

# Epilepsie beim Rett-Syndrom

Nadia Bahi Buisson (1), Marie Hully (2), Elisabeth Celestin (3)

1. Imagine Institute, INSERM UMR 1163, Paris Descartes University, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, Frankreich.

2. Paediatric Neurology APHP- Necker Enfants Malades Hospital, Paris, Frankreich.

3. National Rare disease Center- Centre de Référence "déficiences intellectuelles de causes rares", AP-HP, Necker Enfants Malades, 75015 Paris, Frankreich.

Epilepsie ist beim Rett-Syndrom weit verbreitet. Viele, wenn auch nicht alle, Menschen erleben Anfälle. Die Schätzungen der Häufigkeit von Epilepsie beim Rett-Syndrom reichen von 48% in der Querschnittsuntersuchung der Natural History Studie (Glaze et al. 2010) bis 94% über die gesamte Lebensdauer in anderen Studien (Steffenburg et al. 2001, Jian et al. 2007, Vignoli et al. 2012, Halbach et al. 2013, Anderson et al. 2014, Tarquinio et al. 2017).

## Epilepsieverlauf

Das Durchschnittsalter zu Beginn der Epilepsie beträgt  $4,68 \pm 3,5$  Jahre, dieses Alter variiert jedoch stark zwischen 1 und 16 Jahren (Steffenburg et al. 2001, Jian et al. 2007, Vignoli et al. 2012, Halbach et al. 2013, Anderson et al. 2014, Nissenkorn et al. 2015, Tarquinio et al. 2017). Der Verlauf von Anfällen und Rückgang derselben ist bei Rett-Patienten auffallend unterschiedlich. Einige Patienten erreichen nie eine auch nur moderate Anfallskontrolle, während bei anderen die Anfälle vollständig zurückgehen und sie in der Lage sind, die medikamentöse Therapie einzustellen.

Das häufigste Szenario ist jedoch eine vorübergehend nachlassende (remittierende) und in Abständen wiederkehrende (rezidivierende) Tendenz, die über die gesamte Lebensdauer schwankt.

Vor allem in der späten Adoleszenz tritt die aktive Epilepsie am häufigsten auf (Tarquinio et al. 2017).

## Schwierigkeiten bei der Diagnose epileptischer und nicht-epileptischer Vorfälle beim Rett-Syndrom

Eine der Herausforderungen beim Rett-Syndrom ist die richtige Diagnose der Epilepsie. Da nicht-epileptische anfallsartige Vorfälle beim Rett-Syndrom häufig vorkommen, sind sich selbst Epileptologen nicht über die Klassifizierung von kurzen Anfällen als epileptische Anfälle einig. Die klinische Diagnose durch einen erfahrenen Kinderneurologen bleibt jedoch der Goldstandard für die Diagnose von Epilepsie (Aaberg et al. 2017). Tatsächlich klassifizieren Eltern in 82% der Fälle ohne Expertenbewertung in Verbindung mit dem Video-EEG nicht-epileptische Anfälle fälschlicherweise als eben solche (Glaze et al. 1998).

Alle Anfallsformen können beim Rett-Syndrom auftreten, ohne dass eine charakteristische "erster Anfall" Semiologie vorliegt. Im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung können frühe fieberhafte Anfälle häufiger auftreten (12% gegenüber 2-5%) (Nissenkorn et al. 2010). Zu den am häufigsten Anfallsarten gehören komplexe partielle, generalisierte tonisch-klonische, tonische und myoklonische Anfälle, wobei kleine epileptische und klonische Anfälle weniger häufig sind. Die fokale Epilepsie (58%) scheint häufiger aufzutreten als die generalisierte Epilepsie (38%) (Cardoza et al. 2011). Die Schwere der Epilepsie ist nicht signifikant mit einer bestimmten Art von Anfall korreliert (Steffenburg et al. 2001).

Sogenannte "Nicht-epileptische Vorfälle" beinhalten Episoden motorischer Aktivität, wie z.B. Zucken, Ruckeln, Kopfdrehen, Vorwärtsfallen und Zittern, ungewöhnliche Augenbewegungen

(krampfhaft, unwillkürliche (okulogyre) Aufwärtsbewegung der Augen, Blinkvorfälle), orofaziale Dyskinesien (Gesichtszuckungen), unbegründete Lach- oder Schreianfälle und motorische Anomalien (Tremor, Dystonie, Zucken, Spastik und episodische Atonie) sowie Anfälle von Starren, Lachen, Pupillenerweiterung, Atemanhalten und Hyperventilation.

## EEG-Befunde

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist ein wichtiges diagnostisches Instrument beim Rett-Syndrom, da es die Unterscheidung zwischen wahren Anfällen und nicht-epileptischen Verhaltensmerkmalen ermöglicht.

Die EEG-Befunde beim Rett-Syndrom folgen einer Evolution, die ähnlich den vier klinischen Phasen der Erkrankung verläuft. Sie ist immer auffällig und zeigt charakteristische, wenn auch nicht diagnostisch relevante, Veränderungen:

- unter 18 Monaten ist das EEG in der Regel normal, obwohl einige Fälle eine Verlangsamung der hinteren Grundaktivität zeigen können; Verlust der erwarteten Entwicklungsmerkmale - beobachtet während der Regression - in der Regel zwischen 18 Monaten und 3 Jahren;
- 2-10 Jahre, das Auftreten von fokalen (auf einen Teil, sog. Herde, begrenzten), zunächst rolandischen epileptiformen Potentialen (Erklärung RSE: ähnlich der für die Rolando-Epilepsie typischen Potentiale), die sich zu pseudoperiodischer Deltaaktivität entwickeln können werden beobachtet, und generalisierte rhythmische Spikes besonders im Schlaf
- über 10 Jahren zeigt das EEG multifokale (mehrere Herde betreffende) und generalisierte epileptiforme Anomalien, und rhythmische langsame (Theta-)Aktivität vor allem in den frontozentralen Regionen (Hagne et al. 1989)(Glaze 2002).

Wichtig ist, dass diese epileptiformen Aktivitäten im EEG beim Rett-Syndrom häufig sind und ohne eindeutige Hinweise auf entsprechende klinische Anfälle auftreten.

## Behandlung

Es gibt eine begrenzte Anzahl von Berichten, die sich speziell mit der krampflösenden Behandlung beim Rett-Syndrom befassen, die meisten von ihnen sind kleine Serien mit einer begrenzten Anzahl von Patienten und mehreren verschiedenen Antikonvulsiva. Basierend auf früheren Veröffentlichungen basiert der Medikamenteneinsatz weitgehend auf lokalen Verschreibungspraktiken und nicht auf Wirksamkeit oder Nebenwirkungen (Bao et al. 2013, Pintaudi et al. 2015).

Da beim Rett-Syndrom sowohl partielle als auch generalisierte Anfälle vorliegen können, werden in der Literatur oft Medikamente ausgewählt, die eine Breitbandwirksamkeit aufweisen. Die Monotherapie ist bei den meisten Patienten die erste Behandlungsoption (Dolce et al. 2013). Zu den in der klinischen Praxis als First- oder Second-Line Monotherapie für das Rett-Syndrom berichteten gängigen Wirkstoffen gehören Valproinsäure (Handelsname: Orfiril®, Valproat® u.a. (Ergänzung deutscher Handelsnamen hier und im Folgenden durch RSE)) und Lamotrigin.

Valproinsäure ist das derzeit am häufigsten berichtete Antikonvulsivum (Antiepileptikum) für das Rett-Syndrom. Einige Autoren haben eine 75%ige Rate der Anfallsfreiheit mit Valproinsäure als erste Monotherapie mit einer berichteten Wirksamkeit (>50% Reduktion der Anfallshäufigkeit) bei 59% der Patienten berichtet, meist bei Patienten, deren Anfälle im Alter von 4-5 Jahren begannen (Nissenkorn et al. 2010, Dolce et al. 2013).

Bezüglich der Wirkung von Lamotrigin hat ein signifikanter Anteil der Rett-Syndrom-Patienten eine 50%ige krampffreie Rate, vor allem bei Patienten, deren Anfälle im Alter von 10 Jahren beginnen. Lamotrigin ist geeignet bei Mädchen, die glücklicher, wacher und konzentrierter wurden. Nur leichte Nebenwirkungen wie Ausschläge und Tremor werden beobachtet. Es wird der Schluss gezogen, dass Lamotrigin als Begleittherapie bei Mädchen mit Rett-Syndrom

ausprobiert werden könnte, in dem Bewusstsein über mögliche Nebenwirkungen und fehlender Wirksamkeit (Uldall et al. 1993, Stenbom et al. 1998).

Beim Rett-Syndrom sind keine spezifischen Medikamente kontraindiziert, jedoch ist das Thema Knochengesundheit ein wichtiger Aspekt bei der Verschreibung von Antikonvulsiva. Eine Studie hat ein erhöhtes Frakturrisiko beim Rett-Syndrom im Zusammenhang mit der Verwendung von Valproinsäure festgestellt, während eine andere Studie gezeigt hat, dass ein beim Rett-Syndrom häufiger niedriger Vitamin-D-Spiegel nicht mit der Verwendung von Antikonvulsiva zusammenhängt (Leonard et al. 2010)(Motil et al. 2011).

Wenn Anfälle epileptischen Ursprungs sind und Antikonvulsiva eingesetzt werden, sollten die Nebenwirkungsprofile von Medikamenten sorgfältig geprüft werden und Medikamente, die Verhaltensprobleme (z.B. Levetiracetam, Handelsname: Keppra®), Anorexie und Nephrolithiasis (z.B. Topiramate Handelsname: Topamax), QT-Intervallverlängerung (z.B. Felbamate, Handelsname: Taloxa®) oder ausgeprägte Sedierung (z.B. Benzodiazepine wie Diazepam, Lorazepam) hervorrufen können, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Die Arzneimittelwahl beim Rett-Syndrom sollte auf der Berücksichtigung von Semiologie, EEG-Eigenschaften und dem Risiko-Nutzen-Verhältnis in Bezug auf Nebenwirkungen basieren und ein Video-EEG zur Bestätigung der epileptogenen Natur der Anfälle herangezogen werden.

### Vagusnervstimulation VNS

Nur eine retrospektive Studie hat die Ergebnisse von Patientinnen mit Rett-Syndrom und medizinisch refraktärer Epilepsie ausgewertet, die seit mindestens 12 Monaten mit einer begleitenden VNS-Therapie behandelt wurden. Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Implantation zwischen 1 und 14 Jahre alt; sie hatten Anfälle über einen medianen Zeitraum von etwa 6 Jahren und vor der VNS-Behandlung sind mindestens zwei Behandlungsversuche mit Antiepileptika fehlgeschlagen. Nach 12 Monaten haben sechs Patientinnen eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um  $\geq 50\%$ . VNS ist sicher und gut verträglich, ohne chirurgische Komplikationen und erklärungsbedarf zum Gerät. Zu den Ergebnissen der Lebensqualität dieser Patientinnen gehören Berichte über eine erhöhte Wachsamkeit aller sieben Patientinnen nach 12 Monaten. Es wird keine Veränderung der Stimmung oder der Kommunikationsfähigkeit festgestellt (Wilfong and Schultz 2006).

### Ketogene Ernährung

Es gibt drei Literaturberichte (jeweils 4 Fälle und 2 Fallberichte), welche die positiven Auswirkungen der klassischen ketogenen Ernährung auf die Anfallshäufigkeit und das Verhalten beim Rett-Syndrom beschreiben (Haas et al. 1986, Liebhaber et al. 2003, Giampietro et al. 2006). Als Ergebnis dieser Forschung hat die Konsensaussage der International Ketogenic Diet Study Group das Rett-Syndrom als eine Erkrankung aufgeführt, bei der die ketogene Ernährung als "wahrscheinlich" besonders vorteilhaft eingestuft wurde, da mindestens zwei Publikationen einen ausgezeichneten Vorteil mit der ketogenen Ernährung beschreiben (Kossoff et al. 2009). Viele Kinder mit Rett-Syndrom werden mit Ernährungssonde (PEG-Sonde) ernährt, was sie auch zu guten potenziellen Kandidaten für eine Ernährungstherapie macht, da sie ohne Compliance-Probleme problemlos mit der ketogenen Ernährung beginnen können. Im Johns Hopkins Hospital ist das Rett-Syndrom eine, der am schnellsten wachsenden, Untergruppen, die mit der ketogenen Ernährung behandelt werden, besonders bei Patienten mit Ernährungssonde.

### Literaturverzeichnis

Glaze, D. G., A. K. Percy, S. Skinner, K. J. Motil, J. L. Neul, J. O. Barrish, J. B. Lane, S. P. Geerts, F. Annese, J. Graham, L. McNair and H. S. Lee (2010). "Epilepsy and the natural history of Rett syndrome." *Neurology*74(11): 909-912.  
Steffenburg, U., G. Hagberg and B. Hagberg (2001). "Epilepsy in a representative series of Rett syndrome." *Acta Paediatr*90(1): 34-39.

Jian, L., L. Nagarajan, N. de Klerk, D. Ravine, J. Christodoulou and H. Leonard (2007). "Seizures in Rett syndrome: an overview from a one-year calendar study." *Eur J Paediatr Neurol*11(5): 310-317.

Vignoli, A., F. La Briola, A. Peron, K. Turner, M. Savini, F. Cogliati, S. Russo and M. P. Canevini (2012). "Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: an Italian study." *Am J Med Genet A*158A(1): 13-18.

Halbach, N. S., E. E. Smeets, C. Steinbusch, M. A. Maaskant, D. van Waardenburg and L. M. Curfs (2013). "Aging in Rett syndrome: a longitudinal study." *Clin Genet*84(3): 223-229.

Anderson, A., K. Wong, P. Jacoby, J. Downs and H. Leonard (2014). "Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us?" *Orphanet J Rare Dis*9: 87.

Tarquino, D. C., W. Hou, A. Berg, W. E. Kaufmann, J. B. Lane, S. A. Skinner, K. J. Motil, J. L. Neul, A. K. Percy and D. G. Glaze (2017). "Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders." *Brain*140(2): 306-318.

Nissenkorn, A., R. S. Levy-Drummer, O. Bondi, A. Renieri, L. Villard, F. Mari, M. A. Mencarelli, C. Lo Rizzo, I. Meloni, M. Pineda, J. Armstrong, A. Clarke, N. Bahi-Buisson, B. V. Mejaski, M. Djuric, D. Craiu, A. Djukic, G. Pini, A. M. Bisgaard, B. Melegh, A. Vignoli, S. Russo, C. Angheliescu, E. Veneselli, J. Hayek and B. Ben-Zeev (2015). "Epilepsy in Rett syndrome--lessons from the Rett networked database." *Epilepsia*56(4): 569-576.

Aaberg, K. M., P. Suren, C. L. Soraas, I. J. Bakken, M. I. Lossius, C. Stoltenberg and R. Chin (2017). "Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort." *Epilepsia*58(11): 1880-1891.

Glaze, D. G., R. J. Schultz and J. D. Frost (1998). "Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*106(1): 79-83.

Nissenkorn, A., E. Gak, M. Vecsler, H. Reznik, S. Menascu and B. Ben Zeev (2010). "Epilepsy in Rett syndrome--the experience of a National Rett Center." *Epilepsia*51(7): 1252-1258.

Cardoza, B., A. Clarke, J. Wilcox, F. Gibbon, P. E. Smith, H. Archer, A. Hryniewiecka-Jaworska and M. Kerr (2011). "Epilepsy in Rett syndrome: association between phenotype and genotype, and implications for practice." *Seizure*20(8): 646-649.

Hagne, I., I. Witt-Engerstrom and B. Hagberg (1989). "EEG development in Rett syndrome. A study of 30 cases." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*72(1): 1-6.

Glaze, D. G. (2002). "Neurophysiology of Rett syndrome." *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*8(2): 66-71.

Bao, X., J. Downs, K. Wong, S. Williams and H. Leonard (2013). "Using a large international sample to investigate epilepsy in Rett syndrome." *Dev Med Child Neurol*55(6): 553-558.

Pintaudi, M., M. G. Calevo, A. Vignoli, M. G. Baglietto, Y. Hayek, M. Traverso, T. Giacomini, L. Giordano, A. Renieri, S. Russo, M. Canevini and E. Veneselli (2015). "Antiepileptic drugs in Rett Syndrome." *Eur J Paediatr Neurol*19(4): 446-452.

Dolce, A., B. Ben-Zeev, S. Naidu and E. H. Kossoff (2013). "Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists." *Pediatr Neurol*48(5): 337-345.

Uldall, P., F. J. Hansen and B. Tonnby (1993). "Lamotrigine in Rett syndrome." *Neuropediatrics*24(6): 339-340.

Stenbom, Y., B. Tonnby and B. Hagberg (1998). "Lamotrigine in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study." *Eur Child Adolesc Psychiatry*7(1): 49-52.

Leonard, H., J. Downs, L. Jian, A. Bebbington, P. Jacoby, L. Nagarajan, D. Ravine and H. Woodhead (2010). "Valproate and risk of fracture in Rett syndrome." *Arch Dis Child*95(6): 444-448.

Motil, K. J., J. O. Barrish, J. Lane, S. P. Geerts, F. Annese, L. McNair, A. K. Percy, S. A. Skinner, J. L. Neul and D. G. Glaze (2011). "Vitamin D deficiency is prevalent in girls and women with Rett syndrome." *J Pediatr Gastroenterol Nutr*53(5): 569-574.

Wilfong, A. A. and R. J. Schultz (2006). "Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome." *Dev Med Child Neurol*48(8): 683-686.

Haas, R. H., M. A. Rice, D. A. Trauner and T. A. Merritt (1986). "Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome." *Am J Med Genet Suppl*: 225-246.

Liebhaber, G. M., E. Riemann and F. A. Baumeister (2003). "Ketogenic diet in Rett syndrome." *J Child Neurol*18(1): 74-75.

Giampietro, P. F., D. B. Schowalter, S. Merchant, L. R. Campbell, T. Swink and B. B. Roa (2006). "Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome." *Childs Nerv Syst*22(3): 320-324.

Kossoff, E. H., B. A. Zupec-Kania, P. E. Amark, K. R. Ballaban-Gil, A. G. Christina Bergqvist, R. Blackford, J. R. Buchhalter, R. H. Caraballo, J. Helen Cross, M. G. Dahlin, E. J. Donner, J. Klepper, R. S. Jehle, H. D. Kim, Y. M. Christiana Liu, J. Nation, D. R. Nordli, Jr., H. H. Pfeifer, J. M. Rho, C. E. Stafstrom, E. A. Thiele, Z. Turner, E. C. Wirrell, J. W. Wheless, P. Veggiotti, E. P. Vining, P. C. o. t. C. N. S. Charlie Foundation, S. Practice Committee of the Child Neurology and G. International Ketogenic Diet Study (2009). "Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group." *Epilepsia*50(2): 304-317.