

Behandling af infantile spasmer

Overlæge Lars Kjærsgård Hansen & overlæge Niels Henrik Rasmussen

Odense Universitetshospital, Pædiatrisk Afdeling H, og Amtssygehuset i Gentofte, Børneafdeling L

Resume

Infantile spasmer (IS) karakteriseres ved færdighedstab, kliniske anfald og karakteristisk elektroencefalografi (eeg). Medicinsk behandling af IS anbefales, idet der opnås en positiv korttidseffekt. Der mangler data for sikkert at kunne anbefale behandling af IS med sigte på at forbedre langtidsprognosen mht. kognitiv udvikling og undgåelse af senere epilepsi. Adrenokortikotrop hormon og prednisolon kan anbefales til behandling af IS, men det kan være behæftet med væsentlige bivirkninger. Vigabatrin kan anbefales til behandling af IS, specielt er vigabatrin velegnet ved IS, der er forårsaget af tuberøs sklerose.

Infantile spasmer (IS), også benævnt Wests syndrom, er et karakteristisk epileptisk syndrom med debut i første leveår (3-12 mdr.). Kombinationen af aksiale anfald i serier og psykomotorisk færdighedstab beskrev West hos sin egen søn i 1841. Først for 50 år siden blev tilstanden forbundet med den karakteristiske elektroencefalografi (eeg)-abnormitet: hypsarytmi. Incidensen synes at være konstant med 3-4 nye tilfælde pr. 10.000 nyfødte, dvs. ca. 20 nye tilfælde årligt i Danmark. IS er den hyppigste årsag til færdighedstab i det første leveår [1-3]. IS ledsages og efterfølges oftest af psykomotorisk retardation og vanskelig behandlelig epilepsi.

Litteraturgennemgang

Der er søgt i MEDLINE, Cochrane og Embase efter artikler med søgeordene: *infantile spasms*, *West syndrome* alene og sammen med *treatment*, *therapy*, *drug therapy*, *randomized controlled trials* (RCT), *review* og *metaanalysis*. Søgningen blev afsluttet i maj 2005.

Diagnostiske kriterier

Den klassiske triade: aksiale anfald i serier, psykomotorisk færdighedstab og hypsarytmi er oftest til stede; ifølge International League Against Epilepsy (ILAE) må et af punkterne mangle. Færdighedstab kan forudgå IS med nogle uger. Anfaldene er kortvarige aksiale bevægelser (1-2 s), oftere fleksjon end ekstension, evt. asymmetriske. Anfaldene optræder pludseligt og i serier på op til 20-40 stk. adskilt af 5-20 s. De afsluttes ofte med gråd. De kan inddrage truncus, hals, øjne og ekstremiteter. I begyndelsen er der evt. kun få anfald, og diagnosen kan forsinkes af fejlvurderinger, f.eks. forveksling med kolik [1, 2].

Hypsarytmi er betegnelsen for det interiktale svært abnorme »kaotiske« eeg. Der ses i vågenkurven en kaotisk blanding af abnorm og asynkron kraftig aktivitet med multifokale *spikes*, *polyspikes*, *slow*- og *sharpwaves* med høj amplitude; der er intet normalt eeg-mønster. Op til en tredjedel af patienterne har ikke hypsarytmi; især i begyndelsen viser eeg ikke typisk hypsarytmi. Symptomatiske tilfælde af IS har ofte ikke typisk hypsarytmi [1]. Afgrænsning til andre epileptiske syndromer er oftest ikke vanskelig. Det er dog vigtigt at kende to typer af encefalopatisk epilepsi med debut tidligere end IS: 1) Othahas syndrom ses blandt spædbørn med svær strukturel hjerneskade. De har karakteristisk toniske anfald, eeg med kontinuerlig *suppression-burst*-mønster både i vågen tilstand og under søvn [1, 4]. Efter måneder ændres epilepsien typisk til IS. 2) *Early myoclonic encephalopathy* med partielle anfald og myoklonier ses typisk ved metabolisk sygdom, eeg viser samme *suppression-burst*-mønster som ved Othahas syndrom, men kun under søvn [3]. Her udvikles epilepsien ikke til IS, men fortsætter eller ændres til partiel epilepsi med multifokalt præg.

Ætiologi

Ætiologien til IS er væsentlig, fordi den prædikerer sandsynligt forløb og prognose, og fordi behandlingen kan vælges under hensyntagen til ætiologien. Den diagnostiske proces mht. afklaring af ætiologien kan være omfattende. Udredning kunne ud over anamnese, neurologisk vurdering inkl. vurdering af dysmorfe træk og neuroradiologisk undersøgelse (bedst magnetisk resonans (MR)-skanning) omfatte dermatologisk evaluering, vurdering af karyotype, hæmatologi, levertal, ammoniak, laktat, urat, syrebase og titre for medfødt infektion samt spinalpunktur og urinmetabolisk screening. Der bør foretages en skanning før en evt. steroidbehandling igangsættes, idet den reversible volumenreduktion af cerebrum, som steroid bevirker, ikke kan skelnes fra atrofi [1, 2]. Årsager til IS ses i **Tabel 1**.

Behandling

I en Cochrane-analyse 2003 blev der kun fundet 11 randomiserede kontrollerede studier (RCT) vedrørende behandling af IS [7]. I langt de fleste studier anvendte man som effektmål ophør af anfald; i enkelte anvendte man anfaldsreduktion. Kun i få studier var der effektmål såsom: senere psykomotoriske udvikling, evt. efterfølgende epilepsi, varighed før behandlingseffekt og recidivrisiko. Langtidseffekter vurderet ved opfølgende undersøgelser efter RCT er ikke klarlagt. Spørgsmålet vil blive vanskeligt at vurdere, fordi børn, som ikke responderer på første præparat, altid vil blive behandlet med andre præparater i opfølgningsperioden. Kun få børn

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

med symptomatisk IS kan behandles specifikt i forhold til ætiologien (f.eks. glukosetransportdefekt behandlet med ketogen diæt). Påbegyndelsen af behandlingen kan formentlig vente i op til fem døgn, uden at det giver nogen ændring i behandlingsrespons [8]. Medikamenterel behandling af IS er også analyseret i en rapport fra American Academy of Neurology og Child Neurology Society [9], hvori man fandt 13 RCT.

Anvendt evidensklassifikation, forkortet efter Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford, 1998 og American Academy of Neurology evidence classification scheme for a therapeutic article:

- Klasse I: prospektiv, randomiseret, kontrolleret, blindet undersøgelse i en repræsentativ befolkning med 1) klart defineret effektmål, 2) klart definerede in- og eksklusionskriterier, 3) redegørelse for frafald, der i antal ikke må påvirke resultatet, 4) tilstrækkelig karakteristik og ensartethed mellem behandlingsgrupper.
- Klasse II: kohortestudie. RCT, hvor et af kriterierne 1-4 (ovenfor) mangler. Databasestudie.
- Klasse III: case-kontrol-undersøgelse.
- Klasse IV: ukontrolleret serie, kasuistikker, ekspertpaneler.

Adrenokortikotrop hormon og peroral kortikosteroid

Der fandtes ingen placebokontrollerede studier. Der blev fundet otte studier (heraf to klasse I, et klasse II og fem prospektive studier med klasse III-evidens), hvori det blev påvist, at adrenokortikotrop hormon (ACTH) sandsynligvis er effektivt i korttidsbehandling mht. ophør af anfald og typisk også mht. ophør af hysarytmi. Effekten sås sædvanligvis inden for to uger. I et klasse I-studie sås der effekt af højdosis ACTH hos 87% (15 børn) [10], mens man i et klasse II studie fandt effekt af lavdosis, korttidsdoseret ACTH hos 42% af børnene (12 børn) [10]. Data var insufficente til at afgøre optimal dosis og varighed af terapi [10-17]. I et nyt RCT med 107 børn blev 25 børn behandlet med ACTH 40-60 IE hver anden dag i to uger, 76% havde ophør af anfald (efterfølgende aftrapning var i form af prednisolon over tre uger) [12]. I et klasse III-studie [13] (59 børn) sammenlignede man ACTH-højdosis (150 IE/kg døgn i tre uger, derpå aftrapning over ni uger) med lavdosisbehandling (20-30 EI/kg døgn i 2-6 uger) og fandt ingen forskel med hensyn til ophør af anfald og ophør af hysarytmi. Ved en langtidsopfølgning på et RTC sås der ingen forskel på høj- og lavdosisbehandling (klasse IV) [18]. Meget lav dosering af ACTH (25 IE \times 2 ugentligt i 4-8 uger) gav kun få bivirkninger og tydede på en lige så god effekt (20 børn) (klasse IV) [19] som høj dosering.

I næsten alle RCT responderer gruppen med kryptogene IS bedst på ACTH, og der synes at være en bedre prognose for den andel af børnene, der behandles inden en måned efter de første IS [16, 18, 20].

I de forskellige RCT er der ud over forskelle i anvendt ACTH-dosis ved lav- og højdosis, også forskelle i doserings-

Table 1. Årsager til infantile spasmer med typiske eksempler.

<i>Prænatal</i>
Kromosomal abnormitet: Downs syndrom, Miller-Dieker og Aicardis syndrom
Neurokutant syndrom: tuberøs sklerose (7-25% af infantile spasmer (IS)), Sturge-Weber, Menke
Hjernemalformation: heterotopier, skizencefali, hemimegalencefali
Kongenit infektion: toksoplasmose, cytomegalovirus, herpes simplex
<i>Perinatal</i> (ca. 15%)
Hypoksisk-iskæmisk, blødning, infektion
<i>Postnatal</i>
Anoksi, hæmoragi, infektion, traumer
<i>Inborn errors of metabolism</i> (måske 10-15% af IS)
Anden genetisk årsag: mutation i natriumkanal A1 <i>subunit</i> ved familiær disposition til epilepsi [5]. X-bundet mental retardation/IS ved mutation i det såkaldte ARX-gen [6]
Lægemidler, sjældent: teofyllamin, H1-histaminantagonister
<i>Idiopatisk</i> : 5-10%

interval, og der er anvendt dels syntetisk dels naturlig ACTH-præparation.

Bivirkninger i forbindelse med ACTH-behandling er almindeligt forekommende og inkluderer hypertension, irritabilitet, infektion og i sjældne tilfælde død pga. sepsis. Dette illustreredes blandt 25 børn (ACTH 40 EI/døgn i fire uger): Her udgik syv børn pga. svære bivirkninger: tre pga. hypertension med systolisk blodtryk >160 mmHg, et pga. hypernatriæmi >160 mmol/l, et pga. melæna, et pga. forværrede generaliserede tonisk-kloniske anfald, og et barn døde, uden at der var specielle fund ved obduktion [21].

Peroral kortikosteroid

Højdosis ACTH (150 IE/m i to døgn) viste sig at have bedre effekt end peroral kortikosteroid (2 mg/kg pr. døgn) (klasse I) (29 børn) [10]. Lavdosis ACTH 20-30 mIE/døgn synes at have samme effekt som prednison (2 mg/kg pr. døgn) (klasse II) [11]. Prednisolon doseret med 40-60 mg/døgn i to uger viste sig at have effekt hos 70% af 30 børn (klasse I) [12]. I yderligere to RCT-studier og få åbne prospektive studier påvistes der effekt i 30-40% af tilfældene (typisk prednison 2 mg/kg pr. døgn i 4-7 uger) (klasse II, III og IV) [10, 11, 16, 17]. Resultaterne af et enkelt studie tydede på effekt hos 59% af 30 børn ved en prednisonosis på 3 mg/kg pr. døgn (klasse IV) [22]. En amerikansk ekspertkommite [9] vurderede, at en responsfrekvens på 30-40% ikke med sikkerhed kan antages at være bedre end naturforløbet.

Vigabatrin

Der foreligger fire RCT samt ukontrollerede, åbne serier om vigabatrins effekt (evidensklasse I og III). I det ene klasse I-studie blev 35% (syv børn) anfaldsfri på behandling med vigabatrin (150 mg/kg pr. døgn) inden for fem dage mod 10% af børnene i placebogruppen. Dog sås der recidiv hos 20% (fire børn); i den senere åbne del af studiet blev 42% anfaldsfri [8].

Der er baggrund for at anbefale medicinsk behandling.

Påbegyndelse af behandling kan vente et antal dage mhp. anfaldsregistrering og diagnostik.

Adrenokortikotrop hormon (ACTH) kan anbefales. ACTH kan have svære bivirkninger, og da højdosis ACTH ikke sikkert har bedre effekt, synes en dosis på 20-30 IE/kg pr. døgn i 2-8 uger at kunne anvendes.

Ved kryptogene infantile spasmer (IS) bør behandlingen formentlig indeholde en steroidkomponent.

Der er svagere evidens for effekt af perorale kortikosteroider end for ACTH.

Prednisolon kan anbefales, doseret 40-60 mg/døgn i to uger.

Vigabatrin 100-150 mg/kg pr. døgn kan anbefales under overvejelse af risiko for og kontrol af synsfeltdefekter.

Ved tuberøs sklerose anbefales vigabatrin.

Sulthiam har formentlig en plads i behandlingen af IS.

Prognosen er alvorlig, langt de fleste børn får senere neurologiske handicap eller epilepsi. Blandt mindretallet uden specifik årsag til IS er prognosen sikkert bedre; måske får op mod halvdelen af disse en normal udvikling.

I det andet klasse I-studie blev der fundet effekt hos 54% af 52 børn (100-150 mg/kg pr. døgn) [11]. I de to klasse III-RTC blev hhv. 48% og 36% (23 børn og 89 børn) anfaldsfri [15, 23]. Ophør af hypsarytmi svarede stort set til målparameteren: anfaldsfrihed. Højdosis vigabatrin (100-148 mg/kg pr. døgn) synes at være mere effektivt end lavdosis vigabatrin (18-36 mg/kg pr. døgn) (189 børn) (klasse III) [23]. Der er særlig god effekt ved tuberøs sklerose med responsrater på 90-100%; hydrokortison synes ved denne ætiologi at have ringere effekt end vigabatrin (flere klasse III- og IV-studier) [15, 24]. Ved sammenligning af vigabatrin (100-150 mg/kg pr. døgn) over for lavdosis ACTH (10 IE/døgn) blev der ikke fundet nogen forskel mht. anfaldsophør eller ophør af hypsarytmi (42 børn) (klasse III) [15].

Bivirkninger i form af irreversible synsfeltdefekter er beskrevet hos en betydelig andel af voksne langtidsbrugere, og risikoen er antagelig afhængig af kumulativ dosis. Samme synsfeltdefekter kan dog også ses hos epilepsipatienter, som ikke har brugt vigabatrin (klasse IV) [26]. Risikoen ved kortere tids brug i den tidlige barnealder er ikke velundersøgt. Dette skyldes, at små børn ikke kan samarbejde ved synsfeltundersøgelser, og at resultaterne af den alternative undersøgelse elektroretinografi (ERG), som foregår i narkose, er svære at tolke. Væsentlige, abnorme fund i ERG efter vigabatrin-behandling synes at være reversible [26, 27]. En kortere behandlingsperiode antages at være mindre risikofyldt, og hos 19 børn (klasse IV) afkortede man behandlingstiden for vigabatrin til 3-6 mdr., uden at der forekom recidiv [28].

Valproat

I et RCT med placebo og overkrydsning efter to måneder fandt man, at valproat reducerede et beregnet anfaldsindex; der var imidlertid ingen signifikant forskel i anden overkrydsningsperiode.

Studiet med 17 børn var ikke optimalt designet, da IS forinden var søgt behandlet med ACTH/kortison, halvdelen fik anden epilepsimedicin, og der var en stabiliseringsperiode på en måned før studiestart (klasse III) [29]. Valproat 40 mg/kg pr. døgn sammen med hydrokortison 15 mg/kg pr. døgn («Dulacs kur») fandtes at være en veltålt og mulig effektiv behandling af IS (94 børn) (klasse III) [30]. Valproat bør ikke gives ved leversygdom eller mistanke om metabolisk sygdom, herunder beta-oxidationsdefekt.

Nitrazepam

I 1986 blev nitrazepam (5-9 mg/døgn) sammenlignet med ACTH (40 IE/døgn) i et studie med målparameteren spasmerfrekvens. Spasmereduktionen var ikke signifikant forskellig. Der var hhv. 27 og 25 børn i studierne. Næsten alle børn i begge grupper havde bivirkninger; seks af de ACTH-behandlede børn udgik, mens ingen i nitrazepam-gruppen (27 børn) udgik pga. bivirkninger (klasse I) [21]. Børn med kryptogen eller postanoksisk årsag til IS kan måske behandles med nonsteroider (nitrazepam og vigabatrin) i forholdsvis kort tid (<6 mdr.) uden recidiv (klasse IV) [28].

Sulthiam

Et RCT med placebokontrol viste effekt af sulthiam (5-10 mg/kg pr. døgn) i løbet af seks døgn hos en tredjedel af 20 børn med IS. Tre børn med tuberøs sklerose responderede ikke på sulthiam. Til gengæld var der et godt respons blandt børnene med kryptogen IS. Der var bivirkninger hos 50% både i behandlingsgruppen og i placebogruppen med ens fordeling af bivirkningstyperne (hyppigst opkastning og rastløshed, få med tab af appetit, diare og mavesmerter) (klasse I) [31].

Pyridoxin

Hos spædbørn og småbørn i op til 1½-års-alderen med behandlingsrefraktære anfald, inkl. IS er årsagen i sjældne tilfælde pyridoxinmangel. Der vil i så fald være umiddelbar effekt af 100 mg pyridoxin givet intravenøst. Generel anbefaling af behandling med pyridoxin ved IS er ubegrundet. Der var ikke effekt af pyridoxin (150-300 mg/kg pr. døgn) givet i tre døgn som monoterapi ved debut af IS (klasse I) [31].

For epilepsimidlerne felbamat, topiramamat, lamotrigin, zonisamid, tiagabin og levetiracetam samt immunglobuliner, *thyrotropin-releasing hormone* og ketogendiat foreligger der mindre ukontrollerede serier af evidensklasse III og IV, som viser mulig effekt og, bortset fra felbamat- og ketogendiat, rimelig tolerabilitet [32]. I øvrigt kan kirurgisk resektion af fokal kortikal dysplasi, evt. hemisfærektomi være den optimale behandling ved intraktabel IS [1].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Prognose

Der spontane forløb af IS er ikke godt belyst, bl.a. fordi diagnostik af symptomatiske tilfælde var usikker i tiden før introduktion af steroidbehandling, og fordi en ubehandlet kontrolgruppe ikke er etisk acceptabel. I et studie fandt man, at 10% blev anfaldsfri ved placebobehandling over fem dage, men med recidiv (klasse I) [8]. I en nidages observationsperiode af 20 børn med IS forekom der ikke remission [31]. Der findes ikke RCT i evidensklasse I eller II, hvori man belyser spørgsmålet om, hvorvidt behandling af IS bedrer langtidsprognosen for kognitiv udvikling og senere undgåelse af epilepsi. Fra 1954 findes en retrospektiv kohorteundersøgelse af IS med 237 børn, af hvilke to tredjedele faldt ud, således at procentsatserne for remission (55%), fortsat IS ved fem år (11%), andre epilepsiformer (45%) og mentalt handicap (87%) er højest usikre (klasse IV) [33]. I et studie med mere end seks års opfølgning af 121 børn med kryptogen IS fandt man, at 50% af de ACTH-behandlede var i normal psykomotorisk udvikling, og 62% var anfaldsfri (klasse III) [16]. I et lille studie af alle islandske tilfælde af IS i en tiårsperiode (13 børn) fandt man, at 46% var kryptogene, og at alle disse var intellektuelt normalt udviklede ved opfølgning efter fire år (klasse IV) [3]. Blandt børn med kryptogen IS synes tidlig behandling med både høj- og lavdosis ACTH at være forbundet med et godt behandlingsresultat. Tab af færdigheder af mere end en måneds varighed og IS før tremånedersalderen synes at være korreleret med dårlig prognose [16, 20]. IS med typisk hypsarytmi (eeg) synes at have en bedre prognose. Et persisterende recidiv af kliniske anfald efter primær remission synes at være forbundet med meget svær behandlingsresistent epilepsi [34]. Hos godt 20% af børnene med IS udvikledes der siden Lennox-Gastauts syndrom [16]. Prognosen mht. kognitiv påvirkning vil i mange studier være påvirket af en høj andel af symptomatiske tilfælde, hvor årsagen vil bevirke en kognitiv påvirkning uanset IS.

Sammenfatning

Der er ikke stærk evidens for brug af specifikke medikamenter ved IS. Således har den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) ikke godkendt noget medikament specifikt til indikationen IS og heller ikke godkendt vigabatrin til nogen form for medicinsk behandling. Ekspertkomiteer er gennem årene kommet med forskellige bud på, hvordan IS bedst håndteres i klinisk praksis. Den seneste udmelding er fra American Academy of Neurology og Child Neurology Society 2004: »ACTH er formentlig et effektivt middel i behandlingen af IS på kort sigt; vigabatrin er muligvis effektivt. Der er ikke tilstrækkeligt bevis for, at et godt behandlingsrespons ændrer langtidsprognosen [9]«. I et Cochrane-review fra 2003 konkluderes det at: »Ingen behandling synes at være andre behandlinger overlegne ved IS. Dog synes vigabatrin at være velegnet ved tuberøs sklerose. Kun i få studier har man interesseret sig for psykomotorisk udvikling eller efterfølgende

epilepsi, og ingen studier har langtidsopfølgning. Nye studier med stort patientantal og længere opfølgning anbefales« [7]. I planlægning af nye studier må man tage hensyn til ætiologi [9, 16, 30, 31].

Korrespondance: Lars Kjærsgård Hansen, Pædiatrisk Afdeling H, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: lars.kjaersgaard@dadlnet.dk

Antaget: 29. august 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. I: Roger J, Bureau M, Dravet C et al, red. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eastleigh, UK: John Libbey, 2002:47-63.
- Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Oxfordshire, UK: Bladon Medical Publishing, 2002:57-63.
- Ludvigsson P, Olafsson E, Sigurdardottir S et al. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. *Epilepsia* 1994;35:802-5.
- Otharara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:398-407.
- Wallace RH, Hodgson BL, Grinton BE et al. Sodium channel A1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology* 2003;61:765-9.
- Strømme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE et al. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless related homeobox gene, ARX. *Brain Devel* 2002;24:266-8.
- Hancock E, Osborne J. Treatment of infantile spasms (Cochrane review). I: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Appleton RE, Peters ACB, Mumford JP et al. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999;40:1627-33.
- Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T et al. Practice parameter: Medical treatment of infantile spasms: Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;62:1668-81.
- Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A et al. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomised, blinded study. *Pediatrics* 1996;97:375-9.
- Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P et al. Double-blind study of ACTH versus prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983;103:641-4.
- 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;364:1773-8.
- Hrachovy RA, Frost JD, Glaze DG et al. High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr* 1994;124:803-5.
- Snead OC, Benton JW, Hosey LC et al. Treatment of infantile spasms with high dose ACTH: efficacy and plasma levels of ACTH and cortisol. *Neurology* 1989;39:1027-30.
- Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first line treatment for infantile spasms: a randomised prospective study. *Epilepsia* 1997;38:1270-4.
- Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24:135-58.
- Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P et al. A controlled study of ACTH therapy in infantile spasms. *Epilepsia* 1980;21:631-6.
- Riikonen R. Infantile spasms: therapy and outcome. *J Child Neurol* 2004;19:401-4.
- Kvorning VG, Knudsen FU. Lavdosis ACTH ved infantile spasmer. *Ugeskr Læger* 1996;36:5036-9.
- Kivity S, Lerman P, Ariel R et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone. *Epilepsia* 2004;45:255-62.
- Dreifuss F, Farwell J, Holmes G et al. Infantile spasms. *Arch Neurol* 1986;43:1107-10.
- Snead OC III, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. *Neurology* 1983;33:966-70.
- Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA et al. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001;57:1416-21.
- Chiron C, Dumas C, Jambaque I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Research* 1997;26:389-95.
- Jensen H, Sjø O, Uldall P et al. Vigabatrin and retinal changes. *Doc Ophthalmol* 2002;104:171-80.
- Malmgren K, Ben-Menachem E, Frisen L. Vigabatrin visual toxicity: Evolution and dose dependence. *Epilepsia* 2001;42:609-15.

27. Westall CA, Nobile R, Morong S et al. Changes in the electroretinogram resulting from discontinuation of vigabatrin in children. *Doc Ophthalmol* 2003; 107:299-309.
28. Capovilla G, Beccaria F, Montagnini A et al. Short-term nonhormonal and nonsteroid treatment in West syndrome. *Epilepsia* 2003;44:1085-8.
29. Dyken PR, DuRant RH, Batts Minden D et al. Short term effects of valproate infantile spasms. *Pediatric Neurology* 1985;1:34-7.
30. Schlumberger E, Dulac O. A simple, effective, and well-tolerated treatment regime for West syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:836-72.
31. Debus OM, Kurlmann G. Sulthiame in the primary therapy of West syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication. *Epilepsia* 2004;45:103-8.
32. Waternberg N, Goldberg-Stern H, Ben-Zeev B et al. Clinical experience with open-label topiramate use in infants younger than 2 years of age. *J Child Neurol* 2003;18:258-62.
33. Gibbs EL, Anderson EM, Gibbs FA. Dosis and prognosis of hypsarrhythmia infantile spasms. *Pediatrics* 1954;13:66-73.
34. Camfield P, Camfield C, Lortie A et al. Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. *Epilepsia* 2003;44:1592-5.

Sammenligning af profylaktisk ephedrin- og profylaktisk phenylephrininfusion ved spinal anæstesi til kejsersnit

Reservelæge Arash Afshari, overlæge Ann M. Møller & overlæge Niels Hangaard

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Center, Anæstesiologisk Afsnit 4013, Amtssygehuset i Herlev, Anæstesiologisk Afdeling, og Roskilde Amts Sygehus Roskilde, Anæstesiologisk Afdeling

Spinal anæstesi (SA) er den mest anvendte anæstesi-form ved kejsersnit [1]. Den er korreleret med hypotension hos 60-85% [2] af patienterne som følge af nedsat intravaskulær modstand og øget venøs kapacitans med ophobning af blod til under-ekstremiteterne og abdomen. SA til kejsersnit er korreleret med højere forekomst af føtal acidose end epidural og generel anæstesi. Den synes at være sekundær til maternal hypotension og/eller en bivirkning af farmaka anvendt til behandling af hypotension [3].

Hypotension defineres som fald i systolisk blodtryk (SBT) >20-30% eller SBT <90-100 mmHg [4]. Hypotension er ofte forbundet med kvalme og opkastning. Hvis den er dyb og længerevarende, udgør den en maternal risiko (bevidstløshed og pulmonal aspiration) og en risiko for barnet (hypoksi og acidose, og neurologiske følger) [4]. Den profylaktiske behandling sigter mod at mindske/hindre hypotension. Profylaktisk vasopressorbehandling i form af phenylephrin (PE)-infusion straks efter induktion af SA synes at være en effektiv behandling. Her vil vi redegøre for fordelene ved PE frem for det traditionelt anvendte præparat, ephedrin.

Baggrund

En række tiltag som præoperativ hydrering, venstresidig lejrning af patienten til uterus-displacering og profylaktisk

vasopressorterapi, især med ephedrin, tilrådes traditionelt i forsøg på at modvirke hypotension, fordi man antager, at ephedrin ikke påvirker barnet [5].

Placenta varetager fosterets O₂-CO₂-skifte og elimination af affaldsprodukter og syre. Ved uteroplacental insufficiens ses føtal respiratorisk acidose med fald i a.umbilicalis-pH (UApH) samt anaerob metabolisme, syreophobning og forværret acidose [1].

Føtal acidose defineres som UApH <7,20 [3]. UApH og v. umbilicalis-pH (UVpH) er sensitive om end indirekte markører for uteroplacental gennemstrømning, men er endnu ikke blevet sufficient valideret. Acidotiske forandringer i UA- og UVpH synes at være sensitive indikatorer for reduceret uteroplacental gennemstrømning [6].

Apgarscore består af fem fysiologiske parametre (hudfarve, hjertefrekvens, tonus, respiration og reaktion) og blev lanceret af den amerikanske anæstesiolog *Virginia Apgar* i 1952; den opfattes som en bedre markør for barnets kliniske *outcome* i form af bedre overlevelse og livskvalitet end UA og UVpH [3].

Ephedrin

Ephedrin - en indirekte virkende α - og β -agonist - er den mest undersøgte vasopressor til behandling af hypotension ved obstetrisk anæstesi (**Table 1**). Ephedrin øger slagvolumen, hjertefrekvens, systolisk og diastolisk blodtryk (BT) og doseres enten i refrakte doser intramuskulært (i.m.), intravenøst (i.v.) eller som i.v.-infusion og titreres til at opretholde det ønskede BT.

Det totale behov for ephedrin er uændret, hvad enten det gives som bolus eller som infusion [7]. Anvendelse af ephedrin ved obstetrisk anæstesi er baseret på en række dyrestudier. Det er imidlertid tvivlsomt, om resultatet af disse studier kan overføres til forhold vedrørende mennesker [1].