen Epilepsiesyndromen

Strukturelle Hirnanlagestörung

Genetische Ursachen (de novo)

## Lennox-Gastaut Syndrom

Kognitive Probleme, psychiatrische Symptome und multiple Anfallsmuster

- Tonische Anfälle (charakteristisch)
- Atypische Absenzen
- Atonische Anfälle
- Myklonische Anfälle
- Myklonisch-atonische Anfälle
- Andere (wie GTCS)

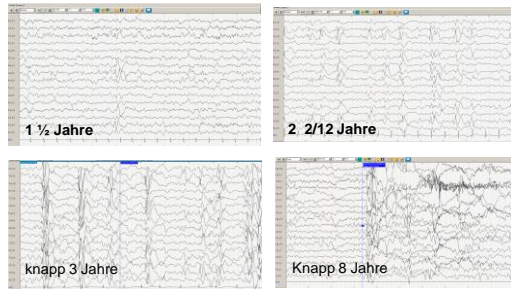
## Lennox-Gastaut Syndrom

### Fallvignette Beatriz

- Erster Tonsicher Anfall mit 1 ½ Jahren
- Entwicklung altersentsprechend
- Mit 2 Jahren Zunahme SW, jedoch keine Anfälle, Start VPA
- Im Verlauf ab ca. 2 1/2 Jahren zunehmende Myoklonien, z.T. in Serie, atypische Absenzen
- Entwicklungsauffälligkeiten, v.a. sprachlich

## Fallvignette

EEG-Verlauf Lennox-Gastaut Syndrom



## Absence-Epilepsie des Kindesalters

### Epidemiologie

- Inzidenz 6-8/100000 bei Kindern bis 15 Jahren
- Prävalenz bei Kindern mit Epilepsie < 16 Jahren 10-12 %
- Mädchen: Jungen 60:40 %
- Alter zwischen 4 und 10 Jahren, Häufigkeitsgipfel 5-7 Jahren
- Positive Familienanamnese bzgl. Epilepsie bei 15-44 %

## Absence-Epilepsie des Kindesalters

### Anfälle

- Typische Absenzen mit abruptem Beginn und nur kurz anhaltender Bewusstseinsstörung
- Das Kind reagiert nicht auf Ansprache, kann sich hinterher meist nicht mehr erinnern
- Zusätzliche Symptome (komplexe Absenzen)
  - Automatismen
  - Milde klonische Zuckungen der Augenlider und der Mundwinkel
  - atonische Komponente mit Verminderung des Muskeltonus, Hinfallen eher selten
  - tonische Komponente mit Aufwärtsdrehen der Augen
  - Autonome Veränderungen (Erblässen, Erröten, Tachykardie)
- Dauer 4-20 Sek. (2-3 Sek.-1-2 Min.)

# Epilepsien-vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen

Oliver Maier, KER-Zentrum St. Gallen, März 2019

## Absence-Epilepsie des Kindesalters

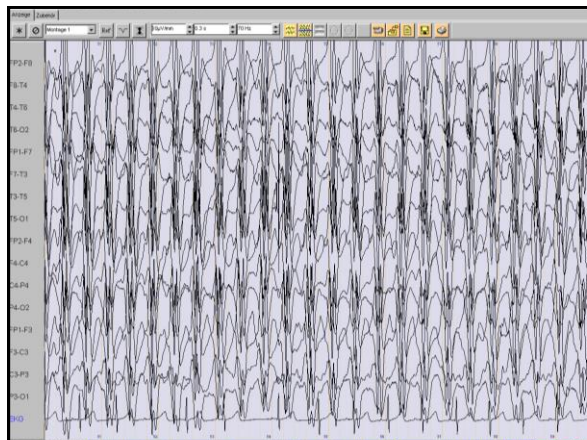
### Anfälle

- Provokation der Absenzen durch Hyperventilation
- Häufige tägliche Anfälle
- Im Verlauf bei 25-40 % einzelne oder mehrere generalisierte tonisch-klonische Anfälle

## Absence-Epilepsie des Kindesalters

### EEG

- Bilaterale synchrone und symmetrische Spike wave Komplexe, z.T. auch Polyspike Wave Komplexe
- Frequenz 3/sec (2,5-4)
- Die Frequenz nimmt im Laufe der Absence etwas ab
- Beginn häufig schneller, irregulär, asynchron
- Normale Hintergrundaktivität



## Absence-Epilepsie des Kindesalters

### Diagnose

- Beginn vor der Pubertät
- Normale Entwicklung und Neurostatus
- Kurze (4-20 sec.) und häufige Absenzen mit plötzlichem Beginn und Bewusstseinsstörung
- im EEG typische generalisierte 3 Hz- SW Aktivität

Ein normales EEG bei einem Kind mit Verdacht auf Absenzen ist sehr ungewöhnlich und schliesst fast sicher eine typische Absenceepilepsie aus wenn adäquate Hyperventilation durchgeführt wurde

## Absence-Epilepsie des Kindesalters

### Therapie:

- Ethosuximid
- Valproat
- Lamotrigin
- Kombination VPA/ESM
- Kombination VPA/LTG
- (Clonazepam/Clobazam), (Azetazolamid)

**Cave:** Vigabatrin, Carbamazepin  
♦ können Anfälle verstärken

# Epilepsien-vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen

Oliver Maier, KER-Zentrum St. Gallen, März 2019

## Absence-Epilepsie des Kindesalters

### Prognose

- 60-90 langfristig anfallsfrei
- 15 % Übergang in juvenile myoklonische Epilepsie
- teilweise Persistieren von Absencen und Grand Mal Anfälle trotz Therapie
- intellektuelle Prognose gut wenn anfallsfrei

## Rolando Epilepsie -Benigne Epilepsie mit centro-temporalen Spikes

- Eine der häufigsten Epilepsiesyndrome im Kindesalter 5-20 %
- Jungen: Mädchen 3:2
- Inzidenz bei Kindern bis zum Alter von 15 Jahren 21/100 000 (Hejbel 1975)

## Rolando Epilepsie -Benigne Epilepsie mit centro-temporalen Spikes

### Definition

- Genetische Disposition
- Beginn ab dem 2. Lebensjahr und vor der Pubertät
- Fehlen neurologischer und mentaler Defizite
- Keine mentale Verschlechterung im Verlauf
- Remission vor der Adoleszenz
- Fokale Anfälle, gewöhnlich kurz dauernd und selten, ohne und mit Generalisation, vorwiegend im Schlaf

## EEG Rolando Epilepsie



## Rolando Epilepsie

### Anfälle

Fokale Anfälle bei erhaltenem Bewusstsein

- somatosensorische Anfälle mit unilateralen Paraesthesien, in die Zunge, Lippen, Mundschleimhaut und Wangen einbezogen sind
- unilaterale tonische, klonische, tonisch-klonische Anfälle der Gesichtsmuskulatur, Lippen, Zunge, Pharynxmuskulatur
- Sprechstörung
- verstärkter Speichelfluss, Dysphagie
- Dauer 30 Sek.-2 Min.

Anfälle können sich ausbreiten: Hemi-Grand-mal, komplex-fokale Anfälle, generalisierter ton.-klonischer Anfall

•bei jungen Kindern häufiger Hemi-Grand Mal und Grand Mal (V.a. im Schlaf)

## Rolando Epilepsie

### Neuropsychologische Besonderheiten

Leichtere kognitive Störungen beschrieben

- Lernprobleme
- Verhaltensstörungen
- Störung der Aufmerksamkeit
- Störung der visuellen Wahrnehmung
- Sprachentwicklungsstörung

# Epilepsien-vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen

Oliver Maier, KER-Zentrum St. Gallen, März 2019

**Rolando Epilepsie**

**Therapie**

- Sultiam (Doose 1988, Rating 2000)
- Carbamazepin (*cave: kann Anfälle verschlechtern! Insgesamt jedoch sehr selten: 1/40 EEG-Verschlechterung unter CBZ, Corda u. Dravet, Epilepsia 2001*)
- Clobazam
- Levetiracetam, Valproinsäure

Dauer ca. 1-2 Jahre

**Status epilepticus**

**Konventionelle Definition**

Der konvulsive Status epilepticus ist eine kontinuierliche Anfallsaktivität mit oder ohne Bewusstseinsverlust von mindestens 30 Minuten Dauer

Oder

Ein wiederholtes Auftreten von epileptischen Anfällen ohne zwischenzeitlich vollständige Wiedererlangen des Bewusstseins

**Status epilepticus**

**Lowenstein et al, Epilepsia 1999 („operational definition“)**

Status epilepticus (Kinder > 5 Jahren) bei

- **Kontinuierlichen Anfälle > 5 Minuten**

oder

- **2 oder mehr diskrete Krampfanfälle bei denen der Patient das Bewusstsein nicht vollständig wiedererlangt**

**Status epilepticus**

**Gründe für 5- Minuten Kriterium**

- typischer generalisierter ton.-klon. SE dauert bei Kindern zwischen 1-4 Minuten und benötigt keine Notfalltherapie
- 95 % der gen. ton.-klon. Anfälle, die über 7 Minuten dauern, persistieren mindestens 30 Minuten und erfordern eine Notfallbehandlung um Folgeschäden zu vermeiden

**Status epilepticus**

„Wenn eine adäquate Therapie verzögert einsetzt, kann ein Status epilepticus permanente neurologische Folgen oder Tod bedingen“

Deshalb:

- **„jedes Kind, das aktiv > 5 Minuten krampft sollte behandelt werden wie ein Kind mit Status epilepticus“**

Haafitz, PEDIATR Emerg Care 1999

**Ätiologie**

	Erwachsene (%)	Kinder (%)
Cerebrovaskulär	25.2	3.3
Medikamentenwechsel	18.9	19.8
Anoxie	10.7	5.3
Alkohol/Drogen	12.2	2.4
Metabolisch	8.8	8.2
Fieber/Infektion	4.6	35.7
Trauma	4.6	3.5
Tumor	4.3	0.7
ZNS Infektionen	1.8	4.8
Kongenital	0.8	7.0

DeLorenzo, Epilepsia 1992



# Epilepsien-vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen

Oliver Maier, KER-Zentrum St. Gallen, März 2019

## Behandlung

### Ziele:

1. Erhalt der Vitalfunktionen
2. Diagnose und Behandlung der kausalen Faktoren
3. Beendigung der iktalen Aktivität

## Behandlung

### Grundsatz der Behandlung

- Behandlung wie SE bei konvulsiven Anfällen > 5 Minuten
- Je länger mit der Behandlung gewartet wird, desto mehr Antikonvulsiva werden gebraucht
- Der häufigste Fehler ist eine ineffektive Dosis

## Behandlung

Sicherung Vitalfunktionen (Pulsoximeter, EKG, Blutdruck)  
Sicherung der Atemwege, Sauerstoffvorlage  
IV-Zugang und Flüssigkeitszufuhr

Komplikationen bei Status epilepticus durch

- Sauerstoffmangel, Laktatazidose, Hypertension

## Behandlung

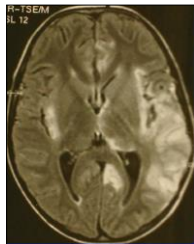
### Diagnostische Massnahmen

- Blutzucker
- Blutbild, CRP
- Elektrolyte, Laktat
- Nieren-, Leberfunktionsparameter
- Medikamentenspiegel (bei antikonvulsiver Behandlung)
- Toxikologie (Urin-Asservat)
- Blutkultur bei Fieber

## Behandlung

Akute Erkrankungen erkennen!

- Meningitis
- Encephalitis
- Schädel-Hirn-Trauma



## Behandlung

**Phase 1 Ausserhalb Spital oder falls noch kein IV Zugang**

### Diazepam rectal

Kinder > 10 kg	0.5-0.7 mg/kg
10-15 kg:	5 mg
>15 kg:	10 mg
Schulkind:	10-20 mg

**Neu:** Buccolam ® seit 2015 verfügbar

**Midazolam nasal oder buccal** 0.2 mg/kg der iv Lösung nasal oder 0.2-0.5 mg/kg der iv Lösung buccal



# Epilepsien-vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen

Oliver Maier, KER-Zentrum St. Gallen, März 2019

## Buccolam®

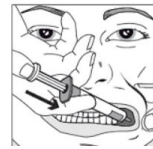
Zugelassen durch die Europäische Kommission 9/2011  
Swissmedic Zulassung 9/2012  
Erhältlich in CH seit 8/2015

Zugelassen für Notfallbehandlung länger anhaltender akuter Krampfanfälle von mehr als 5 Minuten Dauer bei Kinder ab 6 Monaten bis 18 Jahren

Buccolam darf von Eltern/Betreuungspersonen nur dann verabreicht werden, wenn bei dem Patienten **Epilepsie** diagnostiziert wurde.

## Buccolam®

Altersbereich	Dosis	Farbe des Etiketts
>6 Monate bis <1 Jahr	2,5 mg	Gelb
1 Jahr bis <5 Jahre	5 mg	Blau
5 Jahre bis <10 Jahre	7,5 mg	Violett
10 Jahre bis <18 Jahre	10 mg	Orange



## Behandlung

### Phase 2 Frühphase im Spital (5-30 Minuten):

#### Benzodiazepine iv

##### Diazepam iv

- Valium Ampullen 2 ml=10 mg, unverdünnt  
0.2-0.5 mg/kg

##### Clonazepam iv

- Rivotril Ampulle 1 ml=1 mg, 1:1 verdünnt mit Aqua ad inj.  
0.01-0.05 mg/kg

##### Lorazepam iv

- Temesta Ampullen 1 ml=4 mg, 1:1 verdünnt mit NaCl 0.9%  
0.05-0.1 mg/kg, max 4 mg

## Behandlung

### Benzodiazepine im Vergleich

Medikament	Wirkeintritt	Antiepileptische Wirkdauer	HWZ
Diazepam	1-3 Min	20 Min.	20-40 h
Lorazepam	2-3 Min	4-14 Std.	20 h
Clonazepam	1-2 Min.	30 Min.	18-49 h
Midazolam	1-5 Min.	1-5 h	1.5-3.5 h



## Behandlung

Benzodiazepine 1 x wiederholen nach ca. 10 Min.

### Cave:

- alle Benzodiazepine haben Risiko der Atem- und Kreislaufdepression
- Gefahr der bronchialen Hypersekretion besonders bei Clonazepam
- Lorazepam in Schweiz für Statusbehandlung off-label

## Behandlung

### Phase 3 Etablierter Status epilepticus (30-60 Min.)

#### Phenytoin iv

18-20 mg/kg als Kurzinfusion (separater iv-Zugang)

Phenhydan Infusionskonzentrat (50 ml=750 mg)

Applikation als Kurzinfusion (750 mg Phenytoin (50 ml) mit 500 ml oder 250 ml NaCl 0.9% verdünnen)

- Phenhydan Injektionslösung (5 ml=250 mg), **unverdünnt** langsam iv

# Epilepsien-vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen

Oliver Maier, KER-Zentrum St. Gallen, März 2019

**Behandlung**

**Phenytoin:**  
 nach 6 Stunden Erhaltungsdosis 5 mg/kg/d in 2 Einzeldosen  
 Kontrolle Phenytoinspiegel nach 12 h und nach 24 h, gegebenenfalls Dosisanpassung

**Cave:** Arrhythmie (EKG/Pulsoximeter), RR-Abfall, separater sicherer Zugang, nicht mit anderen Infusionen mischen  
 Maximale Infusionsgeschwindigkeit 1 mg/kg/Min

- Phenytoin sehr effektiv, keine Sedierung,
- Wirkung nach wenigen Minuten bis 20-60 Min.,
- Kombination mit Benzodiazepin sinnvoll,
- Monitoring der Blutspiegel notwendig

**Behandlung**

**Phenobarbital iv**

Initial 15 mg/kg Bolus (5-20 mg/kg), gegebenenfalls Dauerinfusion 0.5-1 mg/kg/h

Indikation insbesondere: Status epilepticus unter oraler Phenytoin-Therapie, Säuglingsalter

Cave: RR-Abfall, Atemdepressiv, sedativ

**Behandlung**

**Phase 4 ab 60 Min., refraktärer Status, Behandlung auf IPS**

**Midazolam iv**  
 0.2 mg/kg Bolus, Dauerinfusion 0.05-0.4 mg/kg/h  
 Titration nach Effekt

**Propofol iv** 1-2 mg/kg als Bolus  
 Keine Propofol Dauerinfusion wegen Gefahr des Propofol Infusionssyndroms

**Behandlung**

- Behandlung auf der Intensivstation mit Intensivmonitoring, Sicherung der Atemwege
- EEG Monitoring
- Fortsetzung der Medikation der Phase 3
- Fortsetzung der vorbestehenden oralen antiepileptischen Langzeittherapie

