

Aus der Klinik für Neuropädiatrie
(Direktor: Prof. Dr. med. U. Stephani)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

KLINISCHE UND GENETISCHE ASPEKTE DER MYOKLONISCH- ATONISCHEN EPILEPSIE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

REBECCA KLEISS
aus Eckernförde
Kiel 2015

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Stephani
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Nicolas Lang
Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2017
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28.11.2016

Priv.-Doz. Dr. Hiltrud Muhle
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Epilepsie	1
1.2 Grundlagen der myoklonisch-atonischen Epilepsie (MAE)	3
1.3 Bedeutung der Genetik bei Epilepsien im Kindesalter	7
1.3.1 Überblick zur heutigen Forschung.....	8
1.3.2 <i>SLC2A1</i> -Gen	11
2. FRAGESTELLUNG	14
3. METHODEN	15
3.1 Patientenauswahl und Rekrutierung	15
3.2 Klinische Datenerhebung	15
3.3 Auswertung der klinischen Daten	18
3.4 Aufklärung und Beschaffung der DNA-Proben	20
3.5 Genetische Untersuchung: Sequenzierung des <i>SLC2A1</i> -Gens.....	21
4. ERGEBNISSE	22
4.1 Klinische Daten	22
4.1.1 Eigenanamnese	22
4.1.2 Familienanamnese.....	27
4.1.3 Epilepsieanamnese: Diagnostik	28
4.1.4 Epilepsieanamnese: Erstmanifestation	38
4.1.5 Epilepsieanamnese: Anfallstypen im Verlauf.....	41
4.1.6 Epilepsieanamnese: Diagnose und Therapie.....	46
4.1.7 Epilepsieanamnese: Anfallsfreiheit und Rezidiv	52
4.1.8 Verhalten	55
4.1.9 Entwicklung, Förderbedarf und Prognose	57
4.1.10 Statistische Auswertung anhand von Anfallsfreiheit und Prognose	66
4.2 Genetische Daten: <i>SLC2A1</i>	68
5. DISKUSSION	69
5.1 Klinische Daten	69
5.1.1 Eigenanamnese	69
5.1.2 Familienanamnese.....	71
5.1.3 Epilepsieanamnese: Diagnostik	72
5.1.4 Epilepsieanamnese: Erstmanifestation	76
5.1.5 Epilepsieanamnese: Anfallstypen im Verlauf.....	79
5.1.6 Epilepsieanamnese: Diagnose und Therapie.....	82
5.1.7 Epilepsieanamnese: Anfallsfreiheit und Rezidiv	87

5.1.8	Verhalten	90
5.1.9	Entwicklung, Förderbedarf und Prognose	91
5.2	Genetische Daten: <i>SLC2A1</i>	94
5.3	Kritische Beurteilung der Arbeit	94
6.	ZUSAMMENFASSUNG	97
7.	LITERATURVERZEICHNIS	99
8.	TABELLENVERZEICHNIS	111
9.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	113
10.	ANHANG	114
10.1	Anschreiben an die Eltern zur Information über die Studie	114
10.2	Rückantwort/Einverständniserklärung der Patienten	116
10.3	Anschreiben an die Eltern für den genetischen Teil der Studie.....	117
10.4	Anschreiben an den Hausarzt für die Blutentnahme.....	118
10.5	Genetischer Aufklärungsbogen	119
10.6	Befunde der zerebralen MRT	131
10.7	Prognose.....	132
10.8	Prozentuale Auswertung anhand von Anfallsfreiheit und Prognose.....	139
10.9	Statistische Auswertung anhand von Anfallsfreiheit und Prognose.....	145
10.10	Einteilung der Patienten nach der Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit.....	150
11.	DANKSAGUNG	166
12.	LEBENS LAUF	167

1. EINLEITUNG

1.1 Epilepsie

Ein epileptischer Anfall wird definiert als vorübergehendes Auftreten von Symptomen aufgrund abnormer synchroner neuronaler Aktivität im Gehirn. Die Epilepsie ist eine Bedingung des Gehirns, die durch eine Prädisposition für epileptische Anfälle und neurobiologische, kognitive, psychologische und soziale Folgen dieses Zustandes charakterisiert ist. Die Diagnose der Epilepsie setzt das Auftreten mindestens eines epileptischen Anfalls voraus (Fisher et al. 2005). Eine Epilepsie bezeichnet im Allgemeinen das chronisch rezidivierende unprovokierte Auftreten von Anfällen, wobei also keine unmittelbaren Auslöser bekannt sind.

Epidemiologie: Mit einer Prävalenz von circa 1% und einer Inzidenz von 3% gehören Epilepsien zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen des Menschen (Hauser et al. 1996). Neuere Studien berichten, dass weltweit mindestens 65 Millionen Menschen betroffen sind. Die mediane Lebenszeit-Prävalenz in gut entwickelten Ländern beträgt ungefähr 6 pro 1000 Einwohnern (Ngugi et al. 2010). Die mediane Inzidenz liegt aktuell bei 50 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr (Ngugi et al. 2011). Epilepsien treten bei Kindern häufiger auf als bei Erwachsenen. Werden alle anfallsartigen Ereignisse zusammengerechnet, erleiden ungefähr 4% aller Kinder im Laufe ihrer Kindheit mindestens einen epileptischen Anfall. Überwiegend entspricht dies Gelegenheitsanfällen. Epilepsien treten deutlich seltener auf (Doose 1998).

Ätiologie und Klassifikation: Die Ätiologie von Epilepsien wird grundsätzlich als multifaktoriell beschrieben. Dabei können sich exogene Faktoren, wie zum Beispiel eine Hirnschädigung, und endogene, genetische Faktoren, die für eine erhöhte Anfallsbereitschaft verantwortlich sind, ergänzen. Es sind immer beide Faktoren zu berücksichtigen und beim Vorliegen der einen Ursache ist die andere nicht primär auszuschließen (Doose 1998). In neueren Studien wird die Ätiologie schärfer getrennt. Eine allgemein gültige Klassifikation wird seit 1960 von der Klassifikations- und Terminologie-Kommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy = ILAE) festgelegt. Zwischen 2005 und 2009 wurde eine Revision älterer Fassungen von Klassifikationen (ILAE 1981; ILAE 1989; Engel und ILAE 2001; Engel 2006) vorgenommen. Sie unterscheidet zur Klassifikation von

epileptischen Anfällen weiterhin generalisierte und fokale Anfälle¹. Die von der ILAE zur Beschreibung der Ätiologie von Epilepsien verwendeten Definitionen „idiopathisch“², „symptomatisch“³ und „kryptogen“⁴ wurden modifiziert und zur besseren Abgrenzung der Ursachen durch die Begriffe „genetisch“⁵, „strukturell-metabolisch“⁶ und „unbekannt“⁷ ersetzt. Die ILAE unterscheidet bei den Epilepsieformen elektroklinische Syndrome, die durch klinische Merkmale mit dazu gehörenden EEG-Veränderungen sicher identifiziert werden können, nicht syndromale Epilepsien mit strukturell-metabolischen Ursachen und Epilepsien unbekannter Ursache. Eine weitere Unterteilung der Epilepsieformen in Klassen oder Gruppen (z.B. nach spezifischer Ursache, Manifestationsalter, Anfallstypen oder epileptische Enzephalopathien) ist möglich. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die aktuelle Klassifikation epileptischer Anfälle und eine Einteilung der Epilepsieformen mit jeweils einem Beispiel (Berg et al. 2010).

Tabelle 1 Klassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsieformen

Klassifikation von epileptischen Anfällen	Elektroklinische Syndrome und andere Epilepsien mit Beispiel
<p><i>Generalisierte Anfälle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tonisch-klonischer Anfall (in jeder Kombination) • Absence <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Typisch <input type="checkbox"/> Atypisch <input type="checkbox"/> Mit speziellen Merkmalen: Myoklonische Absence Lidmyoklonien mit Absence 	<p><i>Elektroklinische Syndrome nach Manifestationsalter (ohne Ätiologie)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neugeborenenzeit <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Benigne familiäre neonatale Epilepsie • Kleinkindalter <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> West-Syndrom • Kindheit <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Epilepsie mit myoklonisch-

¹ Generalisierte Anfälle treten in einem bilateral verteilten Netzwerk auf und breiten sich dort rasch aus. Fokale Anfälle erscheinen in einem auf eine Großhirnhemisphäre beschränktem Netzwerk und können dabei entweder eng umschrieben oder weiter ausgebreitet sein.

² Abgesehen von einer möglichen hereditären Disposition findet sich keine zu Grunde liegende Ursache. Idiopathische Epilepsien werden durch das Manifestationsalter, klinische und elektrografische Merkmale sowie eine vermutete genetische Ätiologie definiert.

³ Anfälle aufgrund einer Läsion des Gehirns oder Erkrankung des Organismus.

⁴ Vermutlich symptomatisch bedingte Anfälle.

⁵ Anfälle sind nach besten derzeitigem Wissen das direkte Ergebnis eines bekannten oder vermuteten genetischen Defektes, sie müssen hierbei das führende Symptom der Erkrankung sein.

⁶ Zusammenfassung verschiedener identifizierbarer Ursachen wie metabolische Erkrankungen, Schlaganfälle, Hirntraumen, Infektionen oder intrakranielle Tumoren, es handelt sich dabei um einen völlig anderen Zustand oder eine andere Krankheit. Die Epilepsie ist in diesen Fällen die direkte Folge dieser Erkrankung bzw. Störung des Organismus.

⁷ Die Art der zugrunde liegenden Ursache ist noch nicht aufgeklärt.

<ul style="list-style-type: none"> • Myoklonischer Anfall <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Myoklonisch <input type="checkbox"/> Myoklonisch-atonisch <input type="checkbox"/> Myoklonisch-tonisch • Klonischer Anfall • Tonischer Anfall • Atonischer Anfall 	<p style="text-align: center;">atonischen Anfällen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adoleszenz – Erwachsenenalter <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Juvenile myoklonische Epilepsie • Weniger spezifische Altersbeziehungen <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Reflexepilepsie
<p><i>Fokale Anfälle</i></p>	<p><i>Unverwechselbare Konstellationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippocampusklerose
<p><i>Unbekannt</i> Epileptische Spasmen</p>	<p><i>Epilepsien aufgrund von und eingeteilt nach strukturell-metabolischen Ursachen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tumor, Infektion
	<p><i>Epilepsien unbekannter Ursache</i></p>
	<p><i>Zustände mit epileptischen Anfällen, die traditionell nicht als eine Epilepsieform per se betrachtet werden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Fiebergebundene Anfälle

1.2 Grundlagen der myoklonisch-atonischen Epilepsie (MAE)

Prof. Dr. Hermann Doose⁸ beschrieb diese Form der Epilepsie zum ersten Mal im Jahre 1970 und klassifizierte sie als primär generalisierte idiopathische Epilepsie mit einer Vielzahl von verschiedenen Anfallstypen. Entsprechend wird die myoklonisch-atonische (früher auch astatisch) Epilepsie (MAE) auch als Doose-Syndrom bezeichnet (Doose et al. 1970).

Epidemiologie: Die MAE ist mit einer Häufigkeit von 1–2% aller Epilepsien des Kindesalters selten. Die Inzidenz ist weitgehend unbekannt, aktuell wird eine Zahl von 1 pro 10.000 Kindern diskutiert. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen (Doose 1992; Doose 1998; Kelley und Kossoff 2010).

⁸ Geboren 1927 in Lübeck. Studium der Medizin in Kiel und Freiburg. Assistenz in Physiologie und Pathologie. Ausbildung in Pädiatrie an der Universität Kiel. Von 1975 bis 1992 Direktor der Klinik für Neuropädiatrie in Kiel, sowie Gründer und ärztlicher Leiter des Norddeutschen Epilepsiezentrum in Raisdorf von 1972 bis 1992. Seit 1992 Leiter der Epilepsie-Forschungsstelle am Epilepsiezentrum. Wissenschaftliche Arbeiten zu neuropädiatrischen Themen und schwerpunktmäßig auf dem Gebiet der pädiatrischen Epileptologie.

Klassifikation: 1989 wurde die myoklonisch-atonische Epilepsie von der ILAE zu der Gruppe der symptomatischen oder kryptogenen, generalisierten Epilepsien (ILAE 1989) gezählt und im Verlauf den frühkindlichen idiopathisch generalisierten Epilepsien zugeordnet (Engel und ILAE 2001; Engel 2006). In der aktuellen Klassifikation der ILAE wird sie als „Epilepsie mit myoklonisch-atonischen (früher astatischen) Anfällen“ bezeichnet und in die Kategorie der elektroklinischen Syndrome der Kindheit eingeordnet (Berg et al. 2010).

Ätiologie/Pathogenese: Die Ätiologie der MAE ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass hirnorganische Schäden eine untergeordnete Rolle spielen und genetische Faktoren wesentlich für die Pathogenese sind. Die Familienanamnese der betroffenen Kinder ist oft positiv für genetische Epilepsieformen (Doose 1992; Kilaru und Bergqvist 2007). Genetische Veränderungen wurden bei Patienten mit MAE nachgewiesen, die in den Abschnitten 1.3.1 und 1.3.2 näher erläutert werden. Bisher wurde jedoch keine Mutation gefunden, die für sich genommen den Phänotyp der Erkrankung erklären könnte. Zusammenfassend wird die Ätiopathogenese der MAE als multifaktoriell und multigenetisch diskutiert, die Umweltfaktoren als Einflussfaktoren nicht ausschließt (Bergqvist 2012).

Klinik und Differentialdiagnose: Patienten mit MAE zeigen eine sehr vielfältige klinische Manifestation (Weber et al. 2002). Bisher wurden neben myoklonisch-atonischen, myoklonischen und atonischen Anfällen auch Absenzen, Stuten von epileptischen Anfällen, generalisiert tonisch-klonische, nächtliche tonische und selten fokale Anfälle beobachtet. Diese multiplen Anfallstypen können in diversen Kombinationen auftreten. Bei der Mehrzahl der Patienten manifestiert sich die Epilepsie mit febrilen oder afebrilen generalisiert tonisch-klonischen Anfällen zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr, die anderen Anfallstypen setzen dann wenig später ein. Typisch ist der „explosionsartige“ Beginn der MAE. Ein nonkonvulsiver epileptischer Status tritt in der Hälfte der Fälle auf, das Bewusstsein kann dabei vermindert sein (Doose 1998). Einige Kinder entwickeln während der Periode der aktiven Epilepsie eine epileptische Enzephalopathie (Neubauer et al. 2005; Stephani 2006).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen (Dravet-, Pseudo-Lennox-, und Lennox-Gastaut-Syndrom) werden folgendermaßen von der MAE abgegrenzt (Doose 1998; Stephani 2006):

Tabelle 2 Differentialdiagnosen der MAE⁹

	MAE	Dravet-Syndrom	Pseudo-Lennox-Syndrom	Lennox-Gastaut-Syndrom
Primäre Entwicklung	Normal	Normal	Normal	Retardiert
Prognose	Variabel	Reduziert	Anfallsfreiheit, Retardierung	Reduziert
Klinik	Multiple Anfälle	Multiple Anfälle, bes. tonisch-klonische Anfälle, z.T. halbseitig	Multiple Anfälle, keine tonischen Anfälle	Multiple Anfälle, nächtliche tonische Anfälle
Beginn	2.–5. Lebensjahr	1. Lebensjahr	2.–7. Lebensjahr	2.–7. Lebensjahr
EEG	Generalisierte spike-waves	Polyspike-waves	Sharp slow-waves	Slow spike-waves

Diagnostik: Die zerebrale Bildgebung bei Patienten mit MAE ist in der Mehrzahl der Fälle unauffällig (ILAE 1989; Trivisano et al. 2011). Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist initial häufig normal oder zeigt einen biparietalen Theta-Grundrhythmus. Im Verlauf der Epilepsie finden sich vor allem irreguläre, meistens durch langsame Wellen unterbrochene, generalisierte 2–3/s spike-waves oder polyspike-waves. Häufig tritt eine Fotosensibilität auf. Im epileptischen Status zeigt das EEG kontinuierliche langsame spike-waves und polymorphe hypersynchrone Aktivität. Eine Ähnlichkeit zur Hysarrhythmie ist möglich. Bei schweren Fällen der MAE findet sich häufig eine rhythmische Verlangsamung bei Fehlen eines okzipitalen Alpha-Rhythmus (Doose 1998). Selten werden auch fokale Veränderungen im EEG bei Patienten mit MAE beschrieben (Weber et al. 2002; Trivisano et al. 2011).

⁹ Schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters: Dravet-Syndrom. Atypische benigne Partialepilepsie: Pseudo-Lennox-Syndrom.

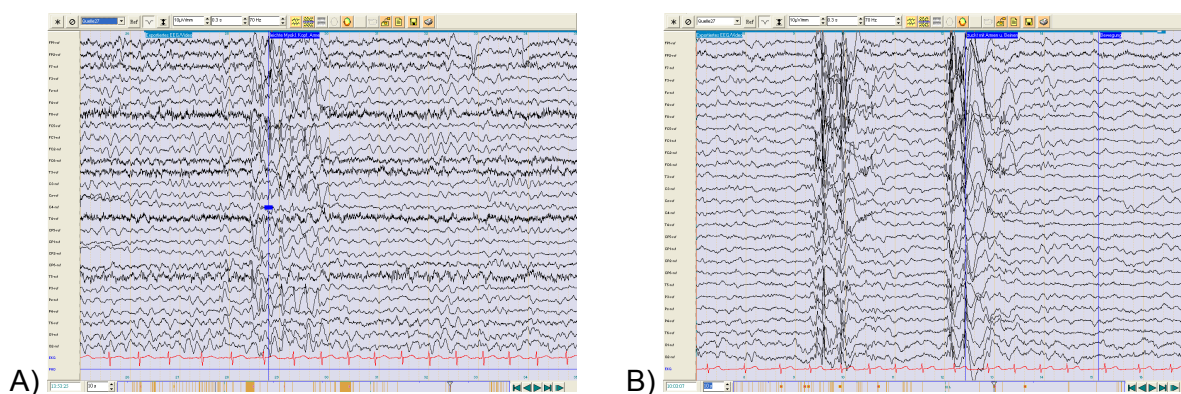


Abbildung 1 Irreguläre generalisierte spike-waves und polyspike-waves im Wach(A)- und Schlaf(B)-EEG bei einer Patientin mit MAE

Therapie: Die medikamentöse Therapie der MAE gestaltet sich oft schwierig und langwierig. Das Ansprechen auf verschiedene Antikonvulsiva ist bei jedem Patienten variabel. Bisher existieren keine randomisierten klinischen Studien über die Effizienz der antiepileptischen Medikamente bei der MAE (Kilaru und Bergqvist 2007), sodass bei der Wahl der Therapie keine objektiven Kriterien zur Verfügung stehen. Die besten Ansprechraten zeigen Valproat, Ethosuximid und Lamotrigin (Doose 1998; Doerge et al. 2013). Valproat wird in der Regel als Therapie der ersten Wahl eingesetzt. Weiterhin werden in verschiedenen Studien Levetiracetam, Topiramat, Zonisamid, Primidon und Brom als Therapieoptionen beschrieben. Prednisolon, ACTH und Felbamat wurden bei therapieschwierigen Verläufen eingesetzt (Oguni et al. 2002; Zupanc et al. 2010). Eine Provokation von Anfällen wurde bei Phenytoin und Carbamazepin beobachtet, die gelegentlich initial bei Patienten mit MAE mit der Verdachtsdiagnose einer fokalen Epilepsie verwendet werden (Doose 1998). Vigabatrin kann generalisierte Anfälle provozieren (Thomas et al. 2006). Eine weitere therapeutische Maßnahme, die in neuesten Studien gute Ergebnisse zeigt und in der Regel bei der MAE bisher als Reservetherapie eingesetzt wird, ist die ketogene Diät (Oguni et al. 2002; Neal et al. 2008).

Doose (1998) befürwortet eine Beendigung der antikonvulsiven Therapie frühestens 5 Jahre nach Anfallsfreiheit. Ausnahmen sind bei günstigen Verläufen mit sofortiger Anfallsfreiheit nach Therapiebeginn denkbar. Der EEG-Befund sollte in die Entscheidungsfindung einfließen.

Primäre Entwicklung: Betroffene Kinder durchlaufen bis zum Krankheitsbeginn in der Regel eine normale Entwicklung und zeigen weder neurologische Defizite noch Verletzungen bzw. sonstige Schädigungen des Gehirns (ILAE 1989; Doose 1992).

Anfallsfreiheit und Prognose: Hinsichtlich der Prognose der MAE sind verschiedene Verlaufsformen beschrieben. Einige Kinder erreichen unter Monotherapie oder einer Zweifachkombination schnell eine Remission, andere erhalten eine Vielzahl der verfügbaren Therapiemöglichkeiten, ohne jedoch komplett anfallsfrei zu werden. Diese Kinder werden als therapieresistent bezeichnet. Die Prognose der psychischen und physischen Entwicklung kann ebenfalls erheblich variieren. Das Spektrum reicht von einer normalen Entwicklung über motorische und leichte intellektuelle Defizite bis zur mentalen Retardierung.

Laut Doose (1998) variiert die Prognose, je nachdem in welchem Stadium sich die Epilepsie beherrschen lässt. Wird bleibende Anfallsfreiheit ohne Auftreten epileptischer Statten erreicht, bleibt die psychomentele Entwicklung meistens normal. Andererseits kann es bei Therapieresistenz typischerweise neben klassischen myoklonischen, atonischen und myoklonisch-atonischen Anfällen zu tonischen Anfällen und zur Entwicklung einer epileptischen Enzephalopathie kommen.

Als prognostisch ungünstige Faktoren werden der Krankheitsbeginn im ersten Lebensjahr, der Beginn der Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, das Auftreten von epileptischen Statten und nächtlichen tonischen Anfällen sowie das Fortbestehen einer rhythmischen Verlangsamung im EEG beschrieben. Eine gute Prognose sollen wiederum Kinder mit spätem Krankheitsbeginn und mit ausschließlich klassischen Anfällen ohne Stattenbildung sowie ausgeprägtem okzipitalen Alpha-Rhythmus im EEG haben (Doose 1998). Kilaru und Bergqvist (2007) veröffentlichten, dass die Zeit bis zur Anfallsfreiheit nicht mit der kognitiven Prognose korreliert. Diese Aussage wird von Trivisano et al. (2011) bestätigt, die weiterhin von fehlender Korrelation mit positiver Familienanamnese, tonischen Anfällen und epileptischer Enzephalopathie berichten. Eine marginale Korrelation wird hingegen zwischen einer Entwicklungsverzögerung und einem frühen Epilepsiebeginn und, wie bereits von Doose angenommen, dem Auftreten von nonkonvulsiven Statten gesehen.

1.3 Bedeutung der Genetik bei Epilepsien im Kindesalter

Die Bedeutung der genetischen Aspekte als primäre Ursache von Epilepsien wurde inzwischen in zahlreichen Studien erforscht, dennoch konnte bisher nur eine kleine Anzahl von definierten Genen einer bestimmten Epilepsie zugeordnet werden. Nur sehr wenige Epilepsieformen folgen einem monogenen Erbgang. Derzeit sind mehr als 20 Gene für Epilepsien bekannt, jedoch ist die genetische Ursache in der Mehrzahl der Fälle weiterhin

unbekannt (Mefford und Mulley 2010). Für die häufigen Epilepsieformen wird eine komplexe, polygene Vererbung angenommen, bei der multiple Gene und/oder Umweltfaktoren interagieren und für die Ausprägung des Phänotyps verantwortlich gemacht werden (Berkovic und Scheffer 1999; Gardiner 2005).

Die Identifizierung zugrunde liegender genetischer Veränderungen ermöglicht eine ätiologische Klärung, eine humangenetische Beratung betroffener Familien und in einigen Fällen spezifische Behandlungsmöglichkeiten, um somit die Prognose verbessern zu können (von Spiczak et al. 2011). Weiterhin könnte die Abklärung der Molekulargenetik ein zusätzliches Kriterium für die Klassifikation des Syndroms darstellen und somit eine schnellere Diagnosefindung zulassen (Mefford und Mulley 2010).

1.3.1 Überblick zur heutigen Forschung

Eine Übersicht über die aktuelle Literatur zum heutigen Stand der Forschung soll im Folgenden kurz dargestellt werden. Abschließend wird der in dieser Studie untersuchte Defekt des GLUT1-Transporters näher erläutert.

Gen-Mutationen bei Epilepsien im Allgemeinen: Bei den derzeit bekannten Mutationen, die ursächlich für eine Epilepsie sein könnten, dominieren Gene, die für spannungsabhängige oder Liganden gesteuerte Ionenkanäle kodieren. Nach einer Zusammenfassung von Reid et al. (2009) sind folgende Epilepsie-Syndrome assoziiert:

Tabelle 3 Beispiele für Gene von spannungsabhängigen und Liganden gesteuerten Ionenkanälen und assoziierte Epilepsiesyndrome

Gen ¹⁰	Epilepsie-Syndrom ¹¹
<i>SCNA1</i>	<i>Dravet-Syndrom, GEFS+</i> (Claes et al. 2001; Fujiwara et al. 2003; Harkin et al. 2007)
<i>SCN2A</i>	<i>Benigne familiäre neonatal-infantile Epilepsie</i> (Heron et al. 2002)
<i>SCN1B</i>	<i>GEFS+</i> (Wallace et al. 1998)

¹⁰ Spannungsabhängige Ionenkanäle: 1) Natriumkanal: *SCNA1*, *SCN2A*, *SCN1B*. 2) Kaliumkanal: *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNA1*. 3) Calciumkanal: *CACNA1H*. 4) Chloridkanal: *CLCN2*. Liganden gesteuerte Ionenkanäle: 1) Nikotinerge Acetylcholinrezeptoren: *CHRNA4*, *CHRN2*. 2) GABA-Rezeptoren: *GABRG2*, *GABRA1*, *GABRD*. Die genannten Gene kodieren jeweils für die verschiedenen Untereinheiten des Kanals.

¹¹ GEFS+: Generalisierte Epilepsie mit febrilen Anfällen plus. IGE: Idiopathisch generalisierte Epilepsie. CAE: Absence-Epilepsie des Kindesalters. JME: Juvenile myoklonische Epilepsie.

<i>KCNQ2/KCNQ3</i>	<i>Benigne familiäre Neugeborenenepilepsie</i> (Biervert et al. 1998; Singh et al. 2003)
<i>KCNA1</i>	<i>Partialepilepsie und epileptische Ataxie</i> (Browne et al. 1994; Eunson et al. 2000)
<i>CACNA1H</i>	<i>IGE (vor allem CAE)</i> (Chen et al. 2003; Heron et al. 2004)
<i>CLCN2</i>	<i>IGE</i> (Haug et al. 2003)
<i>CHRNA4</i>	<i>Autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie</i> (Steinlein et al. 1995)
<i>CHRNA2</i>	<i>Absence-Epilepsie (frühkindlich, CAE)</i> (Muhle et al. 2010)
<i>GABRG2</i>	<i>Febrile Anfälle, GEFS+, IGE (vor allem CAE)</i> (Wallace et al. 2001a; Kananura et al. 2002)
<i>GABRA1</i>	<i>IGE (vor allem JME, CAE)</i> (Cossette et al. 2002; Maljevic et al. 2006)
<i>GABRD</i>	<i>GEFS+, IGE (vor allem JME)</i> (Dibbens et al. 2004)

Weitere nicht an Ionenkanäle gekoppelte Gene werden mit verschiedenen Epilepsiesyndromen und epileptischen Enzephalopathien assoziiert. Das *PCDH19*¹²-Gen wird beispielsweise mit einer familiären Epilepsie und mentalen Retardierung ausschließlich bei Mädchen verknüpft (Dibbens et al. 2008). Eine Mutation im *ARX*¹³-Gen kann zu unterschiedlichen Phänotypen wie dem Ohtahara-Syndrom, dem West-Syndrom und einer Lissenzephalie führen (Kato et al. 2007).

In den letzten Jahren wurden rekurrente Copy Number Variationen (CNVs) und Mikrodeletionen aufgrund umfangreicher Forschungsarbeiten zunehmend als potentielle Co-Risikofaktoren bei der Entstehung verschiedener Epilepsiesyndrome und komplexer Hirnleistungsstörungen erkannt. Die 15q13.3¹⁴-Mikrodeletion wurde 2009 erstmals bei idiopathisch generalisierten Epilepsien beschrieben (Dibbens et al. 2009; Helbig et al. 2009). Der Phänotyp variiert von einer isolierten Epilepsie (Helbig et al. 2009) und neurologischen Funktionsstörungen (Sharp et al. 2008; Miller et al. 2009; Pagnamenta et al. 2009) bis hin zum „überlappenden Phänotyp“ (Muhle et al. 2011). Weitere Mikrodeletionen (15q11.2¹⁵, 16p13.11¹⁶) spielen bei der IGE eine Rolle (de Kovel et al. 2010), die, wie auch die 15q13.3-Deletion, bisher bei der Schizophrenie, geistiger Behinderung und Autismus entdeckt wurden

¹² Kodiert für das Protein Protocadherin 19 und vermittelt Calcium-abhängige Zell-Adhäsion in Neuronen.

¹³ Aristaless-related homeobox. Spielt eine Rolle als Transkriptionsfaktor in der Gehirnentwicklung. Eine Beteiligung an wichtigen Funktionen in GABA-Neuronen wird diskutiert.

¹⁴ Erhält mindestens 7 Gene, u.a. das *CHRNA7*-Gen. Kodiert für die Alpha-7 Untereinheit des nikotinergen Acetylcholinrezeptors und wird als Kandidatengen für den Phänotyp der Epilepsie aufgefasst.

¹⁵ Kandidatengen *CYFIP1*.

¹⁶ Kandidatengen *NDE1*.

(Ullmann et al. 2007; Stefansson et al. 2008; Need et al. 2009). Heinzen et al. (2010) sowie Mefford et al. (2010) erweiterten das klinische Spektrum seltener Mikrodeletionen. Insgesamt waren diverse Syndrome der generalisierten und fokalen Epilepsien repräsentiert.

Folgende Arbeiten liefern neben der oben genannten Publikation von Reid et al. (2009) einen aktuellen Überblick über die Genetik bei Epilepsien und epileptischen Enzephalopathien: Noh et al. (2012), Nicita et al. (2012) und Helbig und Lowenstein (2013).

Gen-Mutationen bei der MAE: Im Verlauf der letzten Jahre wurde die Verbindung der MAE zum genetischen Epilepsiesyndrom „generalisierte Epilepsie mit febrilen Anfällen plus (GEFS+)“ diskutiert. Dieses primär autosomal-dominant mit circa 60% Penetranz vererbte Syndrom des frühen Kindesalters schließt ein Spektrum verschiedener Phänotypen ein, darunter benigne Epilepsien mit klassischen Fieberkrämpfen (Auftreten der Anfälle zwischen dem 3. Lebensmonat und dem 6. Lebensjahr) und Fieberkrämpfen plus (Auftreten der Anfälle außerhalb des Zeitrahmens der klassischen Fieberkrämpfe und/oder afebrile generalisiert tonisch-klonische Anfälle) bis hin zu schwereren Syndromen mit Fieberkrämpfen plus kombiniert mit anderen Anfallstypen wie Absencen, myoklonischen und atonischen Anfällen. Das Dravet-Syndrom ist ein typischer Vertreter dieser heterogenen Gruppe (Scheffer und Berkovic 1997). Die MAE beginnt typischerweise mit febrilen oder afebrilen generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Außerdem wurden bei Patienten mit MAE aus Familien mit GEFS+ in einigen Fällen Gen-Mutationen nachgewiesen, die mit der GEFS+ assoziiert sind, sodass die MAE in das Spektrum dieses variablen Phänotyps eingegliedert wurde (Scheffer et al. 2001; Neubauer et al. 2005). Es handelt sich insbesondere um Defekte in den Genen für die spannungsabhängigen Natriumkanal-Untereinheiten *SCN1A*, *SCN2A* und *SCN1B* (Wallace et al. 1998; Sugawara et al. 2001; Wallace et al. 2001b) und die GABA-Rezeptor-Untereinheit *GABRG2* (Wallace et al. 2001a). Veränderungen dieser Gene wurden allerdings nicht bei sporadischen Fällen der MAE entdeckt. Außerdem sind Patienten mit MAE im Gegensatz zu Patienten mit Dravet-Syndrom nicht sensitiv für Fieber, sodass diese genetischen Defekte aktuell nicht als primäre Ursachen der MAE angesehen werden (Nabbout et al. 2003; Ebach et al. 2005).

Carvill et al. (2013) entdeckten in ihrer umfangreichen genetischen Studie unter anderem Patienten mit MAE mit de novo Mutationen im *CHD2*¹⁷- und *GABRG2*-Gen¹⁸. In einer weiteren Studie von Carvill et al. (2015) wurden 6/160 Patienten mit myoklonisch-atonischen

¹⁷ Chromodomain helicase DNA binding protein 2.

¹⁸ Gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, gamma 2.

Anfällen und epileptischer Enzephalopathie mit Mutationen im *SLC6A1*¹⁹-Gen identifiziert. Dieses Gen kodiert für einen GABA-Rezeptor im Gehirn (GAT-1), der für die Wiederaufnahme von GABA aus der Synapse zuständig ist. Bei einzelnen Patienten mit MAE wurden auch bereits seltene Mikrodeletionen erforscht. Mefford et al. (2010) identifizierten bei zwei ihrer MAE-Patienten eine 5p15.33-Duplikation und eine 7q36.1-Deletion. 5q15.33-Mutationen sind bisher vor allem bei Krebserkrankungen identifiziert worden. Größere Studien zu Mikrodeletionen bei MAE-Patienten fehlen bislang.

1.3.2 *SLC2A1*-Gen

Wichtig für die Pathogenese verschiedener idiopathischer Epilepsiesyndrome ist das *SLC2A1*²⁰-Gen, das für den Glukosetransporter (GLUT1) in der Zellmembran von Erythrozyten und Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke kodiert (Barros et al. 2007). GLUT1 wurde als erstes Glukosetransportprotein von Mueckler et al. (1985) kloniert und sequenziert. Das *SLC2A1*-Gen ist 35 kb lang, auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 lokalisiert und besteht aus 10 Exons. Es kodiert für ein aus 492 Aminosäuren bestehendes Transmembranprotein mit 12 Transmembrandomänen (Brockmann 2009). Findet sich in diesem Gen eine Mutation, ist die Funktion des Transporters eingeschränkt. Es kommt zur mangelhaften Aufnahme von Glukose über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn und somit zur Unterversorgung mit Energieträgern, da das Gehirn auf dieses Transportprotein als Energielieferant angewiesen ist.

Klinik der *SLC2A1*-Mutation: Defekte des *SLC2A1*-Gens führen zum GLUT1-Defizienz-Syndrom. Bei familiärem Auftreten handelt es sich um eine autosomal-dominante Erkrankung, die zuerst von De Vivo et al. (1991) beschrieben wurde. Selten tritt sie auch autosomal-rezessiv auf (Seidner et al. 1998). Das GLUT1-Defizienz-Syndrom kann sich im Säuglingsalter durch verschiedene neurologische Symptome manifestieren. Betroffene Patienten zeigen typischerweise einen Phänotyp mit milder bis schwerer Entwicklungsverzögerung, frühkindlicher therapieresistenter Epilepsie und epileptischer Enzephalopathie. Bei bis zu 50% der Kinder ist ein Mikrozephalus beschrieben. Komplexe Bewegungsstörungen wie muskuläre Hypotonie, Spastik, Ataxie und Dystonie sind charakteristisch (Klepper und Leidecker 2007). Inzwischen wurde das klinische Spektrum des Syndroms erweitert: Brockmann (2009) berichtete über einen kohlenhydrat responsiven

¹⁹ Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 1.

²⁰ Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1.

Phänotyp, Leen et al. (2010) beschrieben einen selten auftretenden nicht-klassischen Phänotyp mit mentaler Retardierung und Bewegungsstörungen, aber ohne Epilepsie. Suls et al. (2008) identifizierten Patienten mit einer paroxysmalen belastungsinduzierten Dyskinesie (PED) mit oder ohne Epilepsie. Ferner wurden *SLC2A1*-Mutationen bei Patienten ausschließlich mit Epilepsie ohne weitere Symptome oder als wesentliches Symptom der Erkrankung gefunden, die weiter unten erläutert werden.

Die Liquoranalyse bei klinischem Verdacht auf das GLUT1-Defizienz-Syndrom zeigt typischerweise eine geringe Glukosekonzentration im Liquor (Hypoglykorrhachie), während eine Normoglykämie besteht. Die Liquor-Serum-Glukose-Ratio beträgt in den meisten Fällen weniger als 0,4 (normal 0,65). Zusätzlich wird bei einigen Patienten ein verminderter Laktatwert im Liquor nachgewiesen, da Laktat als alternative Energiequelle des Gehirns genutzt werden kann (Klepper und Voit 2002).

Eine spezifische Therapie stellt die ketogene Diät dar. Ketonkörper gelangen unabhängig vom Glukosetransporter in das menschliche Gehirn und stellen somit eine wichtige alternative Energieressource bei mangelhafter Glukoseaufnahme durch den GLUT1 dar. Nach Therapiebeginn konnten bei Patienten mit Epilepsie die Anfälle reduziert werden (Klepper et al. 2005). Weiterhin kam es bei Patienten mit einem GLUT1-Defizienz-Syndrom nach der ketogenen Diät zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen (Ramm-Pettersen et al. 2014). Beim klassischen und nicht klassischen Phänotyp verringerte die Therapie die Bewegungsstörungen. Ein frühzeitiger Therapiebeginn sollte deshalb immer angestrebt werden (Brockmann 2009; Leen et al. 2010).

SLC2A1-Mutationen bei Epilepsien im Allgemeinen: Grundsätzlich zeigen Patienten mit einer GLUT1-Defizienz einen variablen Phänotyp mit verschiedene Anfallstypen. Charakteristisch sind in absteigender Häufigkeit generalisiert tonische und/oder klonische Anfälle, Absencen, Partialanfälle, Myoklonien und atonische Anfälle. Das EEG ist interiktal in den meisten Fällen normal und die Patienten sind nicht immer therapieresistent (Leary et al. 2003). Mutationen im *SLC2A1*-Gen wurden bisher bei Patienten mit IGE (insbesondere Absence-Epilepsie) und fokalen Epilepsien entdeckt (Suls et al. 2009; Mullen et al. 2010; Gaspard et al. 2011; Striano et al. 2012; Muhle et al. 2013; Wolking et al. 2014).

SLC2A1-Mutationen bei der MAE: Das *SLC2A1*-Gen spielt auch bei Patienten mit MAE eine Rolle. Bei 2 von 12 Patienten mit einer *SLC2A1*-Mutation wurde eine MAE diagnostiziert. Es handelte sich um Bruder und Schwester, die bei der Erstmanifestation der Epilepsie im vierten Lebensjahr Absencen, generalisiert tonisch-klonische Anfälle und atonische Anfälle zeigten. Die Kinder wurden mit Valproat und Lamotrigin anfallsfrei. Die Entwicklung war

primär unauffällig und nach Beginn der Anfälle zeigte sich eine milde Störung bis grenzwertige Intelligenz. Eine Ataxie, PED oder ein pathologischer Liquor-Befund wurden nicht beobachtet (Mullen et al. 2010). Weiterhin veröffentlichten Mullen et al. (2011), dass 4 von 84 Patienten mit MAE eine *SLC2A1*-Mutation hatten. Drei Patienten zeigten einen typischen Phänotyp der MAE und zwei entwickelten eine PED. In der Studie von Lebon et al. (2014) wurden bei 93 Patienten mit generalisierter Epilepsie zwei Mutationen im *SLC2A1*-Gen entdeckt: Einer der Patienten hatte eine MAE mit milder Wachstumsstörung des Kopfes, choreiformen Bewegungen und Entwicklungsstörungen.

2. FRAGESTELLUNG

Die MAE ist mit einer Häufigkeit von 1–2% aller Epilepsien des Kindesalters selten, weshalb viele Aspekte dieser Epilepsie bisher noch unklar sind oder nicht sicher beschrieben wurden. Hermann Doose beschrieb die MAE vor mehr als 40 Jahren und klassifizierte sie als idiopathisch generalisierte Epilepsie. Er erläuterte wichtige klinische Merkmale und die Bedeutung der genetischen Ätiologie der MAE. Seitdem haben mehrere Autoren das klinische und genetische Spektrum dieser sehr variablen Epilepsieform ständig erweitert. Bisher publizierte Arbeiten haben jedoch häufig nur kleine Gruppen von Patienten eingeschlossen. Neue Medikamente sind in Studien zu Therapieeffekten bislang nicht berücksichtigt worden. Die Bedeutung genetischer Ursachen für die Ätiopathogenese generalisierter Epilepsien wie der MAE ist heute unbestritten. Kausale genetische Veränderungen sind für die Mehrzahl der Patienten jedoch nicht bekannt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen klinische und genetische Aspekte der MAE in einer großen Patientenkohorte dargestellt werden. Zu diesem Zweck wurden in einem multizentrischen Ansatz Patienten mit MAE rekrutiert und anhand einer retrospektiven Analyse umfangreiche klinische Daten erhoben. Die Kohorte wurde ebenfalls für genetische Untersuchungen rekrutiert und auf Sequenzvarianten im *SLC2A1*-Gen als der am häufigsten bisher bekannten genetischen Veränderung bei Patienten mit MAE untersucht.

Ziel ist ein besseres Verständnis und eine genauere Klassifizierung der MAE. Es sollen bereits beschriebene klinische Aspekte überprüft oder gegebenenfalls erweitert werden sowie bestehende Diagnosekriterien ergänzt und spezifiziert werden. Das Ansprechen auf verschiedene Medikamente und die Prognose der Patienten soll erläutert werden. Die Untersuchung von GLUT1 soll bisherige Studien zur Ätiologie der MAE ergänzen. Mittels der genannten Parameter sollen verschiedene Subgruppen der Erkrankung identifiziert und definiert sowie prognostische Faktoren bestimmt werden.

In der Folge soll die Zusammenstellung einer gut charakterisierten Kohorte von Patienten mit MAE weitere Studien zur differenzierten Therapie sowie zur Ätiologie ermöglichen.

3. METHODEN

3.1 Patientenauswahl und Rekrutierung

Nach Beantragung der Studie bei der Ethikkommission wurde ein positives Votum ausgesprochen.

Laut Studienprotokoll lag die Zielvorgabe bei mindestens 50 Patienten mit MAE für die Zusammenstellung klinischer Daten und bei 25 Patienten für die genetische Untersuchung des *SLC2A1*-Gens. Um eine möglichst große Kohorte von Patienten einschließen zu können, wurde ein multizentrischer Ansatz gewählt. Deutschlandweit wurden Epilepsiezentren und Neuropädiatrische Abteilungen kontaktiert²¹. Eingeschlossen wurden alle aktuell oder in der Vergangenheit in den Kliniken betreute Patienten mit MAE, die zu Beginn der Studie jünger als 18 Jahre waren. Patienten mit dem klinischen Bild einer MAE, die Auffälligkeiten in der zerebralen MRT aufwiesen oder bei denen eine sonstige Ursache der Epilepsie bekannt war, wurden ausgeschlossen. Nach Zustimmung der Kliniken wurden Anschreiben mit Erläuterung der Studie und des geplanten Vorgehens entweder direkt an die Patienten bzw. deren Eltern oder zunächst an die betreuende Klinik zur Weiterleitung an die Familien versandt (Anhang 10.1). Die Eltern wurden darüber informiert, welche klinischen Daten aufgenommen werden sollten und auf den genetischen Teil der Studie hingewiesen. Als Anlage erhielten die Familien eine Einverständniserklärung mit der Bitte um Rücksendung nach Kiel (Anhang 10.2).

3.2 Klinische Datenerhebung

Eine Einverständniserklärung über die Einsicht in die Krankenakte lag von 52 Patienten bzw. deren Eltern vor. Folgende Daten wurden in den Kliniken nach Durchsicht der kompletten

²¹ Norddeutsches Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche Ralsdorf; Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin; Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie; Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie; Epilepsiezentrum Kehl-Kork, Klinik für Kinder und Jugendliche; Schön Klinik Vogtareuth, Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche; Helios Klinik Geesthacht, Fachklinik für Neurologie und Neurologisches Rehabilitationszentrum für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene; Imland Klinik Rendsburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin.

Krankengeschichte erfasst. Fehlende Angaben wurden, das Einverständnis der Eltern vorausgesetzt (29 Patienten), telefonisch direkt bei den Familien erfragt.

Allgemeine Daten des Patienten

- Betreuende Klinik / Epilepsiezentrum
- Name, Geburtsdatum, Adresse, Telefonnummer
- Einverständniserklärung für die drei Teilpunkte der Studie
- Datum des letzten erfassten Arztbriefes bei der Datenaufnahme
- Telefonat mit den Eltern zur Aufnahme fehlender klinischer Daten

Eigenanamnese

- Schwangerschaft: Perinatale Risikofaktoren (Alkohol und Nikotin), Medikamente, Erkrankungen, sonstige Auffälligkeiten
- Geburt: Zeitpunkt, spontan / Sectio, Komplikationen, sonstige Ereignisse
- Perinatalperiode: Perinatalparameter (APGAR, Nabelschnur-pH, Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang), Komplikationen
- Erkrankungen im Kindesalter: Angeborene Fehlbildungen, neurologische Auffälligkeiten, chronische Erkrankungen, ungewöhnliche / rezidivierende Infektionen
- Medikamente im Kindesalter (nicht Antikonvulsiva)
- Impfungen im Kindesalter

Familienanamnese

- Fieberkrämpfe mit Verwandtheitsgrad
- Epilepsie mit Verwandtheitsgrad
- Neurologische Erkrankungen mit Verwandtheitsgrad

Epilepsieanamnese: Diagnostik

- Neurologische Untersuchung zu Beginn der Epilepsie: Alter, Auffälligkeiten
- Zerebrale Bildgebung (MRT) zu Beginn / im Verlauf der Epilepsie: Alter, Pathologien
- Genetische Untersuchungen: Mutationen
- Stoffwechselscreening: Auffälligkeiten
- EEG: Epilepsietypische Potentiale und Hintergrundaktivität im Wach- und Schlaf-EEG vor Therapiebeginn, 3–6 Monate nach Therapiebeginn, nach Erreichen von Anfallsfreiheit und nach Therapieende, jeweils mit Alter; Fotosensibilität

Epilepsieanamnese: Erstmanifestation

- Anfallstyp
- Manifestationsalter
- Anfallsfrequenz

Epilepsieanamnese: Anfallstypen im Verlauf

- Auftreten der einzelnen Anfallstypen mit Manifestationsalter

Epilepsieanamnese: Diagnose und Therapie

- Diagnosestellung der MAE: Alter, primär / sekundär mit initialen Diagnosen
- Therapiebeginn: Alter, Medikament
- Therapieende: Alter, Therapiedauer
- Medikamentenwirkungen ohne Berücksichtigung von Kombinationstherapien: Provokation / keine Änderung / Reduktion der Anfälle / Anfallsfreiheit
- Anzahl der verabreichten Medikamente

Epilepsieanamnese: Anfallsfreiheit und Rezidiv

- Anfallsfreiheit: ja / nein, Anzahl der verabreichten Medikamente, Alter, ggf. bisherige Therapiedauer, persistierende Anfallstypen, maximale Dauer der Anfallsfreiheit
- Rezidiv: ja / nein, ggf. Alter, Anfallstypen, Umstände beim Auftreten

Verhalten

- Vor Beginn der Epilepsie, während der aktiven Phase der Epilepsie, nach Erreichen von Anfallsfreiheit und nach Therapieende; Charakter der Verhaltensauffälligkeiten

Entwicklung, Förderbedarf und Prognose

- Migrationshintergrund: ja / nein
- Motorische Entwicklung und Sprachentwicklung; Entwicklung vor Beginn der Epilepsie, während der aktiven Phase der Epilepsie, nach Erreichen von Anfallsfreiheit und nach Therapieende; Charakter der Entwicklungsauffälligkeiten
- Therapie- und Förderbedarf: Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, sonstige Therapiemaßnahmen
- Kindergarten, Schule und Werdegang
- Prognose: Psychologische Testung mit Alter

3.3 Auswertung der klinischen Daten

Definition der Zielgrößen

Ein Patient wurde im Rahmen dieser Studie als anfallsfrei bezeichnet, wenn er seit mindestens 6 Monaten keinen Anfall erlitt. Die „**Zeit bis zur Anfallsfreiheit**“ beschreibt die Spanne von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit.

Die „**Prognose**“ wurde beurteilt durch eine Zusammenfassung der Daten zu Entwicklung und Verhalten. Bei noch nicht dauerhaft anfallsfreien Kindern wurden diese Parameter während der anfallsfreien Zeit eingeschätzt. Bei anfallsfreien Kindern waren die Entwicklung und das Verhalten nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende entscheidend. Des Weiteren wurden Angaben über Förderungsmaßnahmen, zusätzliche Therapien und die Kindergarten bzw. Schulform berücksichtigt. Die Daten wurden aus Arztbriefen, dem Elterngespräch und den Hauptdiagnosen der psychologischen Testung erhoben. Bei Patienten ohne Testung entschieden die Schulform und die Förderungsmaßnahmen über die Einordnung in eine Kategorie. Die Patienten wurden in drei Kategorien eingeteilt: **ungünstig, mittel und gut**. Hierbei wurden die Patienten der Kategorie mit *ungünstiger* Prognose zugeteilt, wenn sie entweder eine geistige Retardierung, eine globale Entwicklungsverzögerung oder schwere Verhaltensauffälligkeiten in den oben genannten Möglichkeiten der Datenerhebung aufwiesen. Die *mittlere* Prognose wurde definiert als globale Entwicklungsverzögerung mit leichter kognitiver Störung ohne Intelligenzminderung oder eine alleinige Sprachentwicklungsverzögerung bzw. Einschränkungen einzelner Fertigkeiten wie beispielsweise der Motorik bei stabilen kognitiven Leistungen. Außerdem wurden Patienten mit altersgemäßer Entwicklung im unteren Durchschnitt und mit leichten Verhaltensauffälligkeiten, die in der Schule oder im Kindergarten zusätzlich Integrationskind waren, in diese Kategorie eingeteilt. Patienten mit *guter* Prognose zeigten eine normale oder wenig beeinträchtigte kognitive Entwicklung.

a) Prozentuale Auswertung der klinischen Daten anhand von „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

Die prozentuale Auswertung soll einen groben Überblick über den Einfluss der verschiedenen klinischen Parameter auf das Erreichen von Anfallsfreiheit und auf die Prognose ermöglichen. Sie berücksichtigt mehr der unter 3.2 aufgelisteten Einflussgrößen als die nach den wichtigsten Aspekten komprimierte statistische Auswertung. Im Ergebnisteil erfolgt eine Zusammenfassung der prozentualen Berechnung, die dazugehörigen Tabellen finden sich im Anhang 10.8.

b) Statistische Auswertung der klinischen Daten anhand der Zielgrößen „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

In der statistischen Auswertung wurden folgende Einflussgrößen berücksichtigt:

- Eigenanamnese: Auffälligkeiten während der Schwangerschaft; Komplikationen während der Geburt; Auffälligkeiten in der Perinatalperiode; angeborene Fehlbildungen; Medikamente im Kindesalter (nicht Antikonvulsiva)
- Familienanamnese: Epilepsie / Fieberkrämpfe bei Verwandten 1. Grades
- Diagnostik: Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung bei Erstmanifestation; Auffälligkeiten in der zerebralen MRT; EEG: Verlangsamter Grundrhythmus zu Beginn der Epilepsie und nach Therapiebeginn, generalisierte hypersynchrone Aktivität zu Beginn der Epilepsie und nach Therapiebeginn, fokale hypersynchrone Aktivität zu Beginn der Epilepsie und nach Therapiebeginn; Fotosensibilität
- Erstmanifestation: Anfallstypen: Generalisiert tonisch-klonische Anfälle, myoklonisch-atonische Anfälle, fokale Anfälle; Alter; Anfallsfrequenz
- Anfallstypen im Verlauf der Epilepsie: Tonische Anfälle; komplex-fokale Anfälle; epileptische Staten; Fieberkrämpfe
- Diagnose und Therapie: Primäre MAE-Diagnose; Alter bei MAE-Diagnose; Zeit Erstmanifestation bis Diagnosestellung; Zeit Erstmanifestation bis Therapiebeginn; Therapiebeginn mit Standard-Medikament
- Anfallsfreiheit und Rezidiv: Anfallsfreiheit; Zeit Therapiebeginn bis Anfallsfreiheit; Auftreten von Rezidiven
- Verhalten: Primär auffälliges Verhalten
- Entwicklung, Förderbedarf und Prognose: Migrationshintergrund; primär retardierte Entwicklung

Die Einflussgrößen „Zeit Erstmanifestation bis Diagnosestellung“, „Zeit Erstmanifestation bis Therapiebeginn“ und „Zeit Therapiebeginn bis Anfallsfreiheit“ wurden aufgrund der inhaltlich bedingt erhöhten Abhängigkeit mit der Zielgröße „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ nur bei der Auswertung der Zielgröße „Prognose“ berücksichtigt.

Folgende statistische Verfahren wurden angewandt:

Die univariate Analyse der „**Zeit bis zur Anfallsfreiheit**“ wurde mit Hilfe des Log-Rang-Tests als Überlebenszeitanalyse durchgeführt, indem die anfallsfreien und nicht-anfallsfreien

Patienten nach der Spanne von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit für die verschiedenen Einflussgrößen in Kaplan-Meier-Kurven verglichen wurden. Für die multivariate Analyse der signifikanten Parameter in der Überlebenszeitanalyse wurde die Cox-Regression eingesetzt, die den gleichzeitigen Einfluss von mehreren Variablen auf die Überlebenszeit untersucht.

Für die univariate Analyse der „**Prognose**“ wurde der Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen der Variablen mit nominalem oder ordinalem Skalenniveau eingesetzt. Der Cochran-Armitage-Test auf linearen Trend bei relativen Häufigkeiten prüft die verschiedenen nominalen Einflussgrößen und die ordinal skalierte „Prognose“ mit drei Ausprägungen mit Hilfe der Chi-Quadrat-Statistik auf Unabhängigkeit. In einem zweiten Schritt wurden die signifikanten Parameter aus dem Cochran-Armitage-Test uni- und multivariat in der ordinalen Regression auf Zusammenhangs- bzw. Abhängigkeitsstrukturen zwischen den Variablen untersucht.

Bei der multivariaten Analyse wurde die jeweils andere Zielgröße ausgeschlossen und ausschließlich die Einflussgrößen zur Berechnung herangezogen.

Ziel der statistischen Auswertung war es, Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf der Epilepsie zu detektieren. Für Ergebnisse mit einem p-Wert < 0.05 wurde eine **statistische Signifikanz** angenommen.

Im Ergebnisteil werden bei der Auswertung bezüglich „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“ die p-Werte der verschiedenen Einflussgrößen und bei signifikanten Werten auch die Odds Ratio und das Konfidenzintervall genannt. Statistisch signifikante Aspekte der „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ und Zusammenfassungen der „Prognose“ werden anhand von Grafiken in den einzelnen Abschnitten veranschaulicht. Eine Auflistung aller signifikanten Parameter erfolgt unter 4.1.10. Eine tabellarische Übersicht der gesamten statistischen Auswertung ist im Anhang 10.9 dargestellt.

3.4 Aufklärung und Beschaffung der DNA-Proben

Nach Erhalt der Zustimmung von 25 Patienten bzw. deren Eltern wurden diese telefonisch bezüglich des genetischen Teils der Studie über folgende Punkte aufgeklärt:

- Vorstellung der Arbeitsgruppe und des Projektes

- Erklärung der genetischen Grundlagen von Epilepsien im Kindesalter im Allgemeinen
- Ablauf der Studie, Erhebung der klinischen Daten in der jeweiligen Klinik
- Aufklärung über die genetische Untersuchung in dieser Studie:
 - Anonymisierung / Pseudonymisierung
 - Umgang mit Proben
 - Kollaborationen
 - Mögliche Ergebnisse, Bedeutung und Umgang mit diesen Ergebnissen
- Angebot der Kontaktierung bei weiteren Fragen

Daraufhin wurden den Familien folgende Unterlagen zugesandt:

- Anschreiben an die Eltern für den genetischen Teil der Studie (Anhang 10.3)
- Anschreiben zur Vorlage beim Hausarzt und zwei beschriftete EDTA-Röhrchen mit der Bitte um Blutentnahme (Anhang 10.4)
- Aufklärungsbogen für genetische Studien für die Eltern der Patienten und Einverständniserklärung zur Unterschrift (Anhang 10.5)
- Frankierter Rückumschlag zur Rücksendung der Blutproben nach Kiel

Ausnahme hiervon waren Patienten, die aktuell in Raisdorf oder Kiel betreut wurden. In diesen Fällen konnte die Blutentnahme während eines ambulanten oder stationären Aufenthalts direkt vor Ort erfolgen. Es wurden im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme maximal 20 ml Blut zusätzlich entnommen.

3.5 Genetische Untersuchung: Sequenzierung des *SLC2A1*-Gens

Die DNA wurde durch Standardmethoden aus den Blutproben von 25 Patienten extrahiert. Durch direkte Sequenzierung wurden alle Exons sowie Exon-Intron-Übergänge des *SLC2A1*-Gens analysiert (Suls et al. 2008; Suls et al. 2009).

4. ERGEBNISSE

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt nach folgendem Schema:

1. Erläuterung der Daten und ggf. Veranschaulichung in Tabellen bzw. Grafiken
2. Auswertung der Daten anhand von „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

4.1 Klinische Daten

Die Kohorte der Patienten mit MAE bestand aus 40 Jungen und 12 Mädchen. Der mediane Beobachtungszeitraum von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur letzten Datenaufnahme betrug 3,9 Jahre (Spannweite 2,8 Monate bis 15,3 Jahre).

4.1.1 Eigenanamnese

Schwangerschaft: Daten über Erkrankungen während der Schwangerschaft konnten von 52 Patienten und Informationen über perinatale Risikofaktoren (Alkohol, Nikotin) oder eine Medikamenteneinnahme von jeweils 51/52 Patienten erhoben werden. 15/52 Mütter waren von einer Erkrankung betroffen. Alkoholkonsum wurde von keiner der Mütter berichtet. 2/51 Mütter gaben an, während der Schwangerschaft geraucht zu haben. Von 6 Müttern wurden Medikamente eingenommen. Zusammengefasst gab es Auffälligkeiten bei 16 Patienten.

Tabelle 4 Auffälligkeiten während der Schwangerschaft bei 16/52 Patienten mit MAE

Auffälligkeiten während der Schwangerschaft	n=16
Vorzeitige Wehen / Tokolyse (n=2)	4
Oligohydramnion	3
Gestationsdiabetes / Therapie mit Insulin	2
Arterielle Hypertonie / medikamentöse Therapie	1
Streptokokken-Infektion / Therapie mit Antibiotika	1
Zwillingsschwangerschaft (ein Zwilling intrauterin verstorben), Nikotin	1
Blutungen in einer frühen Phase der Schwangerschaft	1
HELLP-Symptomatik	1
Hyperemesis gravidarum	1
Nikotinabusus	1

Geburt: Informationen über den Geburtszeitpunkt waren von 49/52 Patienten und über den Geburtsvorgang von 52 Patienten verfügbar. Der mediane Zeitpunkt betrug 39 vollendete Schwangerschaftswochen (Spannweite 28–42 SSW). 5/49 Mütter hatten eine Frühgeburt (<37 SSW). Neun Kinder wurden nach der 40. SSW geboren. 31/52 Mütter hatten eine spontane Geburt, bei 7 Frauen wurde die Geburt eingeleitet und 14 Mütter hatten eine Sectio: Aufgrund von Komplikationen (n=8, Tabelle 5), ohne vorherige Komplikationen bei Beckenendlage (n=4), Sectio nach Steißbeinbruch bei der letzten Geburt, keine Angabe (je n=1). Komplikationen während der Geburt wurden insgesamt bei 20 Patienten festgestellt.

Tabelle 5 Komplikationen während der Geburt bei 20/52 Patienten mit MAE

Komplikationen während der Geburt	n=20
Geburtseinleitung: Blutungen, Todgeburt in letzter Schwangerschaft wegen Plazentainsuffizienz (je n=1), Oligohydramnion (n=2), keine Angaben (n=3)	7
Vorzeitiger Blasensprung	4
Geburtsstillstand (Sectio)	4
Drohendes Amnioninfektionssyndrom (Sectio)	1
Makrosomie des Kindes (Sectio)	1
Fieber der Mutter / Bradykardie des Kindes (Sectio)	1
HELLP-Symptomatik / arterieller Hypertonus (Sectio)	1
Plazentainsuffizienz	1

Perinatalperiode:

Tabelle 6 Perinatalparameter: APGAR-Werte bei 52 Patienten mit MAE

	1. Minute	5. Minute	10. Minute
	43/52 Patienten	41/52 Patienten	23/52 Patienten
APGAR > 7 Punkte	n=41	n=41	n=23
APGAR < 7 Punkte	n=2	n=0	n=0
APGAR MINIMUM	5	7	7
APGAR MEDIAN	9	10	10

Tabelle 7 Perinatalparameter: Nabelschnur-pH und Geburtsmaße bei 52 Patienten mit MAE

	Nabelschnur-pH	Geburtsgewicht (g)	Geburtslänge (cm)	Kopfumfang (cm)
	40/52 Patienten	52/52 Patienten	52/52 Patienten	38/52 Patienten
Median	7,28	3325	51	35
Minimum	7,18	1400	41	30
Maximum	7,42	5250	57	39

Auffälligkeiten bei den Perinatalparametern: APGAR-Wert (n=1), Nabelschnur-pH (n=2), Geburtsmaße (n=11): Definitionen in Tabelle 8.

Komplikationen in der Perinatalperiode: Angaben über Ereignisse in der Perinatalperiode waren von 52 Patienten verfügbar. Bei 13/52 Patienten wurden Komplikationen erfasst. Fünf Patienten waren Frühgeborene, wobei es nur bei 2/5 Patienten zu Komplikationen kam. Zusammengefasst gab es bei 22 Patienten Auffälligkeiten während der Perinatalperiode.

Tabelle 8 Auffälligkeiten in der Perinatalperiode bei 22/52 Patienten mit MAE

Auffälligkeiten bei den Perinatalparametern	n=19²²
APGAR nach 1, 5 und 10 Minuten < 8	1
Nabelschnur-pH < 7,20 / > 7,40	1 / 1
Geburtsgewicht < 2500g / > 5000g	7 / 1
Geburtslänge < 45cm / > 55cm	2 / 4
Kopfumfang < 33cm	2
Komplikationen in der Perinatalperiode	n=13
Neugeborenen-Ikterus (mit oder ohne Fototherapie)	7
Frühgeburt mit jeweils 3 Wochen stationärer Aufnahme	2
Unruhe (Verdacht auf „KISS-Syndrom“)	1
Resp. Anpassungsstörungen, leichter Ikterus und Fototherapie	1
Ösophagus-Atresie, Fistelbildung mit Rezidiv	1
Dystrophie, SGA	1

²² Mehrfachnennungen der Patienten in der Kategorie Perinatalparameter und zwischen den Kategorien.

Erkrankungen im Kindesalter: Informationen über Erkrankungen im Kindesalter konnten von 52 Patienten erhoben werden. 29/52 Patienten waren diesbezüglich auffällig. Hierbei wurden die Erkrankungen, wie in Tabelle 9 dargestellt, in vier Kategorien eingeteilt. 18/29 Patienten zeigten Auffälligkeiten in einer Kategorie und 11/29 Patienten in zwei Kategorien.

Tabelle 9 Erkrankungen im Kindesalter bei 29/52 Patienten mit MAE

Angeborene Fehlbildungen	n=11²³
Pendelhoden, Leistenhoden, Hodenhochstand	3
Persistierend offenes Foramen ovale	2
Ösophagus-Atresie und Vorhofseptumdefekt	1
Strabismus	1
Syndaktylie	1
Pierre-Robin-Sequenz	1
Pylorushypertrophie	1
Dermoidzyste am Hals	1
Neurologische Auffälligkeiten	n=6
Makrozephalie	2
Schädelasymmetrie mit Störungen der Spontanmotorik	1
Dyslallie und Störungen der Feinmotorik	1
Spastik eines Fußes	1
Fallhand bzw. Fehlstellung einer Hand	1
Chronische Erkrankungen	n=13
Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis	10
Diabetes mellitus Typ 1	1
Arterielle Hypotonie	1
Restriktive Ventilationsstörung	1
Ungewöhnliche oder rezidivierende Infektionen	n=11
Rezidivierende Bronchitiden / pulmonale Obstruktion	4
Rezidivierende Otitiden	3
Rezidivierende subglottische Laryngitis (Pseudo-Krupp)	1
Obstruktive RSV-Bronchitis mit respiratorischer Insuffizienz	1
Invasive Infektionen ohne nähere Angaben	1
Abszess im Bereich der Schulter	1

²³ Mehrfachnennungen der Patienten zwischen den einzelnen Kategorien.

Medikamente im Kindesalter: Angaben über eine längere Einnahme nicht antikonvulsiver Medikamente im Kindesalter konnten von 52 Patienten erhoben werden. 5/52 Patienten nahmen Medikamente ein. Hierbei handelte es sich vor allem um Präparate für rezidivierende pulmonale Obstruktionen bzw. Bronchitiden oder Allergien: Cortison, Cromoglicinsäure, β -Mimetika und Antihistaminika.

Impfungen im Kindesalter: Angaben über den Impfstatus waren von 46/52 Patienten verfügbar. Bei diesen Patienten waren alle Impfungen laut der STIKO vollständig.

Eigenanamnese: Auswertung bezüglich „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

Auffälligkeiten während der **Schwangerschaft** traten bei 16 Patienten auf. Hiervon wurden 69% anfallsfrei, 50% hatten eine *ungünstige* und 50% eine *mittlere* „Prognose“. In den univariaten Analysen ergaben sich statistisch signifikante p-Werte von 0.009 bzw. 0.014 (multivariat: p-Wert 0.117, OR 3.2, Konfidenzintervall 0.78–14.9). Patienten mit auffälliger Schwangerschaft hatten demnach bei einzelner Betrachtung der Faktoren eine ungünstigere Prognose. Hinsichtlich der „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert 0.639) ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

- **Komplikationen während der Geburt:** 20 Patienten, 80% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 35%, *mittel* 40%, *gut* 25%
- **Auffälligkeiten in der Perinatalperiode:** 22 Patienten, 72,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 27,5%, *mittel* 54,5%, *gut* 18%
- **Angeborene Fehlbildungen:** 11 Patienten, 82% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 45,5%, *mittel* 27,5%, *gut* 18%
- **Medikamente im Kindesalter** (nicht Antikonvulsiva): 5 Patienten, 60% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 20%, *mittel* bzw. *gut* je 40%

Außer bei den Auffälligkeiten in der Schwangerschaft zeigten sich in den einzelnen Gruppen der Eigenanamnese keine relevanten Unterschiede. Die Statistik ergab für die Parameter „Prognose“ (p-Werte: Geburt 0.988, Perinatalperiode 0.953, angeborene Fehlbildungen 0.341, Medikamente im Kindesalter 0.348) und „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Werte: Geburt 0.676, Perinatalperiode 0.494, angeborene Fehlbildungen 0.533, Medikamente im Kindesalter 0.636) keinen signifikanten Zusammenhang. Eine graphische Darstellung der Prognose in Bezug auf die Parameter der Eigenanamnese findet sich unter 4.1.2.

4.1.2 Familienanamnese

Fieberkrämpfe: Angaben über die Familienanamnese waren von allen Patienten verfügbar. Bei 12/52 Patienten gab es Fieberkrämpfe in der Familie (23%). Bei sieben Patienten waren Verwandte 1. Grades betroffen (13,5%): Mutter (n=3), Vater, Schwester, Bruder, beide Eltern (je n=1). Bei Verwandten 2. Grades traten Fieberkrämpfe bei fünf Patienten auf (9,5%).

Epilepsie: Bei 20/52 Patienten trat eine Epilepsie in der Familie auf (38,5%). Bei vier Patienten handelte es sich dabei um Verwandte 1. Grades (7,7%): Vater (n=2) mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen bzw. „kleinen und großen Anfällen“, Bruder (n=1) mit Gelegenheitsanfällen, Mutter (n=1) mit generalisierter Epilepsie. Bei 16 Patienten hatten ausschließlich Verwandte 2. Grades eine Epilepsie (30,8%).

Epilepsie und Fieberkrämpfe bei Verwandten 1 Grades: Zusammengefasst hatten von 4 bzw. 7/52 Patienten Verwandte 1. Grades eine Epilepsie (7,7%) bzw. Fieberkrämpfe (13,5%). Bei drei Verwandten wurden eine Epilepsie und Fieberkrämpfe festgestellt (5,8%). Insgesamt war die Familienanamnese bei 8/52 Patienten (15,4%) positiv. Es handelte sich bei 75% um die Eltern und bei 25% um die Geschwister der Patienten. Fasst man alle Verwandten (1. und 2. Grades) zusammen, waren insgesamt 25/52 Patienten von epileptischen Anfällen oder Fieberkrämpfen in der Familie betroffen (48%).

Neurologische Erkrankungen: Bei 11/52 Patienten wurden in der Familie neurologische Erkrankungen festgestellt (21,2%). Bei drei Patienten handelte es sich um Verwandte 1. Grades (5,8%). Hier waren ausschließlich die Mütter betroffen: Geistige Behinderung, Migräne, allgemein psychische Auffälligkeiten (je n=1). Zwei der Mütter hatten zusätzlich eine Epilepsie und Fieberkrämpfe. Bei den acht Verwandten 2. Grades (15,4%) wurden folgende Erkrankungen diagnostiziert: Geistige Behinderung (n=3), Migräne, Psychose, Schizophrenie, Lernbehinderung, Sprachentwicklungsverzögerung (je n=1).

Familienanamnese: Auswertung bezüglich „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

Bei der Auswertung wurden die Verwandten 1. Grades berücksichtigt. Acht Patienten hatten Familienmitglieder mit **Epilepsie und/oder Fieberkrämpfen**. Davon wurden 50% anfallsfrei. 37,5% hatten eine *ungünstige* Prognose, 50% eine *mittlere* Prognose und bei 12,5% war die Prognose *gut*. Die statistische Auswertung für die Parameter „Prognose“ (p-Wert 0.531) und „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert 0.240) ergab keinen signifikanten Zusammenhang.

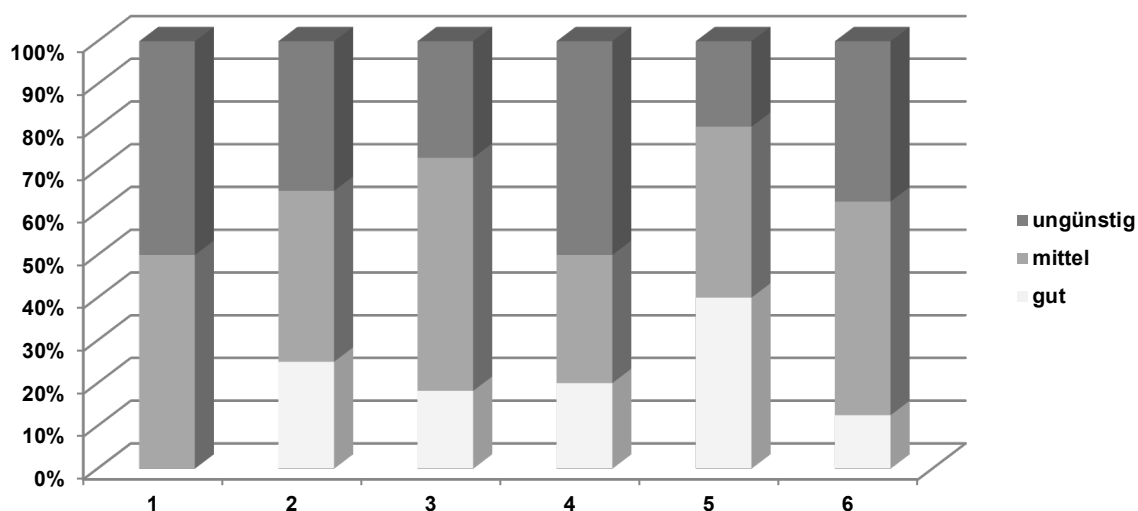


Abbildung 2 „Prognose“ in Bezug auf die Parameter der Eigen- und Familienanamnese

X-Achse: 1. Auffälligkeiten während der Schwangerschaft (n=16), 2. Komplikationen während der Geburt (n=20), 3. Auffälligkeiten in der Perinatalperiode (n=22), 4. Angeborene Fehlbildungen (n=11), 5. Medikamente im Kindesalter (n=5), 6. Positive Familienanamnese (Epilepsie oder Fieberkrämpfe) bei Verwandten 1. Grades (n=8)

4.1.3 Epilepsieanamnese: Diagnostik

Neurologische Untersuchung zu Beginn der Epilepsie: Angaben über den Befund bzw. das Alter bei der neurologischen Untersuchung bei Erstmanifestation der Epilepsie waren von 51/52 bzw. 46/51 Patienten verfügbar. Das mediane Alter betrug 3 Jahre (Spannweite 8,2 Monate bis 6 Jahre). 14/51 Patienten zeigten bei entsprechendem Entwicklungsalter Auffälligkeiten (10/14 Patienten ausgeprägte Störungen, 4/14 Patienten leichte Störungen).

Tabelle 10 Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung bei 14/51 Patienten mit MAE

Neurologische Auffälligkeiten	n=14 ²⁴
<u>Motorik</u>	<u>Insgesamt 17</u>
Muskuläre Hypotonie	8
Ataxie	4
Motorische Unruhe	2
Tremor	1
Plumpe Grobmotorik	1
Kein Zehen- und Hackengang möglich	1

²⁴ Mehrfachnennungen bei Patienten mit mehr als einer Auffälligkeit in der neurologischen Untersuchung.

Sprachentwicklungsstörung	5
Mentale Retardierung	2
Geräuschempfindlichkeit und orale Automatismen	1
Vermehrter Speichelfluss	1

Zerebrale Magnetresonanztomographie (c-MRT):

Zu Beginn der Epilepsie (48/52 Patienten): 15/48 Patienten hatten einen auffälligen Befund (31,3%). Das mediane Alter betrug 3,2 Jahre (Spannweite 7,1 Monate bis 6 Jahre).

Im Epilepsieverlauf (33/52 Patienten): Es wurden ein oder mehrere c-MRT durchgeführt oder die vorherige Untersuchung erneut beurteilt. Bei 17/33 Patienten zeigten sich Auffälligkeiten (51,5%). Das mediane Alter betrug 4,4 Jahre (2,3 bis 17,4 Jahre).

Zusammengefasst hatten 22/52 Patienten Auffälligkeiten in der zerebralen MRT (42,3%), wobei nicht alle in der ersten Bildgebung entdeckt bzw. in nachfolgenden Untersuchungen bestätigt wurden. Im Anhang 10.6 werden die Befunde der c-MRT der 22 Patienten aufgelistet, wobei bei 10/22 Patienten die initiale c-MRT und die Bildgebung im Verlauf und bei 12/22 Patienten nur eine Untersuchung auffällig war (initial n=5, im Verlauf n=7). Bei keinem Patienten führte dies zu einer Revision der Diagnose, da alle Veränderungen als wahrscheinlich nicht epileptogener Fokus und somit am ehesten als Zufallsbefund eingeschätzt wurden. Es folgt eine Zusammenfassung der c-MRT-Befunde von 8/52 Patienten (15,4%), die jedoch wahrscheinlich als pathologisch zu werten sind (keine Normvarianten) und im Falle wiederholter c-MRT-Untersuchungen gleichermaßen auftraten:

Tabelle 11 Zusammenfassung relevanter Befunde der c-MRT bei 8/52 Patienten mit MAE

Auffälligkeiten in der zerebralen MRT	n=8²⁵	Patient
PVL = Periventrikuläre Leukomalazie	2	2 / 12
Erweiterung der äußeren / inneren Liquorräume	2	19 / 40
Malrotation des Hippocampus	1	2
Läsion DD Hamartom	1	27
Verzögerte Myelinisierung	1	46
Zerebelläre Volumenverminderung, Ventrikelasymmetrie	1	24
Unklare Signalanhebung, zerebelläre Diachisis	1	35

²⁵ Patient 2 zeigte eine PVL und eine Malrotation des Hippocampus. Jeweils 2 Patienten (2/12, 19/40) zeigten eine PVL bzw. eine Erweiterung der äußeren/inneren Liquorräume.

Genetische Untersuchung: (17/52 Patienten), Mehrfachnennungen:

- *SCN1A* (n=9), *SCN1B* und *SLC2A1* (je n=1), *GABRG2* (n=2)
- Chromosomenanalyse (n=7), Array-CGH (n=5), Fragiles-X-Syndrom (n=5)

Bei einem Patienten wurde eine bisher noch nicht beschriebene, aber vererbte Variante im *SCN1B*-Gen nachgewiesen (c.629T>C (p.Leu210Pro)), die als nicht ursächlich für die Epilepsie angesehen wurde. Bis auf diese Variante ergaben die genetischen Untersuchungen insgesamt unauffällige Ergebnisse.

Stoffwechselscreening: Bei 23/52 Patienten wurde eine unauffällige Stoffwechseldiagnostik durchgeführt. Bei 8/23 Patienten wurden keine näheren Angaben zum durchgeführten Screening gemacht. Die Aussage lautete entweder „Stoffwechselscreening unauffällig“, „kein Hinweis auf angeborene Stoffwechselstörungen“, „Ausschluss einer Stoffwechselstörung“ oder „selektives Screening auf angeborene Stoffwechselerkrankungen unauffällig“. Bei 15/23 Patienten waren die häufigsten angeforderten Untersuchungen organische Säuren im Urin (n=15), Aminosäuren im Plasma (n=12), Acylcarnitine (n=11), Fettsäuren/Phytansäuren (n=8) und Purine/Pyrimidine (n=4). Von 29/52 Patienten lagen keine entsprechenden Daten vor.

Elektroenzephalogramm: Die Auswertung erfolgt zunächst getrennt für epilepsietypische Potentiale und Hintergrundaktivität. Anschließend werden alle EEG-Auffälligkeiten zusammengefasst. Wach- und Schlaf-EEGs wurden zu folgenden Zeitpunkten erhoben:

Vor Therapiebeginn:

- Wach-EEG: 43/52 Patienten, medianes Alter 3,1 Jahre (Spannweite 1 bis 6 Jahre)
- Schlaf-EEG: 25/52 Patienten, medianes Alter 3 Jahre (6,8 Monate bis 4,8 Jahre)

3–6 Monate nach Therapiebeginn:

- Wach-EEG: 52/52 Patienten, medianes Alter 3,6 Jahre (8,7 Monate bis 6,6 Jahre)
- Schlaf-EEG: 43/52 Patienten, medianes Alter 3,4 Jahre (8,7 Monate bis 7,8 Jahre)

Nach Erreichen von Anfallsfreiheit:

- Wach-EEG: 32/37 anfallsfreie Pat., medianes Alter 5,1 Jahre (2,9 bis 14,4 Jahre)
- Schlaf-EEG: 23/37 anfallsfreie Pat., medianes Alter 4,9 Jahre (3 bis 13,4 Jahre)

Nach Therapieende:

- Wach-EEG: 9/11 Pat. ohne Therapie, medianes Alter (8/9 Patienten) 10,2 Jahre (7,7 bis 12,1 Jahre)
- Schlaf-EEG: 3/11 Pat. ohne Therapie, medianes Alter 12,1 Jahre (7,8 bis 12,1 Jahre)

Epilepsietypische Potentiale (ETP) zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Epilepsie: Angaben über ETP waren in allen oben genannten EEGs verfügbar.

Tabelle 12 Epilepsietypische Potentiale im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf²⁶

	<u>Wach-/ Schlaf-EEG</u> n=Anzahl ETP: Pat. / % (Gen.-Fok.-G+F)	<u>Wach-EEG</u> n=Anzahl ETP: Pat. / % (Gen.-Fok.-G+F)	<u>Schlaf-EEG</u> n=Anzahl ETP: Pat. / % (Gen.-Fok.-G+F)
Vor Therapiebeginn	n=49/52 28 Pat. / 57,1% (38,8%-12,2%-6,1%)	n=43/52 17 Pat. / 39,5% (27,9%-9,3%-2,3%)	n=25/52 15 Pat. / 60% (44%-8%-8%)
Nach Therapiebeginn	n=52/52 48 Pat. / 92,3% (34,6%-0%-57,7%)	n=52/52 42 Pat. / 80,8% (32,7%-3,9%-44,2%)	n=43/52 42 Pat. / 97,7% (48,8%-4,7%-44,2%)
Nach Erreichen von Anfallsfreiheit	n=32/37 21 Pat. / 65,6% (18,8%-21,8%-25%)	n=32/37 9 Pat. / 28,2% (9,4%-9,4%-9,4%)	n=23/37 18 Pat. / 78,3% (17,4%-26%-34,9%)
Nach Therapieende	n=9/11 5 Pat. / 55,6% (33,4%-0%-22,2%)	n=9/11 5 Pat. / 55,6% (33,4%-0%-22,2%)	n=3/11 1 Pat. / 33,3% (0%-33,3%-0%)
Zusammenfassung aller Zeitpunkte	n=52/52 50 Pat. / 96,2% (21,2%-0%-75%)	n=52/52 45 Pat. / 86,5% (25%-1,9%-59,6%)	n=49/52 47 Pat. / 95,9% (36,7%-4,1%-55,1%)

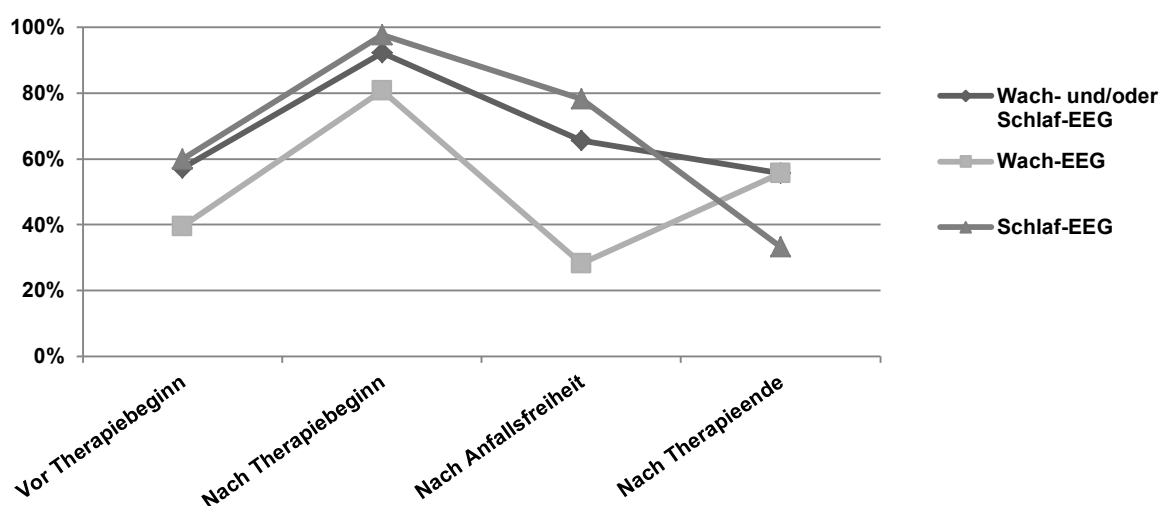


Abbildung 3 Epilepsietypische Potentiale im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf

²⁶ ETP: Epilepsietypische Potentiale. Gen.: Generalisierte ETP. Fok.: Fokale ETP. G+F: Generalisierte und fokale ETP. Wach-/ Schlaf-EEG: Alle ETP im Wach- und/oder Schlaf-EEG. Zusammenfassung aller Zeitpunkte: Jedes EEG wurde als auffällig bezeichnet, das zu irgendeinem Zeitpunkt der Epilepsie ETP zeigte.

Insgesamt konnten bei 50/52 Patienten epilepsietypische Potentiale im Wach- und/oder Schlaf-EEG entweder vor Therapiebeginn oder im Verlauf der Epilepsie nachgewiesen werden (96%). Bei Epilepsiebeginn zeigten mehr als 50% der Patienten ETP. Während der aktiven Phase der Epilepsie waren es fast 100%. Nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende kam es zu einem Rückgang der ETP. Im Wach-EEG zeigten sich generell weniger ETP als im Schlaf-EEG. Fokale Veränderungen traten häufiger zusammen mit generalisierten Potenzialen als isoliert auf. Grundsätzlich kamen sie relativ zahlreich vor.

Änderungen der ETP im Epilepsieverlauf im Wach- und/oder Schlaf-EEG: Bisher wurden bei der Auswertung der EEG-Befunde ausschließlich die ETP zu unterschiedlichen Zeitpunkten berücksichtigt. Im Folgenden wird exemplarisch der Verlauf der ETP während der Epilepsie anhand des Wach- und/oder Schlaf-EEGs dargestellt:

Ein EEG vor Therapiebeginn wurde bei 49 Patienten abgeleitet. Hiervon zeigten 28/49 Patienten ETP (57,1%). 26/28 Patienten zeigten auch nach Therapiebeginn ETP im Wach- und/oder Schlaf-EEG (92,9%). Informationen über ein EEG nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende lagen von 15/26 Patienten vor. Bei 8/15 Patienten (53,3%) war das EEG zu diesem Zeitpunkt weiterhin auffällig. Ein Patient, der nach primär auffälligem EEG nach Therapiebeginn ein unauffälliges EEG zeigte, war zum Zeitpunkt der Anfallsfreiheit wieder auffällig im EEG. Bei einem Patienten lagen keine Daten vor.

Bei 21/49 Patienten war das EEG vor Therapiebeginn unauffällig (42,9%). Bei 19/21 Patienten zeigten sich dann ETP nach Therapiebeginn (90,5%). Ein EEG-Befund nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende war von 14/19 Patienten verfügbar. 10/14 Patienten (71,4%) zeigten weiterhin ETP. Ein Patient, der sowohl vor als auch nach Therapiebeginn unauffällig im EEG war, zeigte nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende weiterhin keine ETP. Bei einem Patienten lagen keine Daten vor.

Alle 3/52 Patienten ohne ein EEG vor Therapiebeginn zeigten im Verlauf der Epilepsie ETP. Nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende war von einem Patienten ein EEG verfügbar, das weiterhin Auffälligkeiten aufwies.

Hintergrundaktivität im EEG zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Epilepsie: Angaben über den Grundrhythmus bzw. Schlafveränderungen waren verfügbar von 38/43 (Wach-EEG: 43/52 Pat.) bzw. 19/25 Patienten (Schlaf-EEG: 25/52) vor Therapiebeginn, 48/52 (Wach-EEG: 52/52) bzw. 35/43 Patienten (Schlaf-EEG: 43/52) nach Therapiebeginn, 30/32 (Wach-EEG: 32/37) bzw. 23/23 Patienten (Schlaf-EEG: 23/37) nach Erreichen von Anfallsfreiheit und 9/9 (Wach-EEG: 9/11) bzw. 2/3 Patienten (Schlaf-EEG: 3/11) nach Therapieende.

Tabelle 13 Auffällige Hintergrundaktivität im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf

	<u>Wach-/ Schlaf-EEG</u> n=Anzahl Hintergrundaktivität auffällig: Pat. / %	<u>Wach-EEG</u> n=Anzahl Hintergrundaktivität auffällig: Pat. / %	<u>Schlaf-EEG</u> n=Anzahl Hintergrundaktivität auffällig: Pat. / %
Vor Therapiebeginn	n=43/43 19 Pat. / 44,2%	n=38/43 14 Pat. / 36,8%	n=19/25 6 Pat. / 31,6%
Nach Therapiebeginn	n=51/51 31 Pat. / 60,8%	n=48/52 30 Pat. / 62,5%	n=35/43 2 Pat. / 5,7%
Nach Erreichen von Anfallsfreiheit	n=31/31 13 Pat. / 41,9%	n=30/32 13 Pat. / 43,3%	n=23/23 2 Pat. / 8,7%
Nach Therapieende	n=9/9 3 Pat. / 33,3%	n=9/9 3 Pat. / 33,3%	n=2/3 0 Pat. / 0%
Zusammenfassung aller Zeitpunkte	n=52/52 41 Pat. / 78,8%	n=50/52 37 Pat. / 74%	46/52 9 Pat. / 19,6%
Fotosensibilität		n=52/52 7 Pat. / 13,5%	

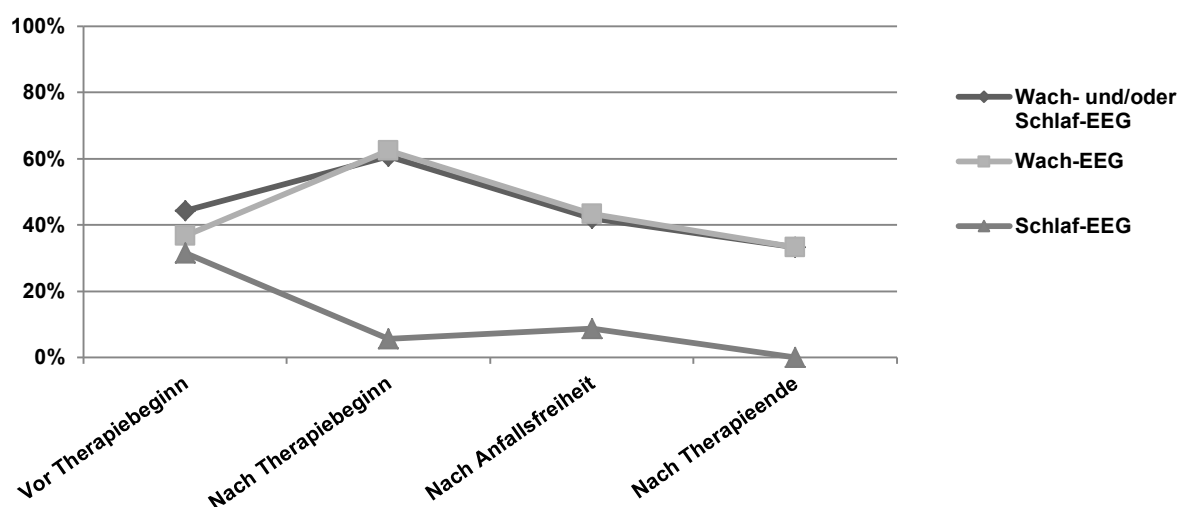


Abbildung 4 Auffällige Hintergrundaktivität im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf

Insgesamt konnten bei 41/52 Patienten Auffälligkeiten der Hintergrundaktivität im Wach- und/oder Schlaf-EEG entweder vor Therapiebeginn oder im Verlauf der Epilepsie nachgewiesen werden (79%). Bei Epilepsiebeginn war der Grundrhythmus bei knapp 40% der Patienten auffällig. Während der aktiven Phase der Epilepsie waren es etwa 60%. Nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende kam es zu einer Stabilisierung der Hintergrundaktivität. Im Schlaf-EEG zeigten sich wesentlich seltener Pathologien als im Wach-EEG. Eine Fotosensibilität zeigte sich bei 7/52 Patienten (13,5%).

Änderungen der Hintergrundaktivität im Epilepsieverlauf im Wach- und/oder Schlaf-EEG:
 Angaben zur Hintergrundaktivität vor Therapiebeginn lagen bei 43/52 Patienten vor. Der Grundrhythmus war bei 19/43 Patienten pathologisch (44,2%). Bei 10/19 Patienten war er nach Therapiebeginn weiterhin auffällig (52,6%). Daten über ein EEG nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende gab es für 6/10 Patienten. 3/6 Patienten zeigten weiterhin eine auffällige Hintergrundaktivität. Von den 9/19 Patienten mit primär auffälligem und nach Therapiebeginn unauffälligem EEG (47,4%) waren von 3/9 Patienten Informationen über ein EEG nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende vorhanden. Hiervon hatten 2/3 Patienten (66,7%) weiterhin eine physiologische Hintergrundaktivität.

Bei 24/43 Patienten war die Hintergrundaktivität im EEG vor Therapiebeginn unauffällig (55,8%). Hiervon zeigten 8/24 Patienten nach Therapiebeginn weiterhin eine physiologische Hintergrundaktivität (33,3%). EEG-Befunde nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende waren für 5/8 Patienten verfügbar. 4/5 Patienten waren weiterhin unauffällig (80%). Bei den 16/24 Patienten mit primär unauffälligem und nach Therapie auffälligem EEG (66,7%) war ein EEG nach Anfallsfreiheit bzw. Therapieende von 12/16 Patienten verfügbar. Hierbei zeigte sich bei 5/12 Patienten (41,7%) weiterhin ein pathologischer Grundrhythmus.

Bei 9/52 Patienten waren keine Angaben über ein EEG vor Therapiebeginn verfügbar. Hiervon zeigte sich bei 4/9 Patienten nach Therapiebeginn ein physiologischer Hintergrund (44,4%). Bei 5/9 Patienten war die Hintergrundaktivität pathologisch (55,6%). Nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende waren Angaben von 3/5 Patienten vorhanden, die alle weiterhin Auffälligkeiten zeigten. Für die nach Therapiebeginn unauffälligen Patienten gab es im Verlauf nur von einem Patienten EEG-Daten mit unauffälligem Befund.

Zusammenfassung der EEG-Auffälligkeiten im Epilepsieverlauf: Das EEG wurde als auffällig bezeichnet, wenn der Grundrhythmus pathologisch war und/ oder ETP auftauchten.

Tabelle 14 Auffälligkeiten im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf

	<u>Wach-/ Schlaf-EEG</u> n=Anzahl auffällig: Pat. / %	<u>Wach-EEG</u> n=Anzahl auffällig: Pat. / %	<u>Schlaf-EEG</u> n=Anzahl auffällig: Pat. / %
Vor Therapiebeginn	n=49/49 34 Pat. / 69,4%	n=43/43 23 Pat. / 53,5%	n=25/25 17 Pat. / 68%
Nach Therapiebeginn	n=52/52 50 Pat. / 96,2%	n=52/52 44 Pat. / 84,6%	n=43/43 42 Pat. / 97,7%
Nach Erreichen von	n=32/32	n=32/32	n=23/23

Anfallsfreiheit	25 Pat. / 78,1%	18 Pat. / 56,2%	18 Pat. / 78,3%
Nach Therapieende	n=9/9 6 Pat. / 66,7%	n=9/9 6 Pat. / 66,7%	n=3/3 1 Pat. / 33,3%
Zusammenfassung aller Zeitpunkte	n=52/52 50 Pat. / 96,2%	n=52/52 47 Pat. / 90,4%	n=49/49 47 Pat. / 95,9%

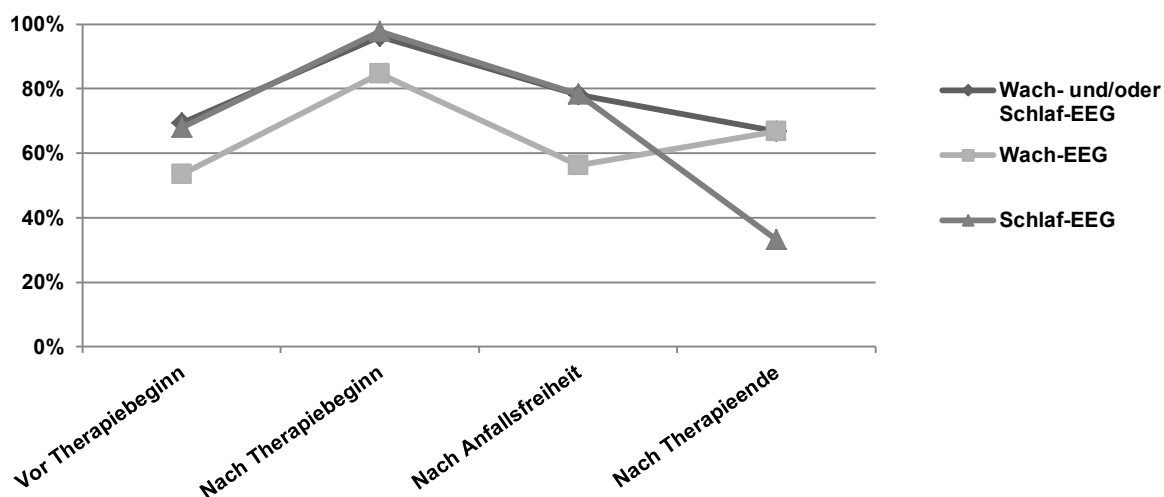


Abbildung 5 Auffälligkeiten im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf

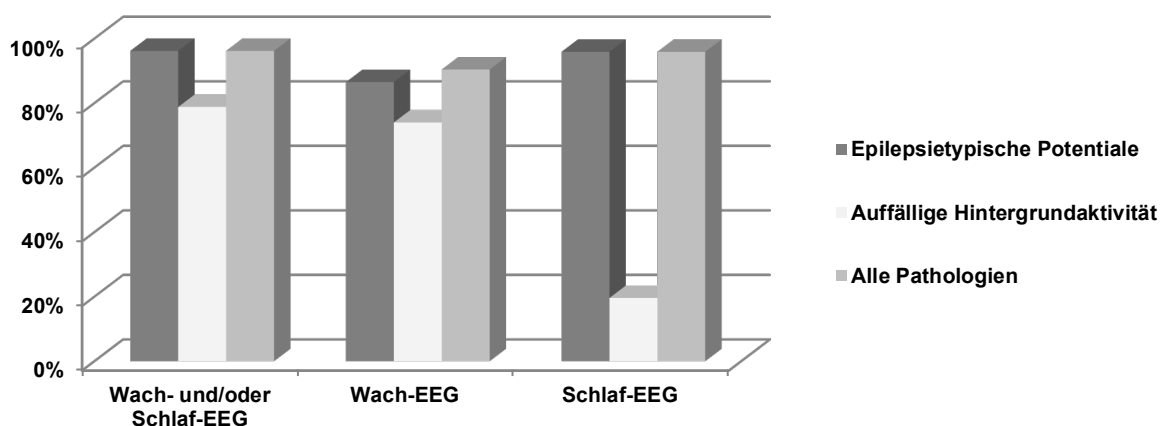


Abbildung 6 Zusammenfassung aller Auffälligkeiten im Wach- und Schlaf-EEG zu allen Zeitpunkten der Epilepsie

Diagnostik: Auswertung bezüglich „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

Auffälligkeiten in der **neurologischen Untersuchung** zu Beginn der Epilepsie zeigten 14 Patienten, welche zu 71,5% anfallsfrei wurden. Die Prognose war bei 43% *ungünstig*, bei 35,5% *mittel* und bei 21,5% *gut*. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang für die Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert 0.983) und „Prognose“ (p-Wert 0.426).

Von den acht Patienten mit relevantem Befund in der **zerebralen MRT** wurden 62,5% anfallsfrei. 87,5% bzw. 12,5% hatten eine *ungünstige* bzw. *mittlere* Prognose. In der Statistik ergaben sich für den Parameter „Prognose“ in den univariaten Analysen p-Werte von 0.001 bzw. 0.005 (multivariat: p-Wert 0.002, OR 56.3, Konfidenzintervall 6.4–1349.8). Bei der „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter p-Wert von 0.037. In der multivariaten Analyse lag der p-Wert außerhalb des signifikanten Bereichs bei 0.103 (OR 0.38, Konfidenzintervall 0.12–1.2). Somit haben Patienten mit auffälliger zerebraler MRT eine ungünstigere Prognose und werden bei der Betrachtung der einzelnen Parameter weniger schnell anfallsfrei.

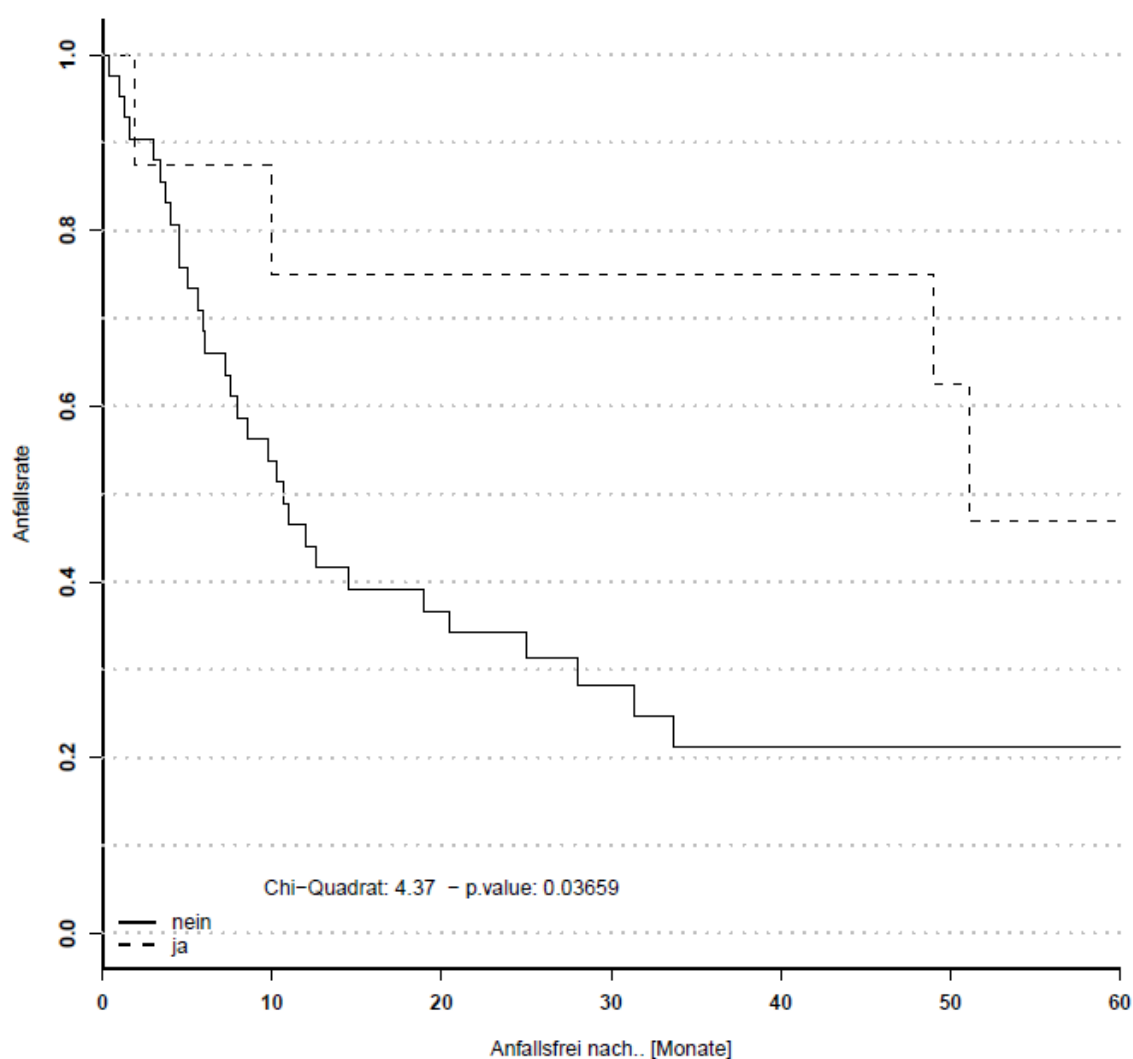


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve: Auffälligkeiten in der zerebralen MRT

Bei der Beurteilung der **EEG**-Befunde wurden in der prozentualen und der statistischen Auswertung teilweise verschiedenen Parameter berücksichtigt. Sieben Patienten zeigten eine Fotosensibilität (85,5% anfallsfrei, Prognose: 14% *ungünstig*, je 43% *gut* bzw. *mittel*). Keine epilepsietypischen Potentiale im Wach-EEG hatten sieben Patienten (85,5% anfallsfrei, Prognose: 43% *mittel*, 57% *gut*) und eine physiologische Hintergrundaktivität im Wach- und Schlaf-EEG zeigten 17 Patienten (76,5% anfallsfrei, Prognose: 12% *ungünstig*, 47% *mittel*, 35,5% *gut*). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Patienten ohne Pathologien im EEG eine bessere Prognose haben. Dies konnte in der statistischen Auswertung jedoch nicht bestätigt werden. Es wurden Patienten mit 1) verlangsamtem Grundrhythmus, 2) generalisierter und 3) fokaler hypersynchroner Aktivität jeweils zu Beginn der Epilepsie und 3–6 Monate nach Therapiebeginn berücksichtigt. In allen Kategorien ergab sich kein signifikanter Zusammenhang für die Parameter:

„Prognose“: p-Werte zu Beginn der Epilepsie: 1) 0.411, 2) 0.280, 3) 0.872 / nach Therapiebeginn: 1) 0.279, 2) 0.096, 3) 0.122 und

„Zeit bis zur Anfallsfreiheit“: p-Werte zu Beginn der Epilepsie: 1) 0.291, 2) 0.650, 3) 0.647 / nach Therapiebeginn: 1) 0.376, 2) 0.172, 3) 0.082.

Beim Auftreten von Fotosensibilität ergab sich in Hinblick auf die Parameter „Prognose“ (p-Wert 0.144) und „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert 0.753) ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

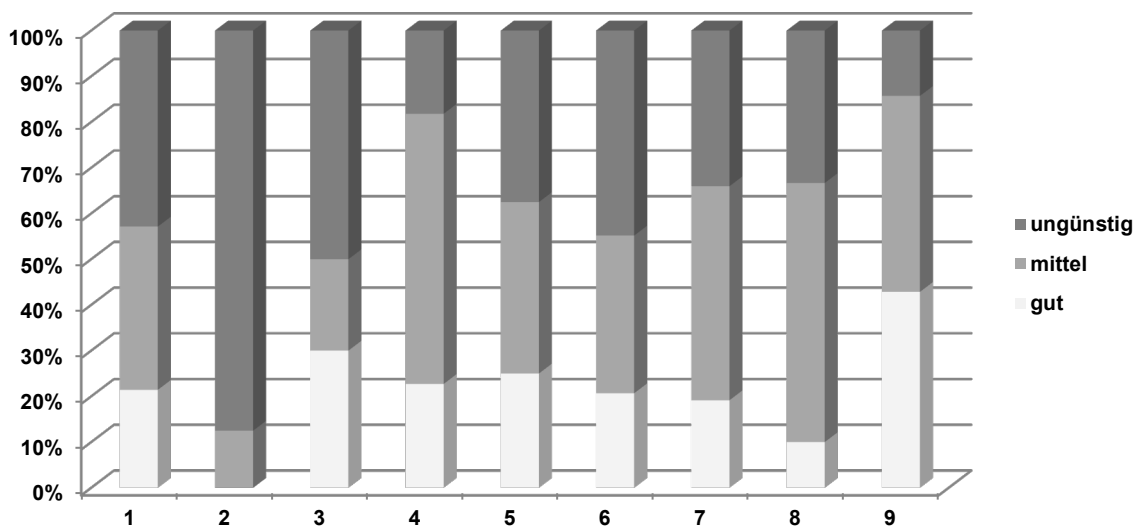


Abbildung 8 „Prognose“ in Bezug auf die Parameter der Diagnostik

X-Achse: 1. Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung bei Erstmanifestation (n=14), 2. Auffälligkeiten in der zerebralen MRT (n=8), 3. EEG: Verlangsamter Grundrhythmus zu Beginn der Epilepsie (n=10), 4. Generalisierte hypersynchrone Aktivität zu Beginn der Epilepsie (n=22), 5. Fokale hypersynchrone Aktivität zu Beginn der Epilepsie (n=8), 6. Verlangsamter Grundrhythmus nach Therapiebeginn (n=29), 7. Generalisierte hypersynchrone Aktivität nach Therapiebeginn (n=47), 8. Fokale hypersynchrone Aktivität nach Therapiebeginn (n=30), 9. Fotosensibilität (n=7)

4.1.4 Epilepsieanamnese: Erstmanifestation

Daten über den Anfallstyp und das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie waren von 52 Patienten verfügbar. Am häufigsten manifestierte sich die MAE mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (27%). Das mediane Alter bei Erstmanifestation betrug 2,8 Jahre (Spannweite 5,2 Monate bis 6 Jahre). Daten über die Anfallsfrequenz bei Beginn der Epilepsie lagen von 50/52 Patienten vor.

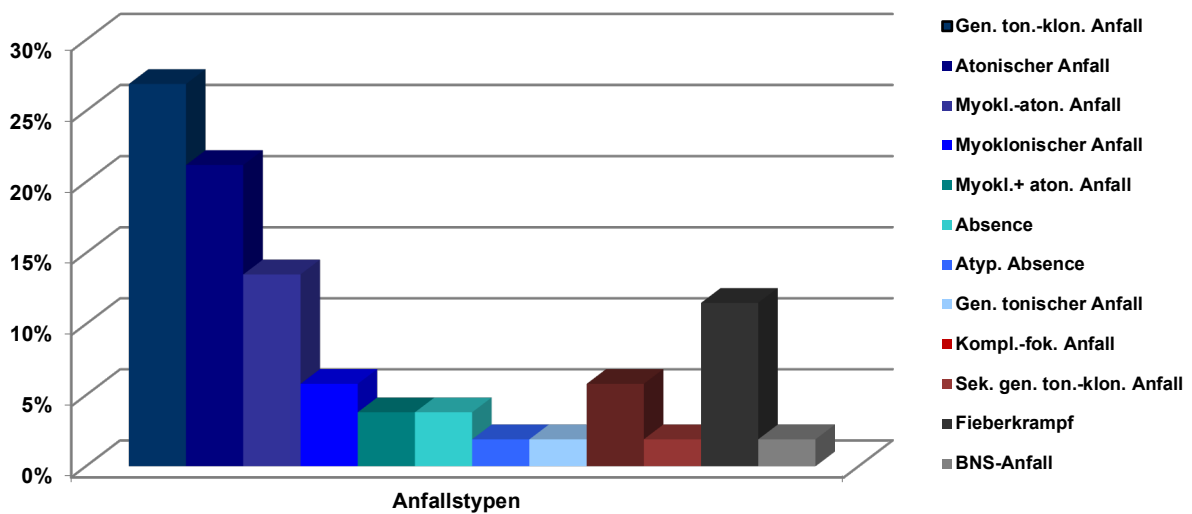


Abbildung 9 Anfallstypen bei Erstmanifestation der Epilepsie sortiert nach Klassifikation (generalisiert, fokal, sonstige) bei 52 Patienten mit MAE

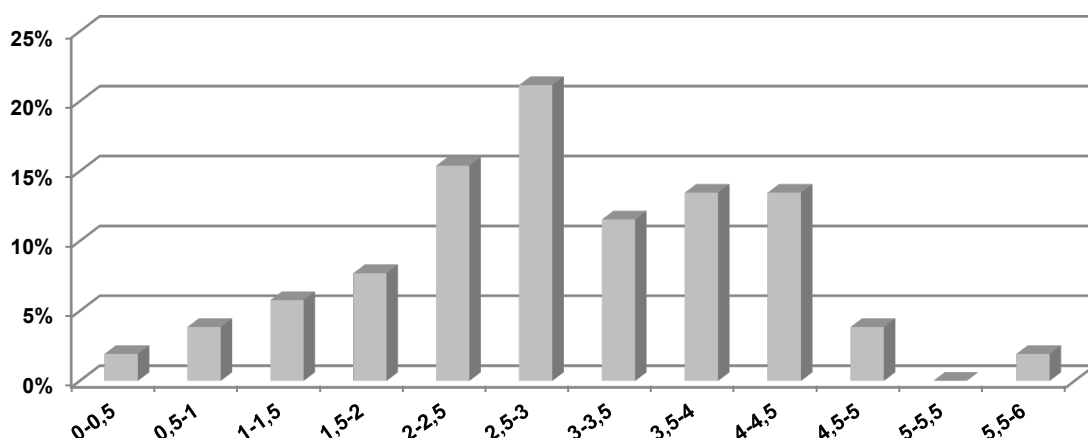


Abbildung 10 Alter in Jahren bei Erstmanifestation der Epilepsie bei 52 Patienten mit MAE

Tabelle 15 Anfallsfrequenz bei Erstmanifestation der Epilepsie bei 50/52 Patienten mit MAE

Anfallsfrequenz bei Erstmanifestation der Epilepsie	n=50
Mehrere Anfälle pro Tag, Cluster	33
<u>Vereinzelte Anfälle</u>	<u>Insgesamt 17</u>
Unregelmäßige Anfälle	11
Mehrere Anfälle pro Woche	4
Mehrere Anfälle pro Monat	2

Erstmanifestation: Auswertung bezüglich „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

Anfallstyp bei Erstmanifestation:

- Generalisiert tonisch-klonischer Anfall: 14 Patienten, 64,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 43%, *mittel* 35,5%, *gut* 14,5%
- Atonischer Anfall: 11 Patienten, 82% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 45,5%, *mittel* 18%, *gut* 36,5%
- Myoklonisch-atonischer Anfall: 7 Patienten, 85,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 14,5%, *mittel* 28,5%, *gut* 57%
- Fieberkrampf: 6 Patienten, 83,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 33,5%, *mittel* 50%, *gut* 16,5%

Patienten mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen zu Beginn der Epilepsie wurden demnach seltener anfallsfrei. Die Prognose war bei generalisiert tonisch-klonischen und atonischen Anfällen ungünstiger als bei myoklonisch-atonischen Anfällen oder Fieberkrämpfen. In der Statistik ergab sich für die Parameter „Prognose“ bzw. „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ kein signifikanter Zusammenhang beim Auftreten von generalisiert tonisch-klonischen (p-Wert 0.241 bzw. 0.887) oder fokalen Anfällen (p-Wert 0.332 bzw. 0.796). Beim Auftreten von myoklonisch-atonischen Anfällen bei Erstmanifestation war die „Prognose“ bei der einzelnen Betrachtung der Faktoren signifikant besser (univariat: p-Wert 0.045 bzw. 0.047, multivariat: p-Wert 0.063, OR 0.14, Konfidenzintervall 0.01–1.0). Der p-Wert der „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ war mit 0.181 nicht signifikant.

Für das **Alter bei Erstmanifestation** ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang für die Parameter „Prognose“ (p-Wert 0.662) und „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert 0.868).

Anfallsfrequenz bei Erstmanifestation:

- Mehrere Anfälle pro Tag bzw. Cluster: 33 Patienten, 69,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 36,5%, *mittel* 42,5%, *gut* 18%
- Vereinzelte Anfälle: 17 Patienten, 70,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 23,5%, *mittel* 41%, *gut* 35,5%

Die prozentuale und statistische Auswertung der Anfallsfrequenz bei Beginn der Epilepsie ergab weder für den Parameter „Prognose“ (p-Wert 0.176) noch für die „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert 0.843) einen signifikanten Unterschied der zwei Patientengruppen.

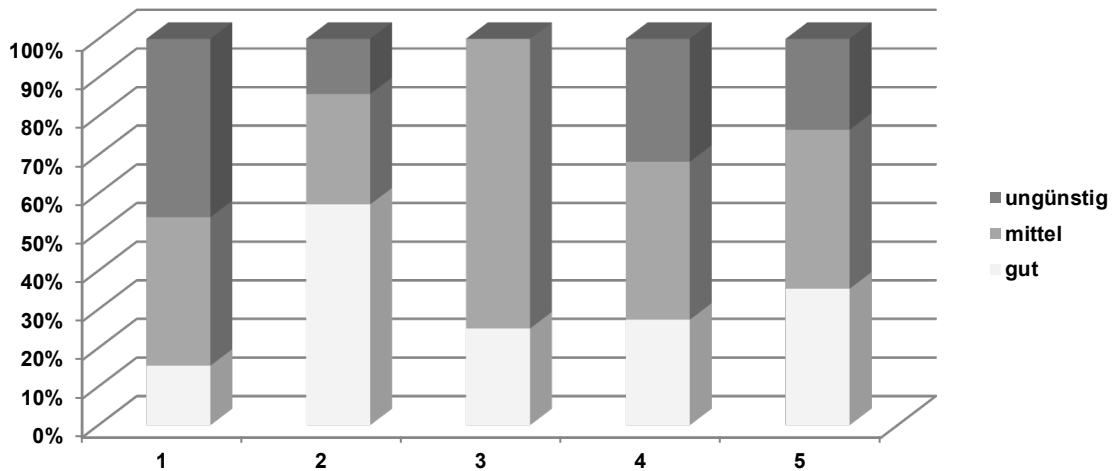


Abbildung 11 „Prognose“ in Bezug auf die Parameter der Erstmanifestation

X-Achse: 1. Generalisiert tonisch-klonische Anfälle bei Erstmanifestation (n=14), 2. Myoklonisch-atonische Anfälle bei Erstmanifestation (n=7), 3. Fokale Anfälle bei Erstmanifestation (n=4), 4. Alter bei Erstmanifestation >36 Monate (n=22), 5. Anfallsfrequenz bei Erstmanifestation: Vereinzelt Anfälle (n=17)

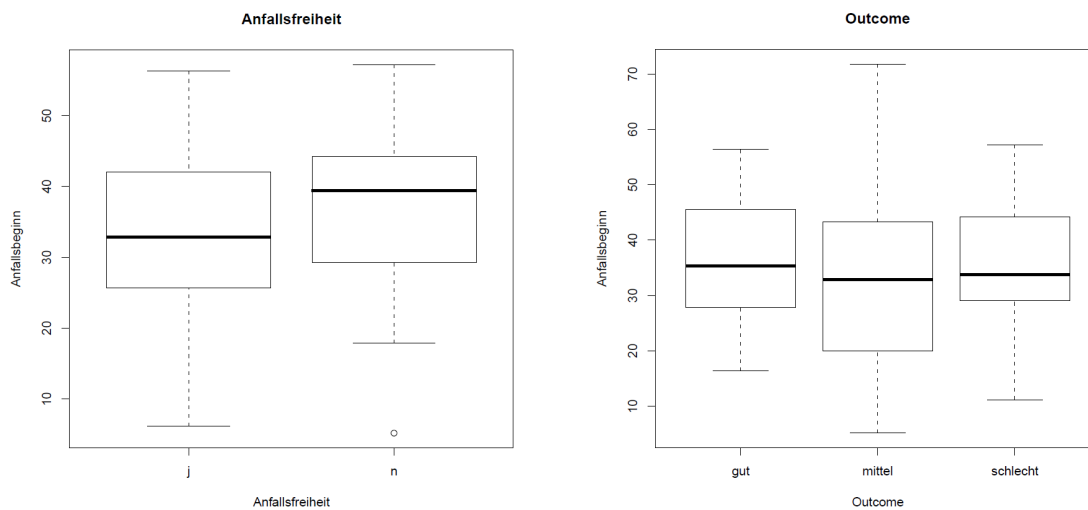


Abbildung 12 Anfallsfreiheit und Prognose in Abhängigkeit vom Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie in Monaten bei 52 Patienten mit MAE

4.1.5 Epilepsieanamnese: Anfallstypen im Verlauf

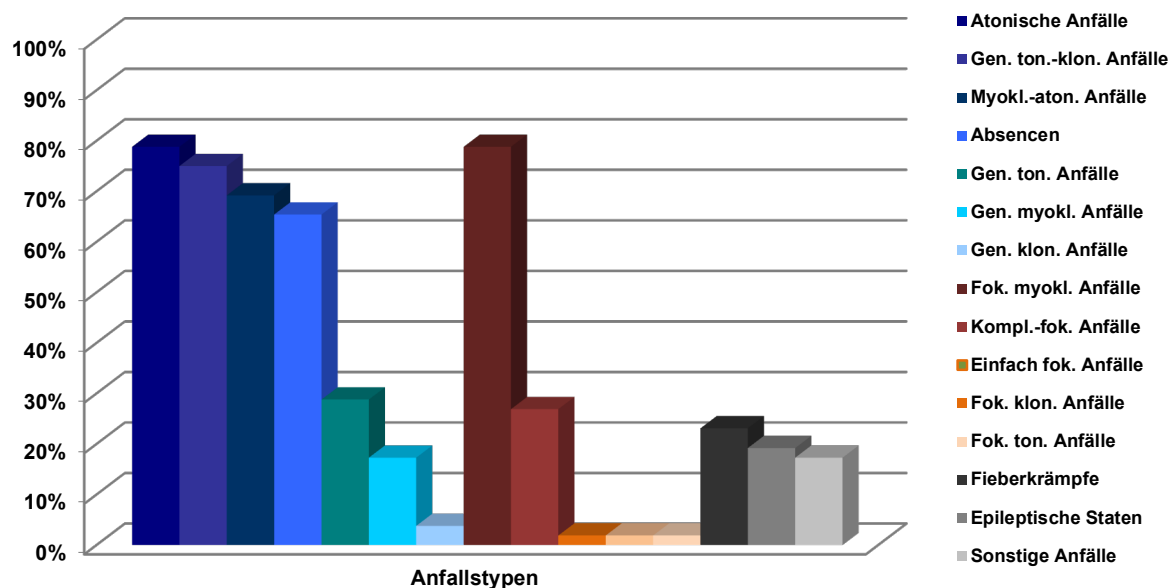


Abbildung 13 Anfallstypen im Verlauf der Epilepsie sortiert nach Klassifikation (generalisiert, fokal, sonstige) bei 52 Patienten mit MAE

Tabelle 16 Anfallstypen im Verlauf der Epilepsie bei 52 Patienten mit MAE

Anfallstypen	Häufigkeiten Patienten - Prozent	Med. Manifestationsalter Spannweite
Generalisierte Anfälle:		
Myoklonisch-atonische Anfälle	36/52 - 69,2%	34/36 Pat. - 3,2 Jahre 7 Monate bis 7,4 Jahre
Myoklonische Anfälle	9/52 - 17,3%	9/9 Pat. - 3,3 Jahre 1,3 bis 4,3 Jahre
Atonische Anfälle	41/52 - 78,8%	40/41 Pat. - 2,8 Jahre 9,2 Monate bis 6,1 Jahre
Tonisch-klonische Anfälle	39/52 - 75%	39/39 Pat. - 3,2 Jahre 1,4 bis 6,6 Jahre
Tonische Anfälle	15/52 - 28,8%	14/15 Pat. - 3,8 Jahre 2,2 bis 15,1 Jahre
Klonische Anfälle	2/52 - 3,8%	2/2 Pat. - 3,5 Jahre 2,7 und 4,3 Jahre
Absencen	34/52 - 65,4%	31/34 Pat. - 3,2 Jahre 10,4 Monate bis 6 Jahre

Fokale Anfälle:		
Myoklonische Anfälle	41/52 - 78,8%	41/41 Pat. - 3,3 Jahre 9,2 Monate bis 6 Jahre
Tonische Anfälle	1/52 - 1,9%	1/1 Pat. - 2,6 Jahre
Klonische Anfälle	1/52 - 1,9%	Keine Angabe
Einfach-fokale Anfälle	1/52 - 1,9%	Keine Angabe
Komplex-fokale Anfälle	14/52 - 26,9%	13/14 Pat. - 3,4 Jahre 1,4 bis 15,5 Jahre
Sonstige Anfälle:		
Epileptische Statnen	10/52 - 19,2%	10/10 Pat. - 4,2 Jahre 2,8 bis 16 Jahre
Fieberkrämpfe	12/52 - 23,1%	11/12 Pat. - 2,3 Jahre 11,2 Monate bis 4,3 Jahre
Sonstige Anfälle ²⁷	9/52 - 17,3%	7/9 Pat. - 4,3 Jahre 5,2 Monate bis 5,7 Jahre

Zur weiteren Charakterisierung wurden die drei für die MAE typischen Anfallstypen genauer aufgezeichnet: Alle 52 Patienten hatten myoklonische, atonische und/oder myoklonisch-atonische Anfälle. Kein Patient hatte ausschließlich myoklonische Anfälle, jedoch wurde bei zwei Patienten nur mit atonischen Anfällen eine MAE diagnostiziert.

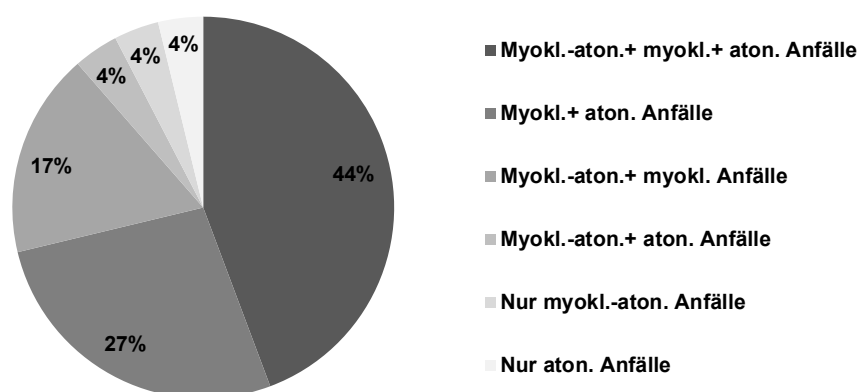


Abbildung 14 Häufigkeiten von myoklonischen, atonischen und/oder myoklonisch-atonischen Anfällen bei 52 Patienten mit MAE

²⁷ BNS-Anfälle, Strecken der Arme und fehlende Reaktion auf Ansprache als eigener Anfallstyp, andere Anfälle nicht genauer klassifiziert, Affektkrämpfe, hemiklonische Anfälle, generalisiert klonisch-tonische Anfälle, dialeptische Anfälle, Umdämmerungsanfälle.

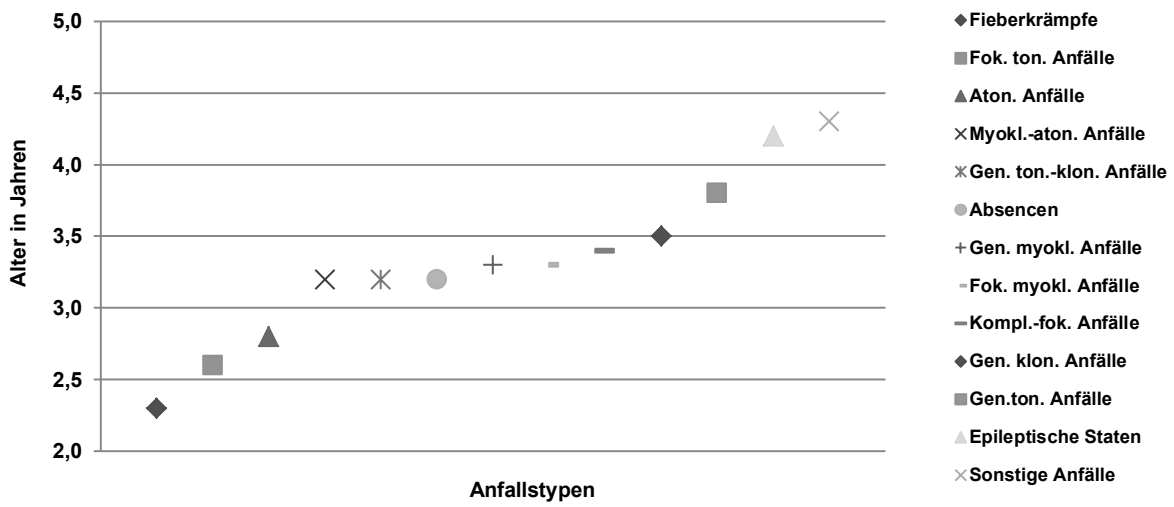


Abbildung 15 Medianes Manifestationsalter der Anfallstypen bei 52 Patienten mit MAE

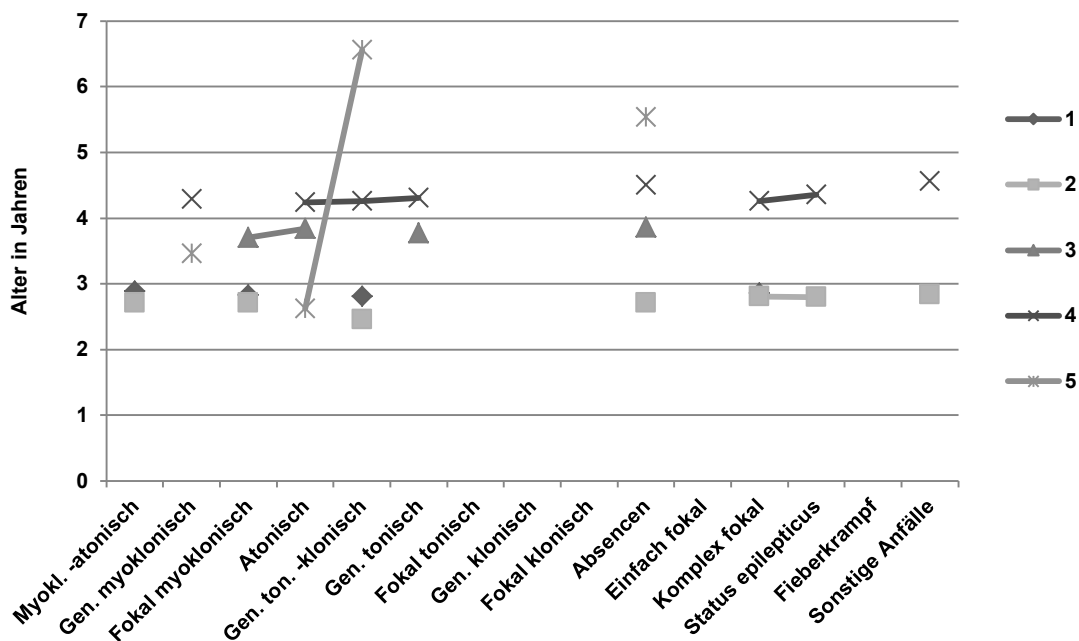


Abbildung 16 Exemplarische Darstellung des Manifestationsalters der Anfallstypen bei 5 Patienten mit MAE

Anfallstypen im Verlauf: Auswertung bezüglich „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

Bei den **Anfallstypen im Verlauf** der Epilepsie wurde die Anfallsfreiheit von 75–80% der Patienten mit myoklonisch-atonischen, generalisiert myoklonischen und komplex-fokalen Anfällen erreicht. Etwas seltener (65–75%) wurden Patienten mit generalisiert tonisch-klonischen, fokal myoklonischen und atonischen Anfällen sowie Patienten mit Absencen, Fieberkrämpfen und epileptischen Staten anfallsfrei.

Die Prognose der Patienten mit myoklonisch-atonischen, fokal myoklonischen, generalisiert tonisch-klonischen sowie atonischen Anfällen war zu 20–25% *gut*, 35–45% *mittel* und 30–40% *ungünstig*. Die Patienten mit generalisiert myoklonischen Anfällen kamen mit 67% eher *ungünstig* aus der Epilepsie. Im Vergleich dazu lag bei Patienten mit Absencen, Fieberkrämpfen und komplex-fokalen Anfällen eine andere Verteilung zuungunsten einer guten Prognose vor: 10–15% *gut*, 45–60% *mittel*, 25–40% *ungünstig*. Bei Patienten mit epileptischen Staten war die Prognose sehr variabel (50% *ungünstig*, 30% *mittel*, 20% *gut*).

Deutlich seltener erreichten Patienten mit tonischen Anfällen die Anfallsfreiheit (40%). Auch die Prognose war bei diesen Patienten häufig *ungünstig*: 53,5% (*mittel* 40%, *gut* 6,5%). Dies konnte in der statistischen Auswertung bestätigt werden: „Prognose“ (univariat: p-Wert 0.009 bzw. 0.010, multivariat: p-Wert 0.008, OR 8.1, Konfidenzintervall 1.9–44.6) und „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (univariat: p-Wert 0.001, multivariat: p-Wert 0.0002, OR 0.19, Konfidenzintervall 0.08–0.45).

In der weiteren statistischen Auswertung der „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ bzw. der „Prognose“ wurden Patienten mit komplex-fokalen Anfällen (p-Wert 0.880 bzw. 0.792), Fieberkrämpfen (p-Wert 0.287 bzw. 0.716) und epileptischen Staten (p-Wert 0.376 bzw. 0.341) berücksichtigt. Komplex-fokale Anfälle sind eher untypisch für die MAE. Epileptische Staten wurde bisher mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert. Es zeigte sich in dieser Arbeit jedoch kein statistischer Zusammenhang für diese Parameter.

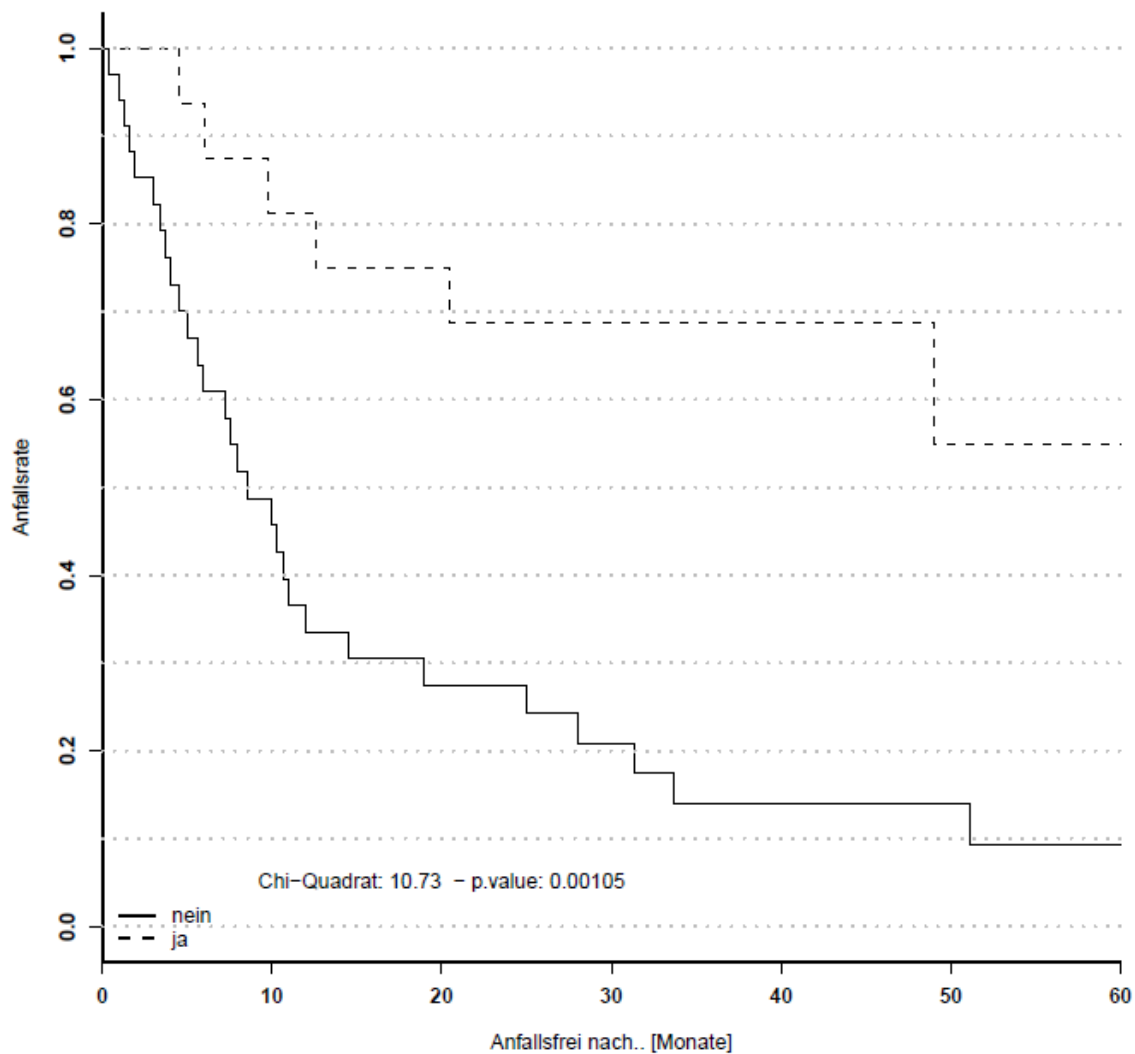


Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurve: Tonische Anfälle

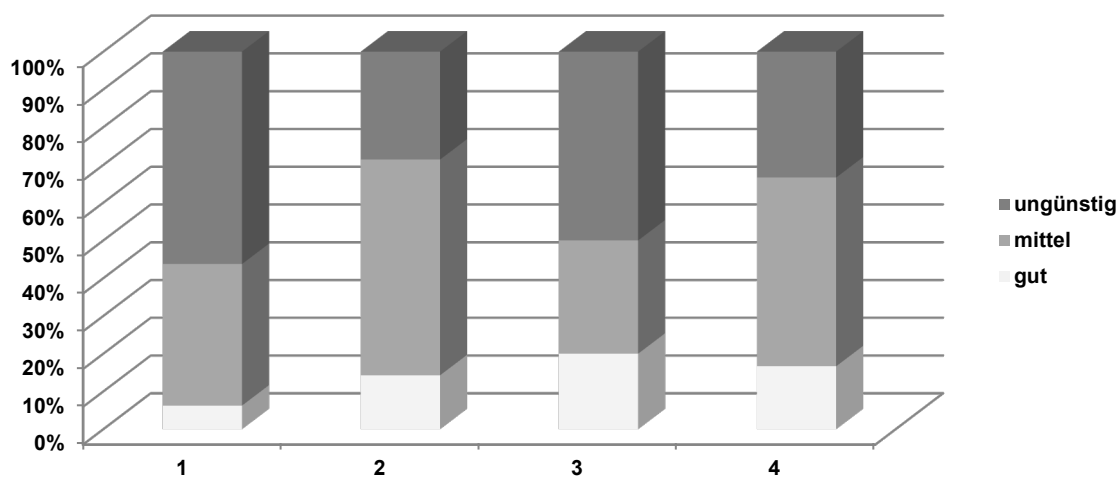


Abbildung 18 „Prognose“ in Bezug auf die Anfallstypen im Verlauf der Epilepsie

X-Achse: 1. Tonische Anfälle (n=16), 2. Komplex-fokale Anfälle (n=14), 3. Epileptische Staten (n=10), 4. Fieberkrämpfe (n=12)

4.1.6 Epilepsieanamnese: Diagnose und Therapie

Diagnosestellung: Bei 28/52 Patienten konnte die MAE primär nicht sicher diagnostiziert werden (53,8%). Bei vielen Patienten bestand jedoch schnell die Differentialdiagnose MAE oder die Patienten wurden initial in die Kategorie der generalisierten Epilepsien eingeordnet. 14/28 Patienten erhielten anfänglich eine andere Diagnose (50%), die zusammengefasst als primär idiopathisch generalisierte Epilepsie (n=5), symptomatische Epilepsie mit sekundär generalisierten Anfällen (n=3), frühkindliche Grand-mal Epilepsie, benigne myoklonische Epilepsie (je n=2), frühkindliche Absence-Epilepsie oder benigne Partialepilepsie (je n=1) bezeichnet wurden. 10/28 Patienten wurden bis zur endgültigen MAE-Diagnose zweimal einer anderen Epilepsie zugeordnet (35,7%), 3/28 Patienten erhielten zunächst drei andere Diagnosen (10,7%) und ein Patient fünf (3,6%). Hier dominierten ebenfalls die oben genannten Epilepsieformen oder die Epilepsie wurde als noch nicht sicher klassifizierte Epilepsie beschrieben. Einer der 52 Patienten wurde nicht als MAE diagnostiziert (1,9%). Seine Anfälle wurden in den Arztbriefen als „generalisierte zerebrale Krampfanfälle“ bezeichnet. Er zeigte jedoch die Anfallstypen einer MAE.

Das mediane Alter bei der Diagnosestellung der MAE bei 51/52 Patienten lag bei 3,5 Jahren (Spannweite 1,7 bis 10,1 Jahre). Die mediane Dauer von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Diagnosestellung betrug 3,3 Monate (Spannweite von einer sofortigen Diagnosestellung bis 7,3 Jahre nach Erstmanifestation).

Therapiebeginn: Die mediane Zeitspanne von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zum Therapiebeginn (verfügbar von 52 Patienten) betrug ca. einen Monat (Spannweite: 1,4 Monate vor dem ersten Anfall (Eindosierung aufgrund von EEG-Auffälligkeiten) bis 3,4 Jahre danach). Die Dauer zwischen Therapiebeginn und endgültiger MAE-Diagnose war von 51 Patienten zu erheben. Bei 17/51 Patienten wurde die Diagnose der MAE gestellt, bevor eine antiepileptische Medikation begonnen wurde (maximale Zeitspanne: 2 Monate). Bei 34/51 Patienten wurde die MAE-Diagnose erst nach Therapiebeginn gestellt (Median 3,4 Monate, Spannweite: MAE-Diagnose bei Therapiebeginn bis 7,1 Jahre danach). Die Medikamente bei Therapiebeginn (verfügbar von 51/52 Patienten) wurden danach eingeteilt, ob sie bei der MAE bzw. generalisierten Epilepsien als Standardmedikament eingesetzt werden:

Tabelle 17 Medikamente bei Therapiebeginn bei 51/52 Patienten mit MAE

Medikament bei Therapiebeginn	n=51 / Prozent
Therapiebeginn mit Standardmedikament	Insgesamt 40
Valproat	36 / 70,6%

Levetiracetam	2 / 3,9%
Topiramat	2 / 3,9%
<u>Therapiebeginn nicht mit Standardmedikament</u>	<u>Insgesamt 11</u>
Sultiam	8 / 15,7%
Oxcarbamazepin	3 / 5,9%

Therapieende: Von 7/52 Patienten lagen keine Daten über ein mögliches Therapieende vor. 9/52 Patienten konnten die antikonvulsive Medikation komplett absetzen. 36/52 Patienten befanden sich bei der letzten Datenaufnahme noch in Therapie. Bei 2/36 Patienten musste aufgrund eines Rezidivs bzw. pathologischer EEG-Befunde nach Therapieende erneut ein Medikament angesetzt werden. Die gesamte Therapiedauer konnte bei elf Patienten (ohne Therapie (n=9), zweiter Therapiestart (n=2)) ermittelt werden. Sie betrug durchschnittlich 5,5 Jahre (Spannweite 1,2 bis 9,1 Jahre). Die mediane Zeitspanne von der Anfallsfreiheit bis zum Therapieende lag bei 4,8 Jahren (1,2 bis 9 Jahre).

Medikamentenwirkung: Die kursiv markierten Zahlen der folgenden Tabelle zeigen jeweils die Medikamentenwirkung mit der maximalen Häufigkeit.

Tabelle 18 Medikamentenwirkung bei 52 Patienten mit MAE

Medikament	Anzahl der Patienten	Provokation von Anfällen	Keine Änderung der Anfälle	Reduktion der Anfälle	Anfallsfreiheit
Valproat	48	1 (2,1%)	11 (22,9%)	17 (35,4%)	19 (39,6%)
Lamotrigin	37	3 (8,1%)	7 (18,9%)	11 (29,7%)	16 (43,2%)
Ethosuximid	30	-	7 (23,3%)	14 (46,7%)	9 (30%)
Levetiracetam	29	1 (3,4%)	17 (58,6%)	6 (20,7%)	5 (17,2%)
Sultiam	20	3 (15%)	13 (65%)	3 (15%)	1 (5%)
Topiramat	19	2 (10,5%)	14 (73,7%)	3 (15,8%)	-
Cortison	14	2 (14,3%)	7 (50%)	5 (35,7%)	-
Clobazam	13	-	7 (53,8%)	6 (46,2%)	-
Oxcarbamazepin	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)	-	-
Phenobarbital	7	1 (14,3%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	-
Brom	6	-	3 (50%)	3 (50%)	-
Clonazepam	5	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	-
Rufinamid	5	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	-
Ketogene Diät	5	-	3 (60%)	2 (40%)	-

Zonisamid	4	1 (25%)	3 (75%)	-	-
Primidon	3	-	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-
Stiripentol	3	-	3 (100%)	-	-
Acetazolamid	2	-	1 (50%)	1 (50%)	-
Mesuximid	2	-	2 (100%)	-	-
Phenytoin	2	-	2 (100%)	-	-
Vigabatrin	1	1 (100%)	-	-	-
Lacosamid	1	-	1 (100%)	-	-
Gabapentin	1	-	1 (100%)	-	-
Methylphenidat	1	-	1 (100%)	-	-
Gleichstrom	1	-	1 (100%)	-	-
Vagus-Nerv-Stimulator	1	-	-	1 (100%)	-

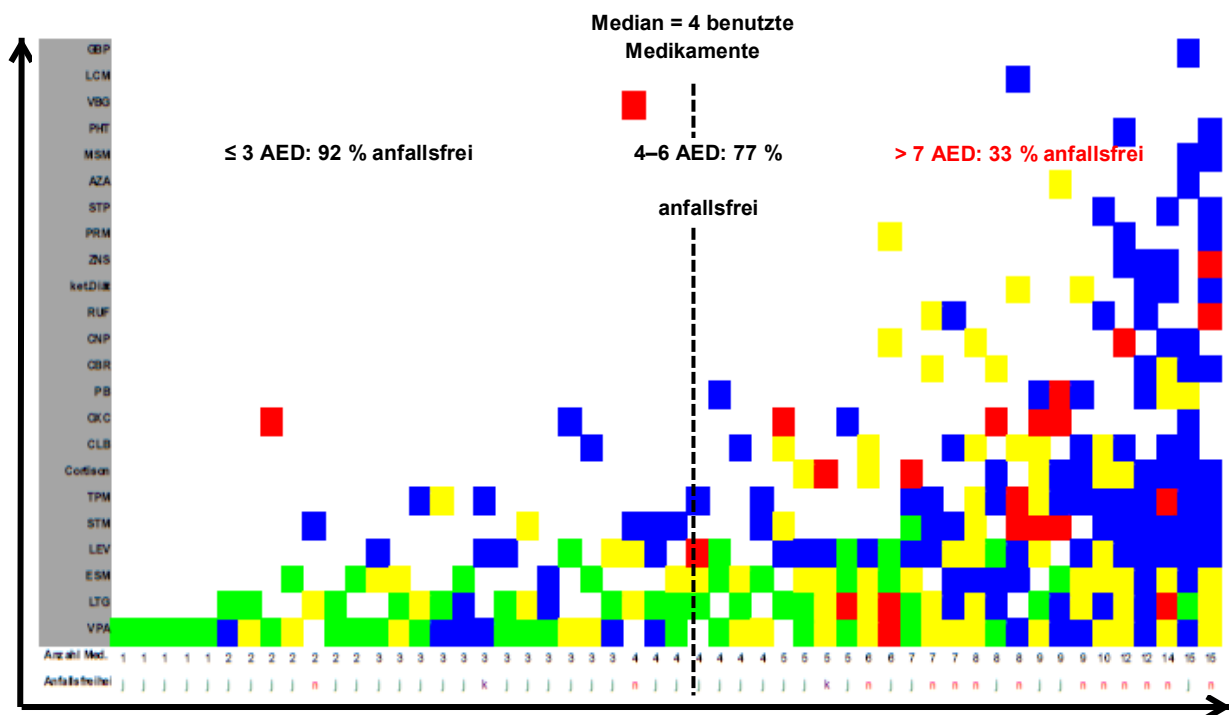


Abbildung 19 Zusammenhang zwischen Medikamentenwirkung und Anzahl der verabreichten Medikamente bei 52 Patienten mit MAE

Y-Achse: AED (antiepileptische Medikamente) mit gebräuchlichen Abkürzungen in absteigender Häufigkeit

X-Achse: 1-15=Anzahl der Medikamente/Patient, j=Anfallsfreiheit, n=Keine Anfallsfreiheit, k=Keine Angaben über Anfallsfreiheit

Wirkung der verschiedenen Medikamente: Grün=Anfallsfreiheit, gelb=Reduktion, blau=Keine Änderung, rot=Provokation

Zusammengefasst überwog die Anfallsfreiheit bei einer Behandlung mit Valproat und Lamotrigin. Eine Besserung der Anfallssituation bewirkte Ethosuximid. Die meisten anderen Medikamente konnten keine dauerhafte Änderung erreichen. Zu einer Provokation von Anfällen kam es bei der Mehrzahl der Patienten, die mit Oxcarbazepin behandelt wurden.

Je weniger antikonvulsive Medikamente verabreicht werden mussten, desto eher wurde die Anfallsfreiheit erreicht. Jedoch konnten Patienten mit MAE auch nach Einnahme einer hohen Anzahl von Medikamenten noch anfallsfrei werden.

Diagnose und Therapie: Auswertung bezüglich „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

- Primäre MAE-Diagnose: 23 Patienten, 82,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 35%, *mittel* 26%, *gut* 35%
- Keine primäre MAE-Diagnose: 28 Patienten, 64,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 32%, *mittel* 57%, *gut* 11%

Patienten, die eine spätere **MAE-Diagnose** erhielten, wurden seltener anfallsfrei. Dies bestätigte die Statistik: „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“: Univariat: p-Wert 0.006, multivariat: p-Wert 0.0005, OR 3.5, Konfidenzintervall 1.7–7.1. Für den Parameter „Prognose“ ergab sich bei prozentual besseren Werten bei primärer MAE-Diagnose statistisch kein signifikanter Zusammenhang (p-Wert 0.309).

Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang für die Parameter „Prognose“ und „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ beim **Alter bei Diagnosestellung** (p-Werte 1 bzw. 0.082, dieser Wert lag jedoch gerade außerhalb des Signifikanzniveaus). Bei der Zeit von der **Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung** bzw. **zum Therapiebeginn** zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Parameter „Prognose“ (p-Werte 0.736 und 0.358).

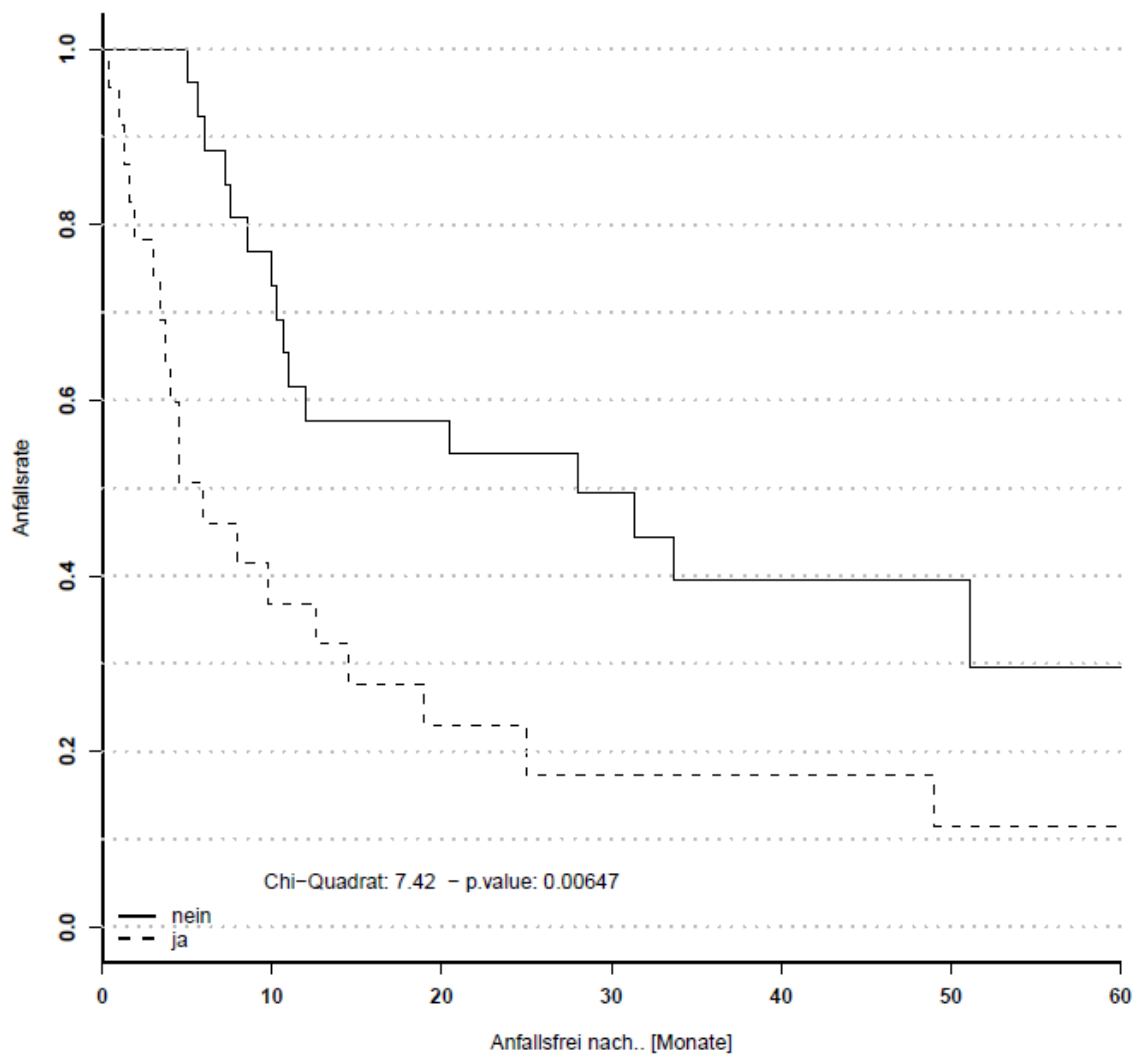


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve: Primäre MAE-Diagnose

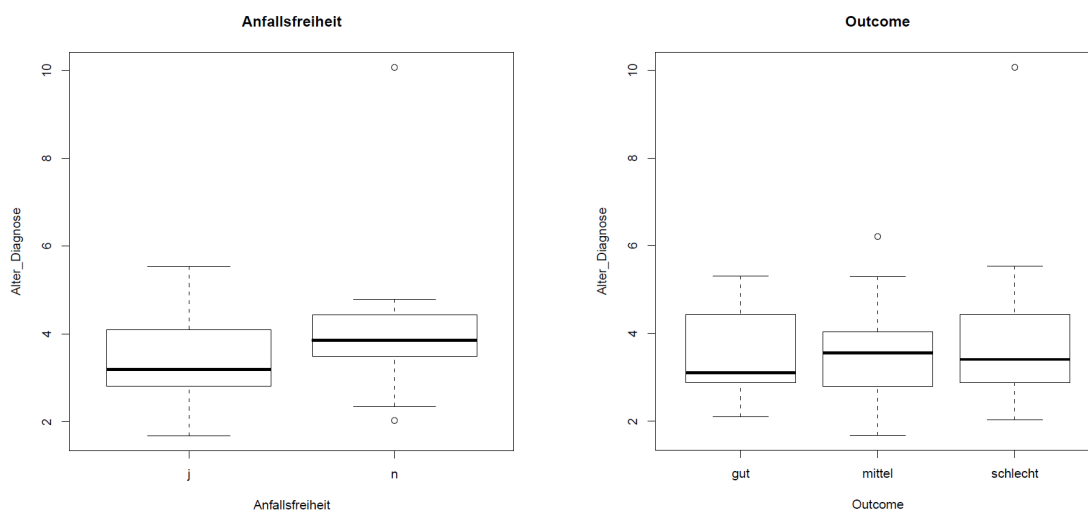


Abbildung 21 Anfallsfreiheit und Prognose in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung in Jahren bei 51 Patienten mit MAE

- Therapiebeginn mit Standardmedikament (Valproat, Levetiracetam, Topiramate): 40 Patienten, 77,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 35%, *mittel* 42,5%, *gut* 22,5%
- Therapiebeginn nicht mit Standardmedikament (Sultiam, Oxcarbamazepin): 11 Patienten, 54,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 27,5%, *mittel* 36,5%, *gut* 27,5%

Trotz der prozentual höheren Anzahl anfallsfreier Patienten bei **Therapiebeginn mit Standardmedikament** ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang für den Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert 0.150). Für den Parameter „Prognose“ zeigte sich weder prozentual noch statistisch (p-Wert 0.640) ein Zusammenhang.

Anzahl der Medikamente: Je mehr Medikamente ein Patient einnehmen musste, desto seltener wurde er anfallsfrei und desto ungünstiger war die Prognose:

- 1 Medikament: 5 Patienten, 100% anfallsfrei, Prognose: *gut* 100%
- 2 Med.: 7 Patienten, 86% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 28,5%, *mittel* 43%, *gut* 14,5%
- 3 Med.: 12 Patienten, 92% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 8,5%, *mittel* 58,5%, *gut* 33%
- 4 Med.: 7 Patienten, 86% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig*, *mittel* jeweils 43%, *gut* 14%
- 5–6 Med.: 6 Patienten, 67% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig*, *mittel* jeweils 50%
- 7–15 Med.: 15 Patienten, 33% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 53%, *mittel* 40%, *gut* 7%

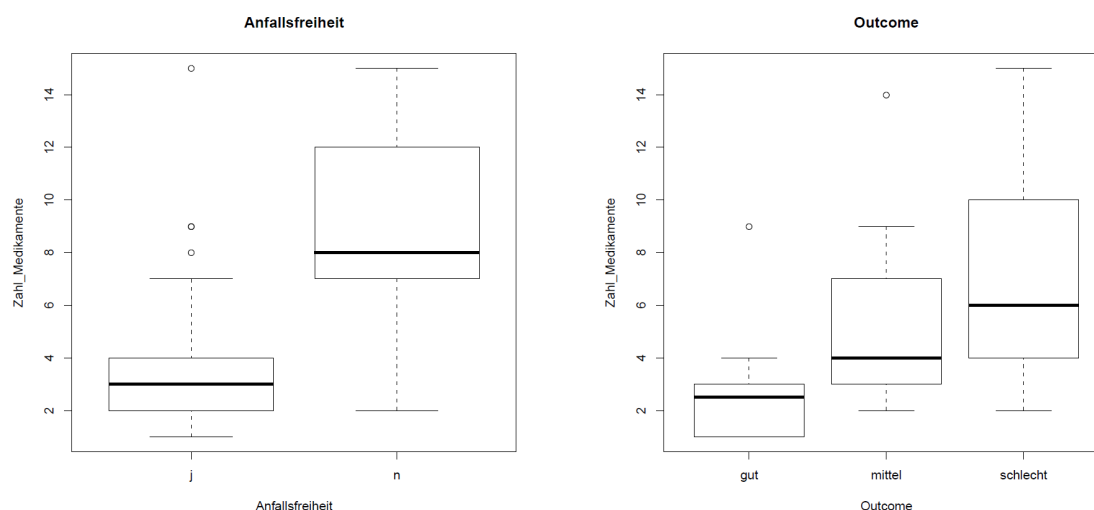


Abbildung 22 Anfallsfreiheit und Prognose in Abhängigkeit von der Zahl der insgesamt verabreichten Medikamente bei 52 Patienten mit MAE

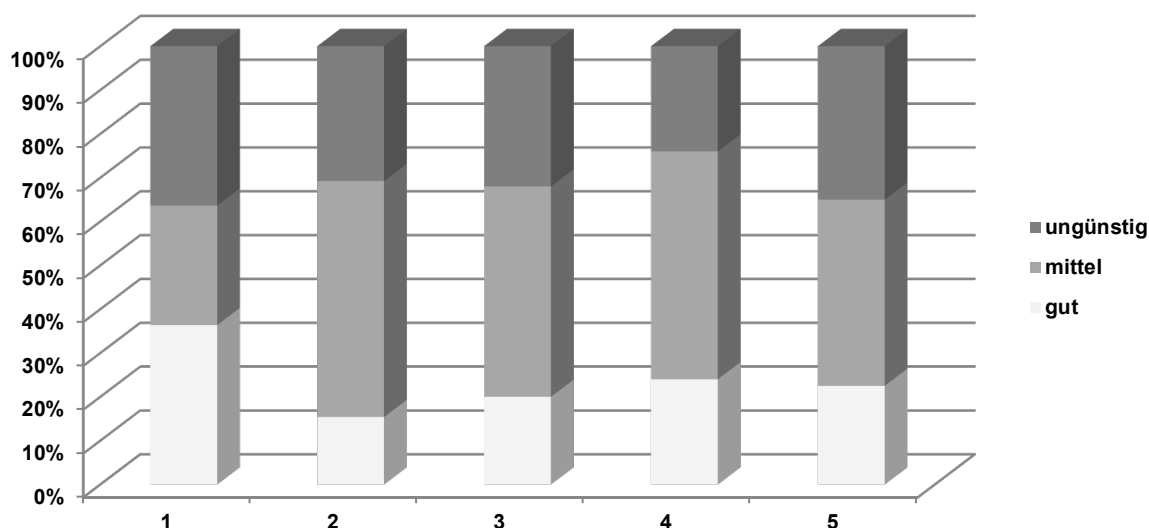


Abbildung 23 „Prognose“ in Bezug auf die Parameter der Diagnose und Therapie

X-Achse: 1. Primäre MAE-Diagnose (n=23), 2. Zeit Erstmanifestation bis Diagnosestellung >3,5 Monate (n=26), 3. Alter bei MAE-Diagnose >3,5 Jahre (n=25), 4. Zeit Erstmanifestation bis Therapiebeginn >1 Monat (n=25), 5. Therapiebeginn mit Standardmedikament: Valproat, Levetiracetam, Topiramamat (n=40)

4.1.7 Epilepsieanamnese: Anfallsfreiheit und Rezidiv

Anfallsfreiheit: Daten über das Erreichen von Anfallsfreiheit waren von 50/52 Patienten verfügbar. 37/50 Patienten wurden anfallsfrei (74%). Der mediane Beobachtungszeitraum (Erstmanifestation der Epilepsie bis letzte Datenaufnahme) dieser Patienten lag bei 4,5 Jahren (Spannweite 3 Monate bis 15,3 Jahre). Die mediane Anzahl der verabreichten Medikamente betrug 3 (1–15 Medikamente). Die mediane Dauer von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zum Erreichen der Anfallsfreiheit betrug 8,6 Monate (1,6 Wochen bis 12,3 Jahre) und von Therapiebeginn bis zur Anfallsfreiheit 6 Monate (0 bis 10,3 Jahre).

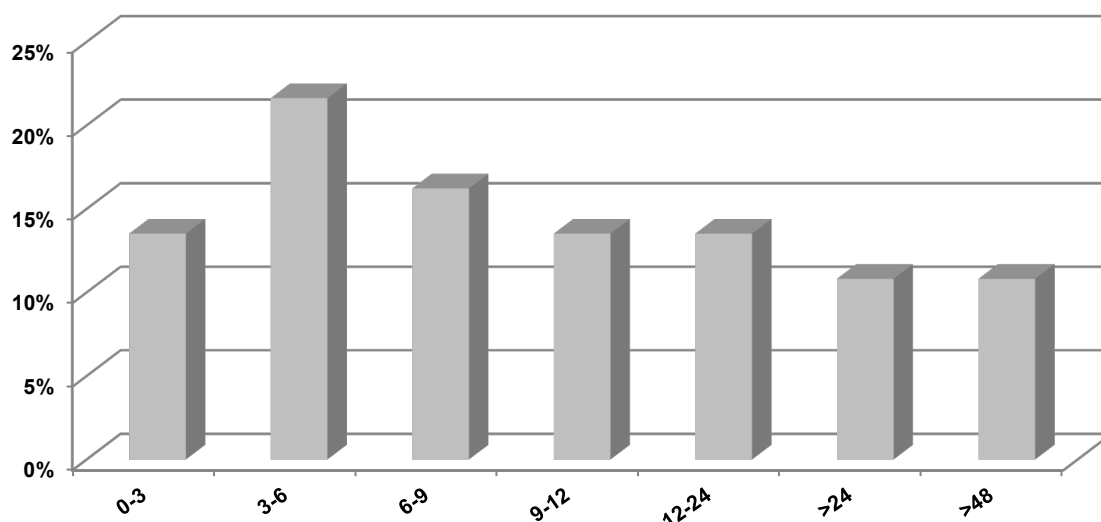


Abbildung 24 Dauer von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit in Monaten bei 37/50 Patienten mit MAE

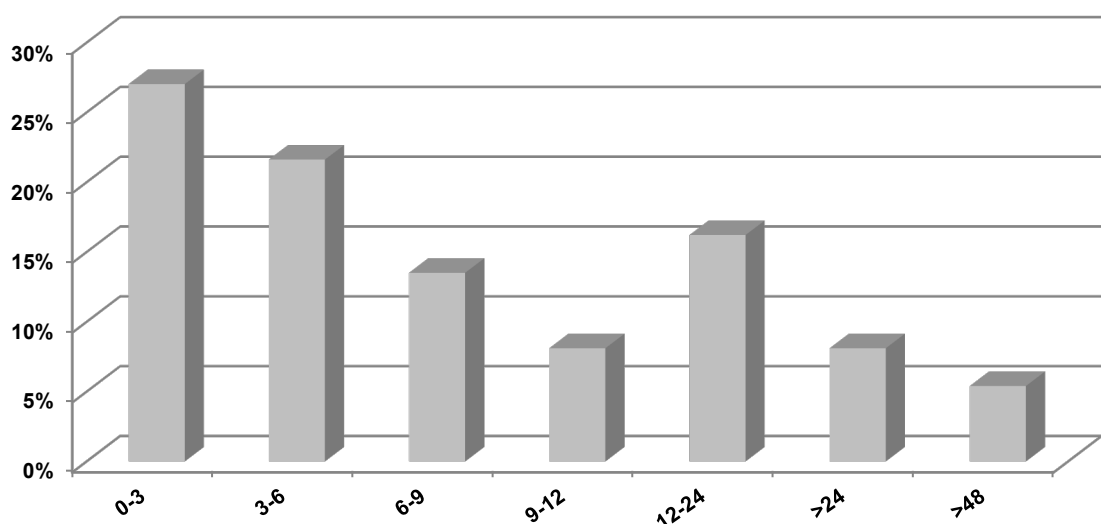


Abbildung 25 Dauer von Therapiebeginn bis zur Anfallsfreiheit in Monaten bei 37/50 Patienten mit MAE

13/50 Patienten waren bei der letzten Datenaufnahme nicht dauerhaft anfallsfrei (26%). Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 3,6 Jahren (Spannweite 2,8 Monaten bis 14,8 Jahre) und war somit knapp ein Jahr kürzer als bei den anfallsfreien Patienten. Der Median der bisherigen Therapiedauer betrug 3,5 Jahre (2,7 Monate bis 14,5 Jahre). Die mediane Anzahl der verabreichten Medikamente betrug 8 (2–15 Medikamente). Die verbliebenen Anfallstypen waren vielseitig. Jeweils 2/13 Patienten hatten nächtliche generalisiert tonisch-klonische oder ausschließlich morgendliche Anfälle. 9/13 zeigten unabhängig von der

Tageszeit diverse Anfallstypen wie generalisiert tonisch-klonische Anfälle, myoklonische oder atonische Anfälle und Absencen. 2/13 Patienten zeigten weiterhin tonische Anfälle.

Tabelle 19 Maximale Anfallsfreiheit bei 13/50 nicht dauerhaft anfallsfreien Patienten mit MAE

Maximale Anfallsfreiheit	n=13
Tage bis Wochen, teilweise Monate	5
2 bis 4 Wochen	4
Tagsüber anfallsfrei, nur nächtliche Anfälle	2
Keinen Tag anfallsfrei	2

Rezidive: Ein Rezidiv wurde definiert als erneuter Anfall nach mindestens sechsmonatiger Anfallsfreiheit. Für 35/37 der anfallsfreien Patienten waren diesbezüglich Daten verfügbar. 12/35 Patienten hatten ein Rezidiv (34,3%). Es handelte sich hauptsächlich um generalisiert tonisch-klonische Anfälle mit (n=3) oder ohne (n=1) febrile Temperaturen. Bei acht Patienten war der Anfallstyp unbekannt. Die mediane Dauer des Auftretens der Rezidive nach primärer Anfallsfreiheit (von 11/12 Patienten verfügbar) betrug 1,3 Jahre (6,5 Monate bis 13 Jahre).

Tabelle 20 Rezidive bei 12/35 Patienten mit MAE

Rezidiv-Beschreibung	n=12
<u>Einmalig, danach wieder anfallsfrei</u>	<u>Insgesamt 7</u>
Keine Besonderheiten	3
Bei Fieber	2
Nach Medikamentenreduktion	1
Nach Erbrechen der Medikamente	1
<u>Vereinzelt, danach immer wieder anfallsfrei</u>	<u>Insgesamt 5</u>
Keine Besonderheiten	2
Bei Fieber	1
Nach Reduktion / Absetzen der Medikamente	2

Anfallsfreiheit und Rezidiv: Auswertung bezüglich „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

- Keine Anfallsfreiheit: 13 Patienten, Prognose: *ungünstig*, *mittel* jeweils 46%
- Anfallsfreiheit: 37 Patienten, Prognose: *ungünstig* 29,5%, *mittel* 38%, *gut* 32,5%
- Späte Anfallsfreiheit (>24 Monate nach Erstmanifestation): 8 Patienten, Prognose: *ungünstig* 50%, *mittel* 37,5% *gut* 12,5%
- Frühe Anfallsfreiheit (<6 Monate nach Erstmanifestation): 14 Patienten, Prognose: *ungünstig* 28,5%, *mittel* 21,5%, *gut* 50%

Daraus lässt sich schließen, dass ein verzögerter Eintritt der **Anfallsfreiheit** bzw. die Persistenz von Anfällen zu einer ungünstigeren „Prognose“ führt. Dies konnte in der statistischen Auswertung bestätigt werden (p-Wert 0.037). Einen signifikanten Zusammenhang bei der einzelnen Betrachtung der Parameter ergab auch der Zeitraum von **Therapiebeginn bis zur Anfallsfreiheit** für den Parameter „Prognose“ (Univariat: p-Wert 0.031 bzw. 0.036, multivariat: p-Wert 0.822, OR 0.85, Konfidenzintervall 0.19–3.7).

12 Patienten hatten ein **Rezidiv**. Die Prognose war in 41,5% *ungünstig*, 33,5% *mittel* und 25% *gut*. Weder für den Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert 0.404) noch für die „Prognose“ (p-Wert 0.161) zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Eine graphische Darstellung der Prognose findet sich unter 4.1.9.

4.1.8 Verhalten

Verhalten vor Beginn der Epilepsie: Diesbezüglich waren Angaben von 37/52 Patienten verfügbar. 7/37 Patienten zeigten primäre Verhaltensauffälligkeiten (18,9%):

- Sechs unruhige, aktive Kinder mit Aggressivität (n=2), schwerer Führung (n=2), Vermeidung vor Körperkontakt (n=1) und Verdacht auf eine Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (n=1)
- Ein verschlossenes, träumerisches, ruhiges Kind, das immer allein spielte

Alle sieben Patienten waren im Epilepsieverlauf weiterhin auffällig im Verhalten. Bei 4/7 Patienten kam es zu einer Besserung des Verhaltens nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende. Bei 2/7 Patienten blieb das Verhalten unverändert. Bei einem Patienten waren keine Angaben verfügbar.

22/30 der primär unauffälligen Patienten entwickelten im Epilepsieverlauf Auffälligkeiten im Verhalten (73,3%). Bei elf Patienten besserte sich das Verhalten nach der aktiven Phase der Epilepsie wieder, bei fünf Patienten blieb es auffällig und von sechs Patienten konnten keine Daten erhoben werden. 8/30 Patienten waren auch während der Epilepsie unauffällig. Hiervon blieben vier nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende unauffällig, zwei Patienten verschlechterten sich im Verhalten und zwei Patienten verbesserten sich trotz initial unauffällig eingeschätztem Verhalten (Aufmerksamkeit, Verständnis, Aktivität).

Verhalten während der aktiven Phase der Epilepsie: Angaben waren von 47/52 Patienten verfügbar. 10/47 Patienten zeigten keine Verhaltensauffälligkeiten (21,3%). Hiervon wurden acht Patienten bereits oben beschrieben, von zwei Patienten gab es keine weiteren Daten.

37/47 Patienten waren während der aktiven Phase der Epilepsie verhaltensauffällig (78,7%). 29/37 Patienten wurden oben erläutert. Von 8/37 Patienten waren keine weiteren Daten verfügbar. Die Verhaltensauffälligkeiten wurden in Gruppen eingeteilt und zusammengefasst. Bei elf Patienten war eine der Verhaltensauffälligkeiten festzustellen, bei 20 Patienten waren es zwei. Fünf Patienten zeigten drei verschiedene Verhaltensweisen und ein Patient vier.

Tabelle 21 Verhaltensauffälligkeiten während der aktiven Phase der Epilepsie bei 37/47 Patienten mit MAE

Verhaltensauffälligkeiten	n=37²⁸ (Prozent)
Aggressiv, aufbrausend, leicht reizbar, impulsiv, stimmungslabil	18 (48,6%)
Unruhig, aktiv	18 (48,6%)
Verschlossen, ängstlich, weinerlich, zurückhaltend, auf Mutter fixiert	11 (29,7%)
Sehr kontaktfreudig, zum Teil distanzlos	6 (16,2%)
Ruhig, träumerisch, zum Teil sediert	4 (10,8%)
Emotionslos, desinteressiert, stereotype Bewegungen, autistisch	4 (10,8%)
Störungen des Sozialverhaltens, Integrationsprobleme	4 (10,8%)
Oppositionelles Verhalten	3 (8,1%)
Nachdenklich, niedergeschlagen	1 (2,7%)
Verhalten wie ein Erwachsener, keine kindlichen Züge	1 (2,7%)

Verhalten nach Erreichen von Anfallsfreiheit: Angaben über das Verhalten bei dauerhafter Anfallsfreiheit bzw. während der anfallsfreien Zeit gab es von 27/52 Patienten. Bei 16/27 Patienten konnte hier eine Besserung des Verhaltens festgestellt werden (59,3%).

Verhalten nach Therapieende: Daten waren von 7/52 Patienten verfügbar. Drei Patienten zeigten eine Besserung, drei waren vorher nie verhaltensauffällig. Von einem Patienten mit unauffälligem Verhalten bei Therapieende gab es keine Angaben zum vorherigen Verhalten.

Verhalten: Auswertung bezüglich „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

- Auffälliges Verhalten vor Epilepsiebeginn: 7 Patienten, 71,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 57%, *mittel* 43%
- Keine Besserung bzw. Verschlechterung des Verhaltens bei Anfallsfreiheit: 9 Patienten, 2/9 Pat. nicht dauerhaft anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 33,5%, *mittel* 55,5%, *gut* 11%

²⁸ Mehrfachnennungen.

- Unauffälliges Verhalten während der aktiven Phase der Epilepsie: 10 Patienten, 90% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 30%, *mittel* 20%, *gut* 40%
- Unauffälliges Verhalten während und nach der Epilepsie: 6 Patienten, 100% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 33,5%, *mittel* 16,5%, *gut* 50%

Anhand dieser prozentualen Auswertung konnte demonstriert werden, dass Patienten mit unauffälligem **Verhalten** schneller anfallsfrei wurden und eine bessere Prognose zeigten. In der statistischen Auswertung der Patientin mit primär auffälligem Verhalten ergab sich für die Parameter „Prognose“ (p-Wert 0.084, an der Grenze zum Signifikanzniveau) und „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert 0.981) kein signifikanter Zusammenhang. Eine graphische Darstellung der Prognose findet sich unter 4.1.9.

4.1.9 Entwicklung, Förderbedarf und Prognose

Migrationshintergrund: Daten waren diesbezüglich von 51/52 Patienten verfügbar. 5/51 Patienten hatten einen Migrationshintergrund.

Motorische Entwicklung und Sprachentwicklung: Hinsichtlich der kindlichen Entwicklung erfolgte die Einteilung aufgrund der unterschiedlichen Angaben in den Akten bei 52 Patienten entweder in Monaten oder mit Hilfe einer Darstellung in Worten.

Tabelle 22 Motorische Entwicklung und Sprachentwicklung bei 52 Patienten mit MAE

	Freies Sitzen	Drehen	Krabbeln	Freies Gehen	Erste Worte	Erste Sätze
Patienten gesamt	41/52	12/52	22/52	51/52	49/52	36/52
Patienten: Monate	31/52	3/52	13/52	48/52	34/52	13/52
Median Monate	7,5	6	10	13	12	24
Minimum Monate	4	6	5,5	8	7	16
Maximum Monate	14	9	26	24,5	24	36
Patienten: Worte	10/52	9/52	9/53	3/53	15/52	23/52
Im Rahmen	9	8	8	1	9	12
Verzögert	1	0	0	1	5	7
Nicht erlernt	0	1	1	1	1	4

Zur Auswertung wurden die „Essentiellen Grenzsteine“ der kindlichen Entwicklung verwendet. Die Ergebnisse in Monaten wurden mit denen in Worten zusammengefasst.

- **Freies Sitzen:** Grenzwert 9. Lebensmonat: 8/41 Patienten konnten erst verzögert nach dem 9. Lebensmonat frei sitzen (19,5%).
- **Freies Gehen:** Grenzwert 18. Lebensmonat: 1/51 Patienten hat das Laufen nicht erlernt. 7/51 Patienten konnten erst verzögert frei laufen (13,7%).
- **Erste Worte:** Grenzwert 15. Lebensmonat: 1/49 Patienten hat nicht gelernt zu sprechen. 10/49 Patienten konnten erst verzögert erste Worte sprechen (20,4%).

Entwicklung vor Beginn der Epilepsie: Daten konnten diesbezüglich von 51/52 Patienten erfasst werden. Bei 40/51 Patienten war die Entwicklung primär unauffällig (78,4%). Hiervon zeigten 34 Patienten im Verlauf der Epilepsie Entwicklungsstörungen. Von zwei Patienten gab es keine weiteren Angaben. Vier Patienten waren bezüglich ihrer Entwicklung komplett unauffällig. Diese Patienten wurden alle mit einem Medikament anfallsfrei und zeigten keine Auffälligkeiten in der Familienanamnese und im Verhalten oder komplexe Anfallstypen. 21/34 Patienten mit Entwicklungsstörungen im Epilepsieverlauf konnten nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende Fortschritte erzielen. Keine Besserung der Entwicklung zeigten 3/34 Patienten. Von zehn Patienten waren keine Daten verfügbar.

Bei 11/51 Patienten traten primäre Entwicklungsstörungen auf (21,6%): Sprache (n=4), Psychomotorik und Sprache (n=4), Psychomotorik (n=1), globale Entwicklungsverzögerung (n=2). Alle elf Patienten zeigten während der aktiven Phase der Epilepsie weiterhin Entwicklungsauffälligkeiten. Vier Patienten machten nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende Fortschritte. Bei zwei Patienten zeigte sich keine Besserung, bei einem Patienten verschlechterte sich die Entwicklung und von vier Patienten waren nach Erreichen von Anfallsfreiheit keine Daten verfügbar.

Der Patient, von dem keine Angabe zur primären Entwicklung vorlag, zeigte im Epilepsieverlauf eine Entwicklungsretardierung. Weitere Angaben waren nicht erhältlich.

Entwicklung während der aktiven Phase der Epilepsie: Angaben waren von 50/52 Patienten vorhanden. Bei 46/50 Patienten (92%) zeigten sich hier Auffälligkeiten.

Tabelle 23 Entwicklungsstörungen während der aktiven Phase der Epilepsie bei 46/50 Patienten mit MAE

Entwicklungsstörungen	n=46 (Prozent)
Globale Entwicklungsverzögerung	29 (63%)

Motorische Entwicklungsverzögerung	9 (19,6%)
Sprachentwicklungsverzögerung	4 (8,7%)
Leichte Entwicklungsverzögerung	3 (6,5%)
Emotionale Entwicklungsstörung	1 (2,2%)

Entwicklung nach Erreichen von Anfallsfreiheit: Von 28/52 Patienten waren Daten verfügbar. 22/28 Kinder zeigten eine Besserung der zuvor auffälligen Entwicklung (78,6%).

Entwicklung nach Therapieende: Daten waren von 5/52 Patienten erhältlich. Bei 3/5 Kindern kam es zu einer Besserung der zuvor auffälligen Entwicklung (60%).

Therapie- und Förderbedarf: Daten über angewandte Therapien lagen von 52 Patienten vor. 21 Patienten erhielten Physiotherapie (40,4%), 38 Patienten Ergotherapie (73,1%) und 27 Patienten Logopädie (51,9%). Bei 12/52 Kindern waren alle Therapieformen erforderlich (23,1%), bei 18 Patienten waren es zwei (34,6%) und 14 Patienten erhielten nur eine der Therapien (26,9%). Bei acht Patienten war keine der genannten Therapiemöglichkeiten nötig (15,4%). Davon erhielten vier Patienten auch keine andere Förderungsmaßnahme. Bei vier Kindern war eine alternative Therapie notwendig (Frühförderung, Heilpädagogik, psychologische Betreuung, Helm). Derart sonstige Therapiemaßnahmen wurden insgesamt von 41/52 Patienten (78,8%) neben Physiotherapie, Ergotherapie und/oder Logopädie benötigt. Bei vier Patienten wurde ein GdB 100 angegeben.

Tabelle 24 Sonstige Therapiemaßnahmen bei 41/52 Patienten mit MAE

Therapiemaßnahmen	n=Anzahl ²⁹
Frühförderung / Heilpädagogische Förderung	29 (21/8)
Therapeutisches Reiten / Schwimmen / Turnen	24 (11/7/6)
Schutzhelm	19
Psychische Betreuung und Beratung, Lebens- und Familienhilfe / Einzelbetreuung, ambulante Tagespflege, Schulbegleitung	12 (6/6)
Fördergruppe, Gruppentherapie / Gedächtnis- und Konzentrationstraining, Lern- und Rechtschreibtherapie	6 (4/2)
Musikalische Früherziehung / Montessori-Therapie	5 (3/2)
Spezifische graphomotorische Förderung / Wahrnehmungstraining	4 (2/2)
Toilettentraining / Lispelgruppe / Motoskopische Behandlung	3 (1/1/1)

²⁹ Mehrfachnennungen. Häufigkeiten der Therapiemaßnahmen: 1. 32%, 2. 29%, 3. 15%, 4. 10%, 5. 12%, 6. 2%.

Insgesamt erhielten 48/52 Patienten eine der oben genannten Therapieformen (92,3%), nur vier Patienten benötigten keinerlei Förderung (7,7%). Folgende Abbildung fasst den Förderbedarf der 52 Patienten zusammen, wobei jeweils nur eine Therapiemaßnahme berücksichtigt wird.

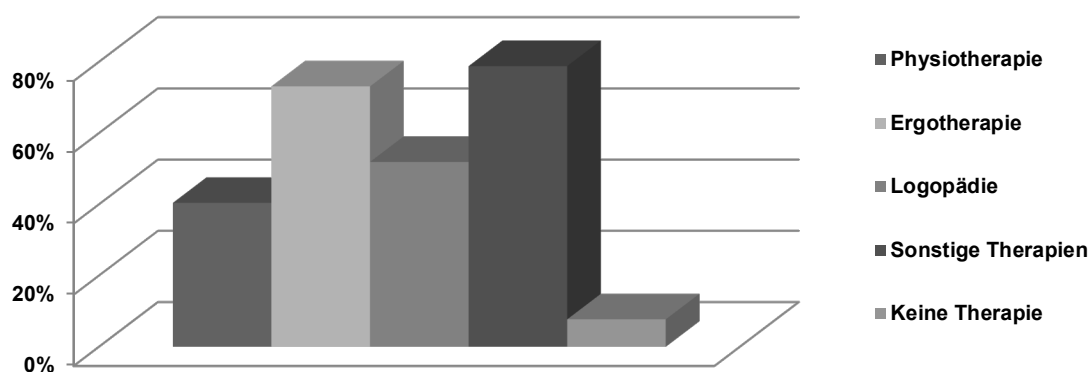


Abbildung 26 Therapie- und Förderbedarf bei 52 Patienten mit MAE

Kindergarten, Schule und Werdegang

Kindergarten: Angaben über die primäre Kindergartenform waren von 42/52 Patienten verfügbar. 35/42 Patienten (83,3%) besuchten einen Regel-Kindergarten ohne Förderbedarf. 6/42 Patienten (14,3%) benötigten im Regel-Kindergarten eine Förderungsmaßnahme (Integrationsstatus (n=5), heilpädagogische Betreuung (n=1)). Ein Patient (2,4%) besuchte primär den heilpädagogischen Kindergarten.

Daten über einen Kindergartenwechsel im Epilepsieverlauf waren von 41/52 Patienten vorhanden. 18/41 Kinder (primärer Regel-Kindergarten ohne Förderbedarf (n=17), heilpädagogischer Kindergarten (n=1)) mussten aufgrund von Entwicklungsstörungen ihren Kindergarten wechseln bzw. erhielten eine Förderungsmaßnahme (44%). Über die Kindergartenform nach dem Wechsel konnte folgende Daten erhoben werden:

Tabelle 25 Kindergartenform nach Wechsel bei 18/41 Patienten mit MAE

Kindergartenform	n=18
Integrationsstatus im Regel-Kindergarten	13
Heilpädagogischer Kindergarten	2
Förderkindergarten	2
Kindergarten für Körperbehinderte	1

Von 8/52 Patienten gab es keine Angaben bezüglich eines primären oder sekundären Kindergartens. Diese Kinder benötigten folgende Förderungsmaßnahmen: Integrationsstatus im Regel-Kindergarten (n=6), heilpädagogischer Kindergarten (n=2).

Schule: Informationen über eine Rückstellung vor Schulbeginn bzw. die Schulform waren von 30/52 Patienten verfügbar. 9/30 Patienten waren von einer Rückstellung der Einschulung betroffen (30%). Vier Patienten (44%) benötigten im Verlauf besondere Förderungsmaßnahmen in der Schule (z.B. Integrationsstatus, Schulbegleitung, Förderschule). Zwei Patienten besuchten dauerhaft die Regelschule und von drei Patienten gab es keine Angaben.

21/30 Patienten wurden regelrecht eingeschult (70%). Schulische Förderungsmaßnahmen benötigten 11/21 Patienten (52,4%). Zehn Patienten besuchten dauerhaft die Regelschule.

Von 3/22 Patienten ohne Angaben über eine Rückstellung konnte die Schulform erhoben werden. Alle Kinder benötigten hier Förderungsmaßnahmen: Integrationsstatus in der Regelschule (n=2), Förderschule für geistig Behinderte (n=1).

Ausbildung/Praktika: Von 6/52 Patienten waren Angaben über den beruflichen Werdegang verfügbar. Dabei handelte es sich um ein Berufsvorbereitungsjahr (n=3), ein Praktikum in einer Werkstatt (n=1), eine theoriereduzierte Maurerlehre (n=1) und ein Studium zum Kapitän nach dem Abitur (n=1).

Prognose: Bei 41/52 Patienten wurde eine psychologische Testung durchgeführt, die bei 37/41 Patienten (90,2%) auffällig war. Das mediane Alter bei der ersten Untersuchung (von 40 Patienten verfügbar) betrug 4,9 Jahre (Spannweite 1,4 bis 12,2 Jahre). Bei mehreren Untersuchungen wurden die Ergebnisse zu einer Hauptdiagnose summiert und zusammen mit den Daten zu Entwicklung, Verhalten und Förderbedarf bei der Beurteilung der Prognose berücksichtigt. Angaben über die Prognose waren somit von 51/52 Patienten verfügbar:

- 17/51 Patienten: *ungünstige* Prognose (33,3%)
- 22/51 Patienten: *mittlere* Prognose (43,2%)
- 12/51 Patienten: *gute* Prognose (23,5%)

Bei einem Patienten (34) war die Prognose nicht zu beurteilen. Der Patient war zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung nur wochenweise anfallsfrei, befand sich aber auch erst seit knapp 8 Monaten in Therapie. Eine psychologische Testung bzw. Angaben zu Entwicklung und Kindergarten- oder Schulform waren nicht vorhanden.

Bei einigen Patienten lagen bei Datenaufnahme keine aktuellen Befunde des kognitiven Zustands vor. Eine ausführliche Darstellung der Prognose findet sich im Anhang 10.7. Im Folgenden werden die Daten nach Diagnosen zusammengefasst.

Tabelle 26 Zusammenfassung von 17/51 Patienten mit MAE mit *ungünstiger* Prognose

Diagnose	n	Anfalls-freiheit	Kindergarten / Schule	Förderung
Globale Entwicklungsstörung	2	j: n=1 n: n=1	Heilpäd. KiGa: n=1 Förderschule: n=1	≥ 3: n=1 < 3: n=1
Entwicklungsstörung mit Verhaltensauffälligkeiten	1	j: n=1	Regelschule: n=1	< 3: n=1
Entwicklungsstörung mit mentaler Retardierung	1	j: n=1	Integrationsstatus in Regelschule: n=1	≥ 3: n=1
Entwicklungsstörung mit mentaler Retardierung und Verhaltensauffälligkeiten	3	j: n=2 n: n=1	Förderschule: n=3	≥ 3: n=3
Mentale Retardierung	5	j: n=4 n: n=1	Integrationsstatus im Regel-KiGa / Regelschule: n=2 Förderschule: n=3	≥ 3: n=4 < 3: n=1
Mentale Retardierung mit Verhaltensauffälligkeiten	4	j: n=2 n: n=2	Integrationsstatus im Regel-KiGa: n=1 Förderschule: n=3	≥ 3: n=2 < 3: n=2
Keine Testung	1	n: n=1	Förder-KiGa	≥ 3: n=1

11/17 Patienten mit *ungünstiger* Prognose wurden anfallsfrei (64,7%). Die Patienten erhielten eine mediane Anzahl von sechs Medikamenten (anfallsfreie Patienten: 4, nicht anfallsfrei: 11). 70,6% der Patienten benötigten mehr als drei Förderungsmaßnahmen. Nur ein Patient besuchte die Regelschule (5,9%). Die anderen Kinder erhielten entweder einen Integrationsstatus (23,5%) oder besuchten einen heilpädagogischen bzw. speziellen Förderkindergarten (11,8%) oder eine Förderschule (58,8%).

Tabelle 27 Zusammenfassung von 22/51 Patienten mit MAE mit *mittlerer* Prognose

Diagnose	n	Anfalls-freiheit	Kindergarten / Schule	Förderung
Altersgemäße Entwicklung im unteren Durchschnitt	1	n: n=1	Integrationsstatus in Regelschule: n=1	≥ 3: n=1

Verhaltensauffälligkeiten / ADHS	1	j: n=1	Integrationsstatus im Regel-KiGa: n=1	≥ 3: n=1
Nicht altersentsprechende Entwicklung	1	k=keine Angabe	Regel-KiGa: n=1	≥ 3: n=1
Sprachentwicklungsstörung bei durchschnittlicher Intelligenz	5	j: n=3 n: n=2	Regel-KiGa: n=1 Integrationsstatus im Regel-KiGa: n=4	≥ 3: n=4 < 3: n=1
Teilleistungsstörung / diskrete Entwicklungsstörung bei durchschnittlicher Intelligenz	9	j: n=7 n: n=2	Regel-KiGa: n=1 Regelschule: n=4 Integrationsstatus im Regel-KiGa / Regelschule: n=4	≥ 3: n=7 < 3: n=1 keine: n=1
Globale Entwicklungsstörung bei durchschnittlicher Intelligenz	5	j: n=3 n: n=1 k: n=1	Integrationsstatus im Regel-KiGa / Regelschule: n=4 Heilpäd. KiGa: n=1	≥ 3: n=5

14/22 Patienten mit *mittlerer* Prognose wurden anfallsfrei (63,6%). Der Median der eingenommenen Medikamente betrug vier (anfallsfreie Patienten: 3, nicht anfallsfrei: 7). 86,4% der Patienten benötigten mehr als drei Förderungsmaßnahmen. 31,8% der Patienten besuchten einen Regelkindergarten bzw. eine Regelschule, 4,5% einen heilpädagogischen Kindergarten und 63,7% der Kinder erhielten einen Integrationsstatus.

Tabelle 28 Zusammenfassung von 12/51 Patienten mit MAE mit *guter* Prognose

Diagnose	n	Anfallsfreiheit	Kindergarten / Schule	Förderung
Normale kognitive Entwicklung	3	j: n=3	Regelschule: n=2 Lernhilfeschule: n=1	≥ 3: n=1 < 3: n=2
Wenig beeinträchtigte Entwicklung	2	j: n=2	Regel-KiGa: n=1 Regelschule: n=1	< 3: n=2
Keine Testung	7	j: n=7	Regel-KiGa: n=2 Regelschule: n=5	≥ 3: n=1 < 3: n=3 keine: n=3

Alle 12 Patienten mit *guter* Prognose wurden anfallsfrei. Hierfür wurden durchschnittlich 2,5 Medikamente verabreicht. 25% der Patienten benötigten keine, 58,3% weniger als drei und 16,7% mehr als drei Förderungsmaßnahmen. 91,7% der Patienten besuchten bei Abschluss der Datenaufnahme einen Regel-Kindergarten bzw. eine Regelschule.

Entwicklung / Förderbedarf: Auswertung bezüglich „Anfallsfreiheit“ und „Prognose“

Von den fünf Patienten mit **Migrationshintergrund** wurden 80% anfallsfrei, jeweils 40% hatten eine *ungünstige* bzw. *mittlere* Prognose und 20% eine *gute* Prognose. In der statistischen Auswertung fand sich weder für den Parameter „Prognose“ (p-Wert 0.799) noch für die „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert 0.699) ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

- Primär auffällige **Entwicklung**: 11 Patienten, 72,5% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 63,5%, *mittel* 36,5%
- Keine Besserung bzw. Verschlechterung der Entwicklung bei Anfallsfreiheit: 6 Patienten, 83% anfallsfrei, 1/6 Pat. nicht dauerhaft anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 83%, *mittel* 17%
- Unauffällige Entwicklung während und nach der Epilepsie: 4 Patienten, 100% anfallsfrei. Prognose: *gut* 100%

Diese Daten zeigen, dass Patienten mit Entwicklungsstörungen weniger häufig anfallsfrei werden und die Prognose ungünstiger ist. Auch in der statistischen Auswertung der Patienten mit primär retardierter Entwicklung zeigte sich für den Parameter „Prognose“ ein signifikanter Zusammenhang (univariat: p-Wert 0.009 bzw. 0.011, multivariat: p-Wert 0.005, OR 12.5, Konfidenzintervall 2.4–85.0). Bei der „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ lag der p-Wert jedoch mit 0.876 deutlich außerhalb der Signifikanzniveaus.

Bei 12 Patienten bestand die Notwendigkeit von Krankengymnastik, Ergotherapie und Logopädie (75% anfallsfrei, Prognose: *ungünstig* 33,5%, *mittel* 58,5%, *gut* 8%). Im Gegensatz dazu gab es vier Patienten, die keinerlei **Therapie- oder Förderbedarf** benötigten und zu 100% anfallsfrei wurden und zu 25% *mittel* und 75% *gut* aus der Epilepsie kamen. Daraus lässt sich schließen, dass Patienten, die keine Förderungsmaßnahmen benötigen, grundsätzlich einen günstigeren Epilepsieverlauf haben.

In der Statistik korrelierte eine ungünstigere **Prognose** mit dem Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert 0.004).

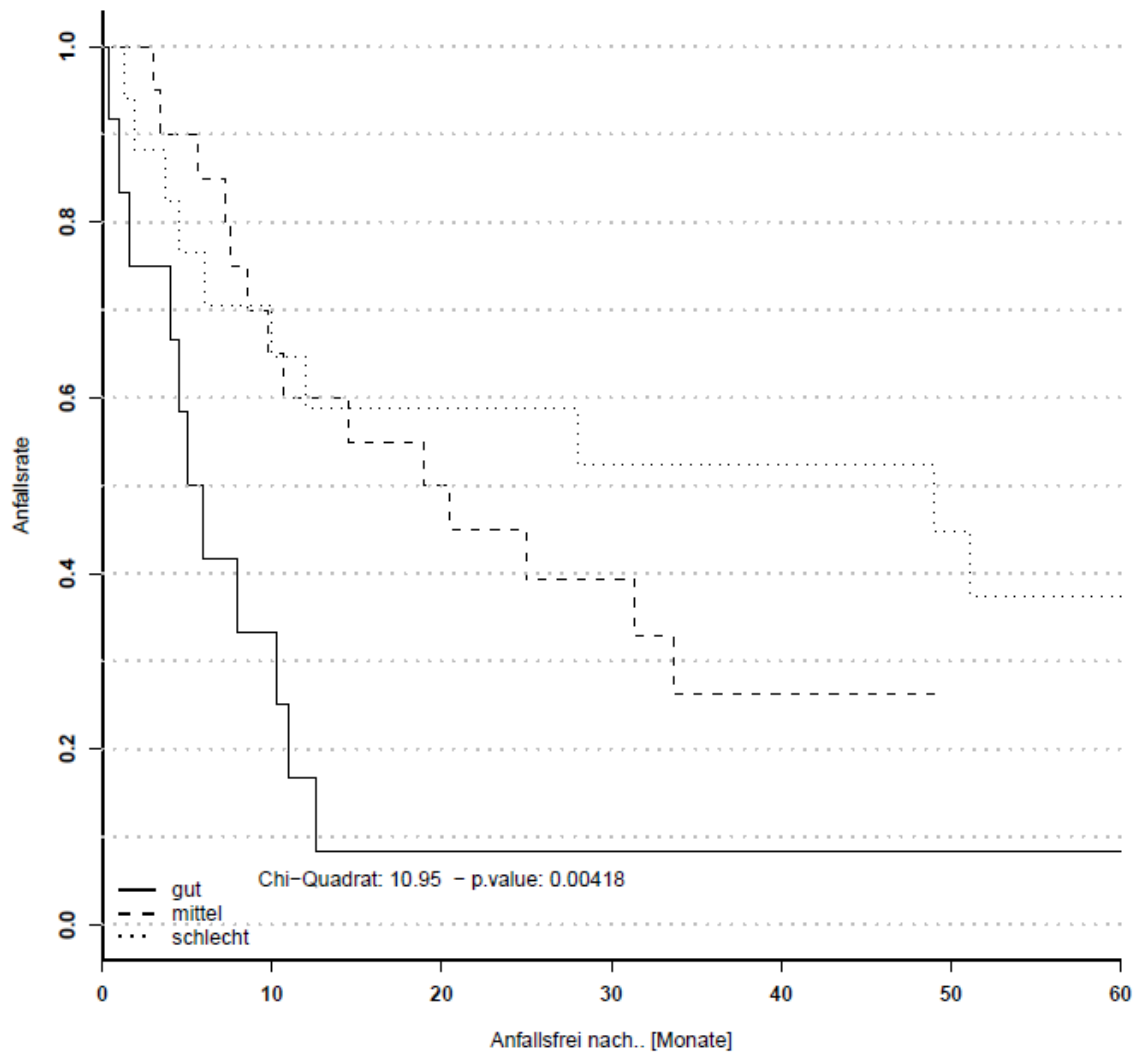


Abbildung 27 Kaplan-Meier-Kurve: Prognose

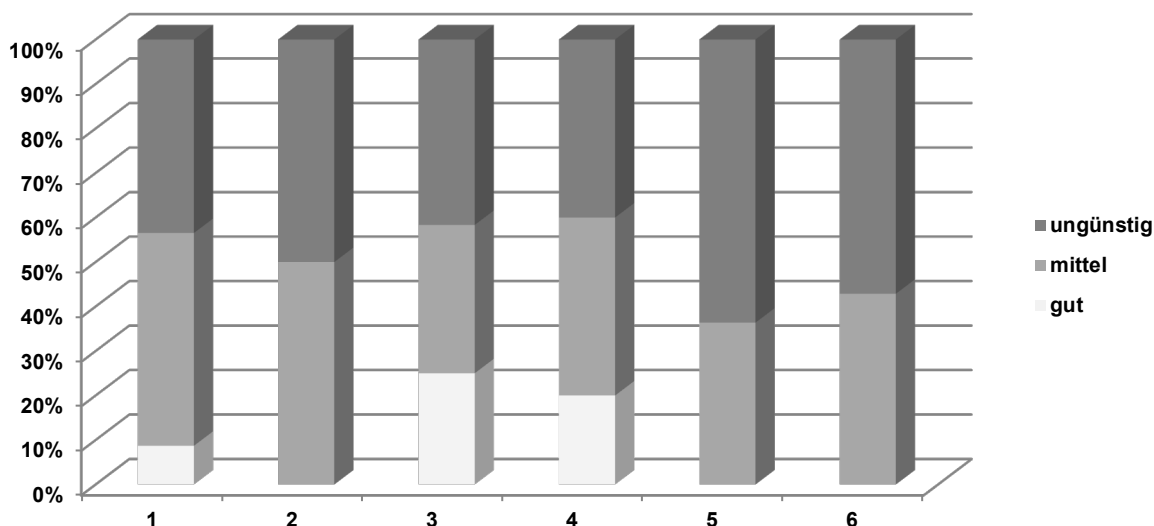


Abbildung 28 „Prognose“ in Bezug auf die Parameter der Anfallsfreiheit, Rezidiv, Entwicklung und Verhalten

X-Achse: 1. Zeit Therapiebeginn bis Anfallsfreiheit >12 Monate (n=23), 2. Keine Anfallsfreiheit (n=12), 3. Rezidiv (n=12), 4. Migrationshintergrund (n=5), 5. Primär retardierte Entwicklung (n=11), 6. Primär auffälliges Verhalten (n=7)

4.1.10 Statistische Auswertung anhand von Anfallsfreiheit und Prognose

Tabelle 29 Statistisch signifikante Einflussgrößen auf die Zielgröße „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“

Einflussgrößen mit signifikant längerer Zeit bis zur Anfallsfreiheit	p-Wert	Anteile
Univariate Analyse (Log-Rank-Test):		
Tonische Anfälle	0.001	16/50 Patienten (32%)
Ungünstige Prognose	0.004	17/49 Patienten (34,7%)
Keine primäre MAE-Diagnose	0.006	26/49 Patienten (53,1%)
Auffälligkeiten in der zerebralen MRT	0.037	8/50 Patienten (16%)
Nach 2. Schritt der multivariaten Analyse (Cox Regression):		
Tonische Anfälle	0.0002	Odds Ratio: 0.19 Konfidenzintervall: 0.08 – 0.45
Keine primäre MAE-Diagnose	0.0005	Odds Ratio: 3.5 Konfidenzintervall: 1.7 – 7.1

Tabelle 30 Statistisch signifikante Einflussgrößen auf die Zielgröße „Prognose“

Einflussgrößen mit signifikant ungünstiger Prognose	p-Wert	Anteile
Univariate Analyse (Cochran-Armitage-Test / Ordinale Regression):		
Auffälligkeiten in der zerebralen MRT	0.001 / 0.005	8/51 Patienten (15,7%)
Primär retardierte Entwicklung	0.009 / 0.011	11/50 Patienten (22%)
Tonische Anfälle	0.009 / 0.010	16/51 Patienten (31,4%)
Auffälligkeiten während der Schwangerschaft	0.009 / 0.014	16/51 Patienten (31,4%)
Zeit von Therapiebeginn bis Anfallsfreiheit > 12 Monate	0.031 / 0.036	23/51 Patienten (45,1%)
Keine Anfallsfreiheit	0.037 / -	12/49 Patienten (24,5%)
Keine myoklonisch-atonischen Anfälle bei Erstmanifestation	0.045 / 0.047	44/51 Patienten (86,3%)
Nach 2. Schritt der multivariaten Analyse (Ordinale Regression):		
Auffälligkeiten in der zerebralen MRT	0.002	Odds Ratio: 56.3 Konfidenzintervall: 6.4 – 1349.8
Primär retardierte Entwicklung	0.005	Odds Ratio: 12.5 Konfidenzintervall: 2.4 – 85.0
Tonische Anfälle	0.008	Odds Ratio: 8.1 Konfidenzintervall: 1.9 – 44.6

Im Anhang 10.9 findet sich die ausführliche statistische Auswertung aller Einflussgrößen. Im Anhang 10.10 werden die Patienten nach der Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit in Gruppen eingeteilt und jeweils in Bezug auf Auffälligkeiten aller erhobenen Daten analysiert. Dies entspricht der statistischen Auswertung und soll Risikofaktoren für einen negativen Verlauf der Epilepsie aufzeigen.

4.2 Genetische Daten: *SLC2A1*

Tabelle 31 Variante des *SLC2A1*-Gens bei 1/25 Patienten mit MAE

Gen	<i>SLC2A1</i> ENST00000426263
Lokalisation	Chromosom 1: 43,391,519-43,424,501
Variante	c.804C>T; p.Thy268Tyr; g.43395327; stille Mutation
Sequence	Exon 6
Klinische Relevanz	wahrscheinlich benigne

5. DISKUSSION

Im Folgenden sollen die Ergebnisse anhand der Fachliteratur diskutiert werden. Zur besseren Übersicht wurde die Diskussion wie der Ergebnisteil gegliedert.

5.1 Klinische Daten

Die MAE tritt laut Literatur bei Jungen doppelt so häufig auf als bei Mädchen (Doose 1992). Die Zahl der betroffenen Jungen variierte von 73% bis 89% (Kaminska et al. 1999; Oguni et al. 2002; Kilaru und Bergqvist 2007; Trivisano et al. 2011). In dieser Arbeit waren ähnlich der bisherigen Studien knapp 77% der Patienten Jungen und 23% Mädchen.

5.1.1 Eigenanamnese

In der Literatur wurden folgende Parameter der Prä- und Neonatalperiode diskutiert, die das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie während des Kindesalters beeinflussen: Eklampsie, Asphyxie, neonatale Anfälle, kongenitale Anomalien, Blutungen in der Schwangerschaft, Plazentaablösung, maternale/pränatale Infektionen, unnatürlicher Geburtsvorgang, fehlendes Stillen, niedriger APGAR-Score, niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht sowie eine intrauterine Wachstumsretardierung. Eine maternale Hypertension war hingegen nicht assoziiert mit der Entwicklung einer Epilepsie (Lilienfeld und Pasamanick 1955; Chevie und Aicardi 1977; Degen 1978; Nelson und Ellenberg 1986; Greenwood et al. 1998; Daoud et al. 2003; Whitehead et al. 2006; Sun et al. 2008; Crump et al. 2011). Eine maternale Infektion während der Schwangerschaft soll ebenfalls das Risiko für die Entwicklung einer Zerebralparese (Mann et al. 2009), Autismus (Atladottir et al. 2010) und einer Schizophrenie (Brown und Derkits 2010) steigern. Eine Studie von Wu et al. (2013) zeigte zusätzlich eine Assoziation zwischen einer maternalen Infektion bereits vor der Schwangerschaft und dem Auftreten einer Zerebralparese und Epilepsie. Es wurde gefolgert, dass weitere Auslöser wie etwa das mütterliche Immunsystem und nicht nur die Infektion selbst für die Entwicklung der Erkrankungen verantwortlich sein müssen.

Bezogen auf spezielle Epilepsiesyndrome fanden sich beispielsweise beim symptomatischen West³⁰- und Lennox-Gastaut-Syndrom³¹ prä-, peri- und postnatale Ätiologie-Faktoren infolge einer Hirnschädigung: Kortikale Atrophie, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, tuberöse Sklerose, Malformationen oder entzündliche Veränderungen (Dulac et al. 1993; Kalra et al. 2002; Lux und Osborne 2004; van Rijckevorsel 2008; Osborne et al. 2010; Camfield 2011).

Folgende Aspekte wurden in der Eigenanamnese dieser Arbeit berücksichtigt: Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, während der Geburt und in der Perinatalperiode sowie Erkrankungen und Medikamente im Kindesalter. Trivisano et al. (2011) beschrieben, dass es bei ihren Patienten mit MAE keine Komplikationen während der Geburt gab und keine relevanten Vorerkrankungen bekannt waren. In dieser Studie konnten aber bei den Patienten mit MAE einige der oben genannten Risikofaktoren identifiziert werden (Tabellen 4-9). Es wurden jedoch retrospektiv nur erkrankte Patienten eingeschlossen, eine gesunde Vergleichskohorte fehlt. Deshalb kann nicht ermittelt werden, ob diese Faktoren das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie gesteigert haben. Stattdessen wurde untersucht, ob der Verlauf der Epilepsie durch diese Parameter negativ beeinflusst wurde. In der statistischen Testung ergab sich eine signifikant ungünstigere „Prognose“ in den univariaten Analysen bei Patienten mit Auffälligkeiten während der Schwangerschaft (p-Wert univariat: 0.009 bzw. 0.014, multivariat: 0.117, OR 3.2, Konfidenzintervall 0.78–14.9). Die häufigsten Komplikationen der 16 betroffenen Mütter waren vorzeitige Wehen, ein Oligohydramnion und ein Gestationsdiabetes (Tabelle 4). Vergleicht man die Patienten mit Auffälligkeiten in der Schwangerschaft mit unauffälligen Patienten³², zeigte sich, dass sie seltener angeborene Fehlbildungen oder eine positive Familienanamnese hinsichtlich Epilepsie oder Fieberkrämpfen hatten. Häufiger traten dagegen relevante MRT-Auffälligkeiten, Statan epileptischer Anfälle sowie primäre Entwicklungs- und Verhaltensstörungen auf. Die Dauer bis zum Erreichen der Anfallsfreiheit war länger und die Prognose deutlich ungünstiger. Diskutiert werden muss deshalb, ob Patienten mit auffälliger Eigenanamnese anhand des Epilepsieverlaufs, sollte dieser von den typischen Kriterien abweichen, hinsichtlich der

³⁰ West-Syndrom (Infantile Spasmen): Epilepsie des Säuglingsalters, genetische oder strukturell-metabolische Ätiologie, Blitz-Nick-Salaam-Anfälle, in der Regel psychomotorische Entwicklungsstörung, Hypsarrhythmie im EEG, Therapie nach Ätiologie antikonvulsiv oder chirurgisch, Prognose variabel + abhängig von der Ätiologie.

³¹ Lennox-Gastaut-Syndrom: Epileptische Enzephalopathie, genetische oder strukturell-metabolische Ätiologie, Onset 2–7 Lebensjahr, multiple Anfallstypen, tonische Anfälle, EEG: slow spike waves, Therapie nach Ätiologie antikonvulsiv oder chirurgisch, Prognose ungünstig; häufig Therapieresistenz und mentale Retardierung.

³² Angeborene Fehlbildungen: 12,5% vs. 25%; Medikamente im Kindesalter (nicht Antikonvulsiva): 6,3% vs. 11,1%; Positive Familienanamnese (Verwandte 1. Grades): 6,3% vs. 19,4%; Relevante MRT-Auffälligkeiten: 25% vs. 11,1%; Primäre MAE-Diagnose: 43,8% vs. 44,4%, Medianes Alter bei Erstmanifestation in Jahren: 3 vs. 2,8; Anfallsfreiheit/medianer Zeit bis zur Anfallsfreiheit in Monaten: 68,8%/12 vs. 72,2%/7,9; Komplex-fokale Anfälle: 25% vs. 27,8%; Epileptische Statan: 31% vs. 13,9%; Primär auffällige Entwicklung: 37,5% vs. 13,9%; Primär auffälliges Verhalten: 37,5% vs. 2,8%; Ungünstige Prognose: 50% vs. 25%.

Diagnosestellung erneut betrachtet werden müssen. Gegebenenfalls sollte zum Ausschluss einer primär unentdeckten symptomatischen Epilepsie wiederholt eine zerebrale Bildgebung erfolgen. Aufgrund der geringen Fallzahl dieser Arbeit muss anhand weiterer Studien erforscht werden, ob Risikofaktoren während der Schwangerschaft nicht nur das Auftreten von Epilepsien provozieren, sondern auch deren Verlauf negativ beeinflussen können. Kinder von Müttern mit Gestationsdiabetes zeigten in bisherigen Studien beispielsweise vermehrt Störungen der motorischen, kognitiven und Sprachentwicklung. Weiterhin bestand ein erhöhtes Risiko für Autismus und Aufmerksamkeitsstörungen (Ornoy 2005; Krakowiak et al. 2012).

Bei allen Patienten waren die Impfungen laut der STIKO vollständig. Anhand dieser Daten kann keine Aussage bezüglich eines eventuellen Risikofaktors „Impfung“ getroffen werden.

5.1.2 Familienanamnese

Die Familienanamnese für epileptische Anfälle war bei Patienten mit MAE häufig positiv, weshalb von einem genetischen Hintergrund ausgegangen werden kann (Doose und Baier 1987). Die Angaben über eine positive Familienanamnese in der Literatur variierten von 19% bis 44% (Doose 1992; Kaminska et al. 1999; Oguni et al. 2002; Kilaru und Bergqvist 2007; Trivisano et al. 2011). In dieser Studie waren die Werte etwas höher: 48% der Verwandten 1. bis 3. Grades und 15,4% der Verwandten 1. Grades hatten Fieberkrämpfe oder eine Epilepsie. In der Mehrzahl der Fälle waren die Eltern (75%) und nicht die Geschwister der Patienten oder der Eltern, wie von Doose beschrieben, betroffen. Bei den Anfallstypen dominierten wie in der Literatur febrile oder afebrile generalisiert tonisch-klonische Anfälle. Selten traten Absencen, myoklonische oder myoklonisch-atonische Anfälle auf (Doose 1992; Oguni et al. 2002).

Die statistische Auswertung der Patienten mit positiver Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades ergab keinen signifikanten Zusammenhang für die Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ und „Prognose“. Trivisano et al. (2011) berichteten ebenfalls von einer fehlenden Korrelation zwischen kognitiven Entwicklungsstörungen und Epilepsien in der Familie, wobei Oguni et al. (2002) noch einen Zusammenhang publizierten.

Grundsätzlich konnte die genetische Disposition als wichtiger ätiologischer Faktor der MAE ermittelt werden. Einzelne Gen-Mutationen, die für sich genommen den Phänotyp der MAE erklären, wurden noch nicht identifiziert. Bisher wurden insbesondere Mutationen in folgenden Genen entdeckt: *SLC2A1* (Mullen et al. 2010; Mullen et al. 2011), *CHD2*, *GABRG2*, *SLC6A1* (Wallace et al. 2001a; Carvill et al. 2013; Carvill et al. 2015), *SCN1A*,

SCN2A, *SCN1B* (Wallace et al. 1998; Sugawara et al. 2001; Wallace et al. 2001b), seltene Mikrodeletionen wie die 5p15.33-Duplikation und 7q36.1-Deletion (Mefford et al. 2010).

Hinsichtlich der möglichen Zugehörigkeit der MAE zur Gruppe der GEFS+ und der variablen klinischen Ausprägung wurde diskutiert, dass ein Zusammenspiel mehrerer Gene ursächlich sei und Umweltfaktoren sowie modifizierte Gene eine additive Rolle spielen (Kilaru und Bergqvist 2007). Auch die große Variabilität der epileptischen Anfälle, die Verwandte der Patienten zeigen, könnte durch eine multifaktorielle, polygene Vererbung erklärt werden. Doose und Baier (1987) beschrieben eine Mutter mit MAE, deren Tochter ebenfalls eine MAE, ihr Sohn jedoch eine benigne myoklonische Epilepsie entwickelte. Tang und Pal (2012) stellten anhand von MAE-Familienstudien dar, dass eine höhere familiäre Prädisposition für generalisiert tonisch-klonische als für myoklonische Anfälle besteht. Des Weiteren wurden bei den Familienangehörigen von MAE-Patienten mit anderen idiopathisch generalisierten Epilepsien vermehrt typische EEG-Muster wie Fotosensibilität, ein 4–7/s-Theta-Grundrhythmus und 3-Hz spike waves entdeckt (Doose et al. 1970). Tang und Pal (2012) vermuteten insgesamt eine Interaktion zwischen genetischer Prädisposition für generalisierte Anfälle und separate, niedrig frequentierte Faktoren (Genetik, Epigenetik, Umwelteinflüsse), die den Phänotyp modifizieren.

Neurologische Erkrankungen in der Familie waren bei insgesamt 21,2% aller Patienten und bei 6% der Verwandten 1. Grades vorhanden. Dabei dominierten eine geistige Retardierung bzw. Entwicklungsverzögerungen. Die Literatur berücksichtigt diesen Aspekt der Familienanamnese bei der MAE bisher nicht, sodass kein direkter Vergleich möglich ist. Es stellt sich nunmehr die Frage, ob es sich um eine zufällige Häufung in dieser Kohorte handelt oder ob genetische Veränderungen eine Rolle spielen könnten. Insbesondere bei Kindern mit frühkindlichen Epilepsien wurden bereits viele Gene beschrieben, die einen gemischten Phänotyp mit Epilepsie und mentaler Retardierung verursachen. Beispielsweise sind Verbindungen zwischen Epilepsien und psychiatrischen Erkrankungen sowie einer mentalen Retardierung hinsichtlich Mikrodeletionen und -Duplikationen geknüpft worden (Sharp et al. 2008; Muhle et al. 2011).

5.1.3 Epilepsieanamnese: Diagnostik

Bei der statistischen Auswertung der Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung zu Beginn der Epilepsie, bei der motorische und Sprachentwicklungsstörungen im Vordergrund standen (Tabelle 10), ergab sich kein signifikanter Zusammenhang für die Parameter „Zeit

bis zur Anfallsfreiheit“ und „Prognose“. Bei der MAE sind primär neurologische Auffälligkeiten eher ungewöhnlich und müssen differentialdiagnostisch denken lassen (ILAE 1989). Die nach Beginn der Epilepsie auftretenden Entwicklungsstörungen würden jedoch zur Ausbildung einer epileptischen Enzephalopathie passen. Kaminska et al. (1999) berichteten ebenfalls von ataktischen Patienten mit MAE ohne weitere Abnormitäten in der neurologischen Untersuchung zu Epilepsiebeginn. Im Verlauf zeigte sich dann eine schwere Hyperkinesie. Die meisten Patienten litten weiterhin unter einer Dysarthrie, Dyspraxie sowie fehlender Entschlusskraft und Ausdauer. Motorische Störungen wie Ataxie, Dysarthrie, Hyperkinesien und Tremor sowie psychomotorische Störungen traten im Verlauf der Erkrankung auch häufig beim Dravet-Syndrom auf (Genton et al. 2011; Al-Baradie 2013).

Insgesamt zeigte fast die Hälfte der Patienten dieser Arbeit Auffälligkeiten in der zerebralen MRT. Diese wurden jedoch als wahrscheinlich nicht epileptogener Fokus und am ehesten als Zufallsbefund eingeschätzt. Bisherige Forschungsarbeiten berichteten in der Regel über unauffällige MRT-Befunde bei Patienten mit MAE (Neubauer et al. 2005). In der Studie von Trivisano et al. (2011) fanden sich bei 2/18 Patienten Abnormitäten (Zyste am Hippocampus, Lipom am Corpus callosum), die ebenfalls als zufällige Entdeckung gewertet wurden. Dragoumi et al. (2013) untersuchten Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien, die in 95% der Fälle eine unauffällige zerebrale Bildgebung hatten. Bei 8/52 Patienten dieser Studie konnten relevante, am ehesten pathologische Befunde in der MRT entdeckt werden (Tabelle 11). Für die Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ (p-Wert univariat: 0.037, multivariat: 0.103, OR 0.38, Konfidenzintervall 0.12–1.2) und „Prognose“ (p-Wert univariat: 0.001 bzw. 0.005, multivariat: 0.002, OR 56.3, Konfidenzintervall 6.4–1349.8) ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang und somit eine ungünstigere Prognose dieser Patienten. Die betroffenen Kinder zeigten sowohl fokale als auch verschiedene generalisierte Anfälle. Da es sich bei den MRT-Auffälligkeiten nicht nur um Herdbefunde handelt, ist eine ausschließlich strukturelle Genese der Epilepsie unwahrscheinlich. Eine Überlegung ist, dass diese pathologischen MRT-Befunde für die Epilepsie nicht unbedingt relevant sein müssen, jedoch durch komplexe Vorgänge zu einer Entwicklungsstörung führen könnten.

Kann die Diagnose MAE aufrechterhalten werden, wenn der Patient einen relevanten Befund in der zerebralen MRT zeigt? In den Kriterien der ILAE (1989) zur Definition der MAE ist das Fehlen nachweisbarer hirmorphologischer Abnormitäten beschrieben. Strukturelle Veränderungen des Gehirns wie eine Ischämie, Atrophie oder tuberöse Sklerose bei epileptischen Enzephalopathien sind wichtige Differentialdiagnosen der MAE (Kalra et al. 2002). Beispiele hierfür sind das Lennox-Gastaut- und West-Syndrom. Bei einem Patienten dieser Studie bestand aufgrund von BNS-Anfällen im ersten Lebensjahr zunächst der

Verdacht auf ein West-Syndrom. Im Verlauf der Epilepsie zeigten sich jedoch vor allem myoklonische und atonische Anfälle, sodass die Epilepsie als MAE klassifiziert wurde.

Auf der anderen Seite wurden in der Literatur bereits Fälle beschrieben, in denen einzelne Anfälle, Cluster oder epileptische Staten „periiktale MRT-Auffälligkeiten“ induzierten. Diese Läsionen waren reversibel oder irreversibel und sehr variabel bezüglich Lokalisation und Kontrastmittel-Aufnahme. In der klinischen Praxis muss deshalb differentialdiagnostisch unterschieden werden, ob es sich bei den MRT-Auffälligkeiten um einen Effekt der Anfallsaktivität oder eine strukturelle Veränderung handelt. Diese Erkenntnis könnte Fehldiagnosen und unnötige Interventionen reduzieren (Cianfoni et al. 2013; Xiang et al. 2014). Bei 6/8 Patienten mit pathologischer MRT in dieser Arbeit waren bereits in der ersten MRT beginnende Auffälligkeiten erkennbar. Es müsste somit individuell geklärt werden, ob Patienten mit MAE oder anderen Epilepsien bei Therapieresistenz und geistiger Retardierung im Verlauf erneut eine zerebrale Bildgebung erhalten sollten, um eine sich entwickelnde Schädigung des Gehirns, die gegebenenfalls epilepsiechirurgisch therapiert werden könnte, auszuschließen.

Bei 9/52 Patienten dieser Studie fand eine genetische Untersuchung des *SCN1A*-Gens statt, dessen Mutation mit dem Epilepsiesyndrom der GEFS+ assoziiert ist und typischerweise beim Dravet-Syndrom auftritt. Auch bei Patienten mit MAE wurden bereits Mutationen in diesem Gen entdeckt (Claes et al. 2001; Wallace et al. 2001b). Jedoch wurden diese Defekte nicht als primäre Ursache der MAE gewertet und sie somit nicht als Teil dieses Epilepsiesyndroms anerkannt (Nabbout et al. 2003; Ebach et al. 2005). Auch Trivisano et al. (2011) gingen aufgrund der besonderen klinischen und neurophysiologischen Merkmale der MAE von einer separaten Entität dieser Epilepsie aus. Da in dieser Arbeit keine Mutation im *SCN1A*-Gen nachgewiesen wurde, lassen sich keine ergänzenden Aussagen über die Häufigkeit und Relevanz dieser genetischen Veränderung bei der MAE treffen.

Stoffwechselerkrankungen sind selten. Sie treten bei ca. 1 von 1000 Neugeborenen auf. In der Literatur konnten zum Stoffwechselscreening bei Patienten mit MAE keine Informationen erfasst werden. Untersucht wurden bei den Patienten dieser Arbeit vor allem organische Säuren im Urin, Aminosäuren im Plasma, Acylcarnitine, Fettsäuren/Phytansäuren und Purine/Pyrimidine. Das Screening war bei allen untersuchten Patienten (44%) negativ. Dies kann als Hinweis gedeutet werden kann, dass Stoffwechselerkrankungen in der Pathogenese der MAE keine bedeutende Rolle spielen.

Das EEG war in bisherigen MAE-Studien (Doose 1992; Oguni et al. 2001; Oguni et al. 2002; Kilaru und Bergqvist 2007; Trivisano et al. 2011) bei der Erstmanifestation der Epilepsie normal (0–30% der Patienten) oder zeigte epilepsietypische Potentiale (generalisierte im Schlaf zunehmende 2–3 Hz. spikes und spike-waves bei 55–100%). Eine Hintergrundveränderung im Sinne von bilateraler Theta- und Deltaverlangsamung trat bei 40–78% und fokale Theta-Aktivität bei 5–89% der Patienten auf. In dieser Arbeit hatten 30% der Patienten zu Beginn der Epilepsie ein unauffälliges EEG. Mehr als 50% der Patienten zeigten generalisierte und fokale ETP und etwa 40% Auffälligkeiten der Hintergrundaktivität. Im Wach-EEG zeigten sich generell weniger ETP als im Schlaf-EEG. Bei Aufzeichnungen während der Anfälle zeigten sich in der Literatur bei myoklonischen, myoklonisch-atonischen und atonischen Anfällen generalisierte spike-waves oder polyspike-waves. Bei epileptischen Staten waren 2–3/s spike-waves und irreguläre polymorphe hypersynchrone Aktivität ähnlich einer Hysarrhythmie wie beim West-Syndrom erkennbar. Nächtliche tonische Anfälle waren mit 10–15/s spike-Serien assoziiert. In dieser Arbeit wurden die EEGs während eines Anfalls bei der Datenaufnahme nicht berücksichtigt. Bei täglichen Anfällen hatten 68% der Patienten in bisherigen Studien eine Hintergrundveränderung (4–7 Hz. Thetarhythmus) und 91% ETP. Einige Patienten zeigten centro-temporal fokale ETP wie bei der Rolando-Epilepsie ohne Entwicklung von rolandischen Anfällen. Während der aktiven Phase der Epilepsie hatten in dieser Arbeit ca. 60% der Patienten eine auffällige Hintergrundaktivität und fast 100% ETP. Bei 2 Patienten konnten gar keine Auffälligkeiten im EEG entdeckt werden. In der Literatur kam es im Verlauf der Epilepsie grundsätzlich zu einer Abnahme der pathologischen Aktivitäten. Es wurden unterschiedliche Verläufe beschrieben: Bei Anfallsfreiheit 1) Weiterhin Hintergrundveränderungen bzw. ETP bei 17% bzw. 58% der Patienten. 2) Verschwinden der ETP bei allen Patienten, jedoch längere Persistenz der Theta-Aktivität. 3) In ungünstigen Verläufen: Persistenz des Thetarhythmus bis zur Pubertät oder ins Erwachsenenalter. Diskutiert werden sollte, ob das Auftreten von Theta-Aktivität Ausdruck einer epileptischen Enzephalopathie sein könnte. Doose (1992) ging von einer ungünstigeren Prognose beim Fortbestehen einer rhythmischen Verlangsamung und der fehlenden Entwicklung eines stabilen occipitalen Alpha-Rhythmus aus. Kaminska et al. (1999) beschrieben, dass Patienten mit kurzen Sequenzen von 3 Hz. spike-waves mit Persistenz einer 2–5/s Grundaktivität während der Epilepsie das größte Risiko für die Entwicklung einer mentalen Retardierung haben. Nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende kam es im Vergleich zur Literatur in dieser Arbeit zu einer Abnahme der verlangsamten Hintergrundaktivität von 60% auf ca. 40% und einem Rückgang der ETP von fast 100% auf ca. 60%. Eine Langzeit-Beobachtung lag jedoch nicht vor. Von den 17 Patienten mit ungünstiger Prognose hatten 4 Patienten nach Erreichen von Anfallsfreiheit ein unauffälliges

EEG, 4 zeigten ETP und 5 einen verlangsamten Grundrhythmus (3 Patienten mit ETP und verlangsamtem Grundrhythmus), von 7 Patienten gab es keine Daten.

Eine Fotosensibilität war in Dooses Studie bei den meisten Patienten, in neueren Arbeiten bei 10% und in dieser Studie bei 13,5% der Patienten erkennbar.

Fokale EEG-Veränderungen traten in dieser Arbeit eher zusammen mit generalisierten Potentialen als isoliert auf. Sie waren grundsätzlich jedoch häufiger als in bisherigen Studien (Kaminska et al. 1999). Die ILAE (1989) definierte das Fehlen von fokalen Potentialen im EEG als Diagnosekriterium der MAE. Doose (1992) beschrieb eine häufige Lateralisation der spikes-waves, die dann einen Fokus oder multifokale spikes (Pseudofokus) simulieren können. Konstant lokalisierte Foki waren selten und traten im Fall der primären Hirnschädigung auf. Ob es sich bei den fokalen EEG-Veränderungen in dieser Arbeit um Pseudofoki, „echte“ fokale Aktivität oder fehlerhafte Interpretation der EEGs bei der Datenaufnahme handelt, bleibt unklar. Fokale Veränderungen im EEG wurden in der Arbeit von Dragoumi et al. (2013) bei 50% von Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie entdeckt. Laut einer aktuellen Studie von Inoue et al. (2014) sollen fokale EEG-Veränderungen bei MAE-Patienten mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sein.

Die prozentuale Auswertung dieser Arbeit ließ vermuten, dass Patienten komplett ohne Pathologien im EEG eine bessere Prognose haben. Bei der statistischen Analyse ergab sich jedoch weder bei der Untersuchung des Grundrhythmus und der generalisierten und fokalen hypersynchronen Aktivität noch beim Auftreten von Fotosensibilität für die Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ und „Prognose“ ein signifikanter Zusammenhang.

5.1.4 Epilepsieanamnese: Erstmanifestation

Die häufigsten Anfallstypen bei Erstmanifestation der MAE waren laut Literatur bei über 60% der Patienten febrile und afebrile generalisiert tonisch-klonische Anfälle. Des Weiteren manifestierte sich die Epilepsie mit myoklonischen, atonischen oder myoklonisch-atonischen Anfällen. Seltener kamen initial Absencen, generalisiert tonische oder klonische Anfälle vor (Doose 1992; Kaminska et al. 1999; Oguni et al. 2002; Kilaru und Bergqvist 2007). In dieser Studie zeigten nur knapp 1/3 der Patienten zu Beginn der Epilepsie generalisiert tonisch-klonische Anfälle. Wenige Patienten hatten fokale Anfälle oder Absencen, jeweils ein Patient BNS-Anfälle und tonische Anfälle. Atonische, myoklonische oder myoklonisch-atonische Anfälle traten hingegen initial bei fast 50% der Patienten auf.

In der Studie von Doose (1992) manifestierten sich die „kleinen Anfälle“ um das vierte Lebensjahr und später als „große Anfälle“. In der neueren Literatur und dieser Arbeit konnte dies nicht bestätigt werden. Myoklonisch-atonische, myoklonische und atonische Anfälle traten im Median zwischen dem 2,5 und 3,5 Lebensjahr auf (Oguni et al. 2001; Oguni et al. 2002). Generalisiert tonisch-klonische, klonische und tonische Anfälle manifestierten sich durchschnittlich mit 3,2, 3,5 bzw. 3,8 Jahren und komplex-fokale Anfälle mit 3,4 Jahren. Nur Fieberkrämpfe und epileptische Staten wichen mit einem medianen Manifestationsalter von 2,3 bzw. 4,2 Jahren von den anderen Anfallstypen ab.

Eine mögliche Ursache der Diskrepanzen bei der Erstmanifestation der Anfallstypen kann nur vermutet werden. Gegebenenfalls wurde in der Vergangenheit der Beginn der Epilepsie mit myoklonischen oder atonischen Anfällen von Eltern oder Betreuern seltener wahrgenommen als mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, die in der Gesellschaft geläufiger sind. Heutzutage stehen umfangreiche Medien wie Mobiltelefone zur Verfügung, mit denen auffällige Verhaltensweisen der Kinder aufgezeichnet und unmittelbar einem Spezialisten präsentiert werden können. Für diese retrospektive Studie ist dieser Erklärungsansatz jedoch fraglich. Fakt ist, dass die Patienten in unterschiedlichen Kliniken angebunden waren und die Anfallstypen häufig nicht anhand von Videoaufzeichnungen, sondern aufgrund der Beobachtungen von Personal und Angehörigen definiert wurden. Diese können erheblich variieren. Akman et al. (2009) erforschten anhand von Video-EEG-Monitoring und Aussagen von Eltern die Exaktheit von klinischen Berichten zur Bestimmung der Anfallsfrequenz bei Kindern mit Epilepsie. In ca. 50% der Fälle, vor allem bei jungen Kindern und Absencen, wurden die Anfälle von den Eltern nicht registriert. Tonische, tonisch-klonische und atonische Anfälle wurden hingegen häufiger korrekt beobachtet.

Der Beginn der Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen vor dem ersten Lebensjahr wurde von Doose (1992) als ungünstiger Prognosefaktor beschrieben. In dieser Studie wurden aufgrund geringer Fallzahlen in dieser Altersgruppe alle Patienten mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen als ersten Anfallstyp untersucht. Es konnte jedoch für die Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ und „Prognose“ kein statistisch signifikanter Zusammenhang entdeckt werden. Auch bei Beginn der Epilepsie mit fokalen Anfällen, die für die MAE eher untypisch sind, fanden sich keine signifikant ungünstigere Prognose und keine spätere Anfallsfreiheit. Die Erstmanifestation mit myoklonisch-atonischen Anfällen war hinsichtlich des Parameters „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ nicht statistisch relevant, jedoch zeigte sich bei einzelner Betrachtung der Einflussgrößen eine signifikant bessere „Prognose“ (p-Wert univariat: 0.045 bzw. 0.047, multivariat: 0.063, OR 0.14, Konfidenzintervall 0.01–1.0).

Bei Doose (1992) manifestierte sich die MAE bei 94% der Patienten während der ersten fünf Jahre und bei 24% während des ersten Lebensjahres (Median: 3 Jahre). In dieser Studie lag das mediane Alter bei Erstmanifestation bei 2,8 Jahren. Bei fast allen Patienten manifestierte sich die MAE vor dem fünften Geburtstag. Ein Beginn während des ersten Lebensjahres war jedoch deutlich seltener, was durch den direkten Vergleich beider Arbeiten erkennbar ist:

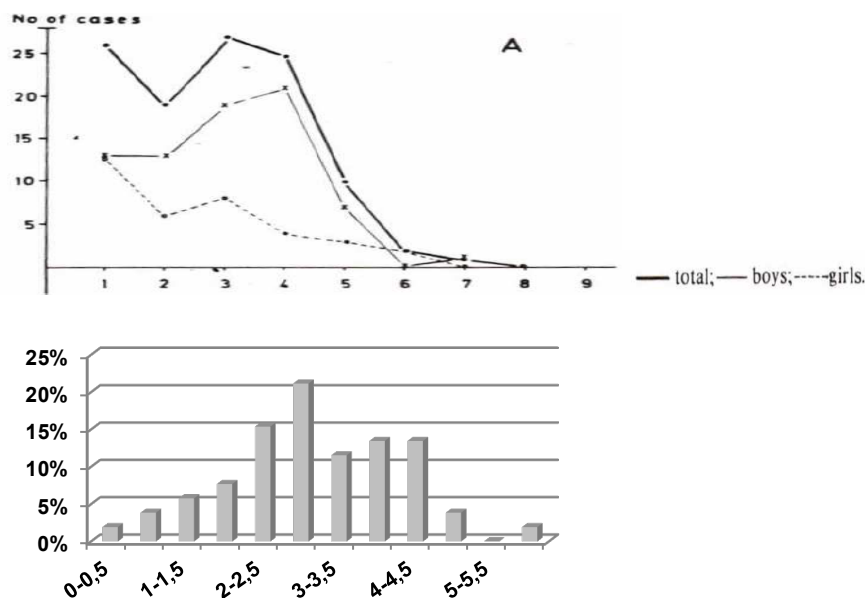


Abbildung 29 Alter bei der Erstmanifestation der MAE: Doose (1992) versus diese Arbeit

Warum in Doose's Kohorte die Patienten früher Anfälle bekamen, lässt sich schwer erfassen. Fakt ist, dass die Spannweite des medianen Manifestationsalters in der aktuellen Literatur von 2,3 bis 3,6 Jahre variierte (Kaminska et al. 1999; Oguni et al. 2001; Oguni et al. 2002; Kilaru und Bergqvist 2007; Trivisano et al. 2011). Das Alter bei Erstmanifestation zeigte in der Statistik dieser Studie für die Parameter „Prognose“ und „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ keinen signifikanten Zusammenhang. Auch bei Trivisano et al. (2011) korrelierte die Erstmanifestation vor dem 3. Lebensjahr nicht mit der Dauer der Krankheit, jedoch bestand ein statistisch nicht signifikanter Trend ($p=0,06$) zwischen einem frühen Epilepsiebeginn und dem Auftreten einer kognitiven Entwicklungsstörung. Auch laut Doose (1992) und Inoue et al. (2014) haben Kinder mit späterem Krankheitsbeginn eine bessere Prognose.

Bei der Anfallsfrequenz zu Beginn der Epilepsie ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ und „Prognose“ im Vergleich der Patienten mit „täglichen“ und „vereinzelt“ Anfällen erheben. Bisherige MAE-Studien berichteten von mehrmals täglichen und seltener wöchentlichen Anfällen (Oguni et al. 2002; Weber et al. 2002; Kilaru und Bergqvist 2007; Trivisano et al. 2011). In der Arbeit von Oguni

et al. (2001) traten die Anfälle periodisch und zeitweise in Clustern mit wechselnden Intervallen auf. Da es bei Epilepsien grundsätzlich Phasen mit vielen und wenigen Anfällen gibt, ist der direkte Vergleich der Anfallsfrequenzen hier nicht möglich. Die Abhängigkeit der Prognose von der Anzahl der Anfälle bei Erstmanifestation oder im Verlauf der Epilepsie ist ein wichtiger Aspekt und sollte weiter untersucht werden, um therapieschwierige Kinder von Anfang an optimal fördern zu können. Eine einheitliche Dokumentation von Anfallsfrequenzen wäre wünschenswert. Einige Epilepsiezentren arbeiten mit dem elektronischen Behandlungskalender EPI-Vista®, der den klinischen Verlauf der Patienten in einer übersichtlichen Form darstellt und die Therapieplanung erleichtern kann.

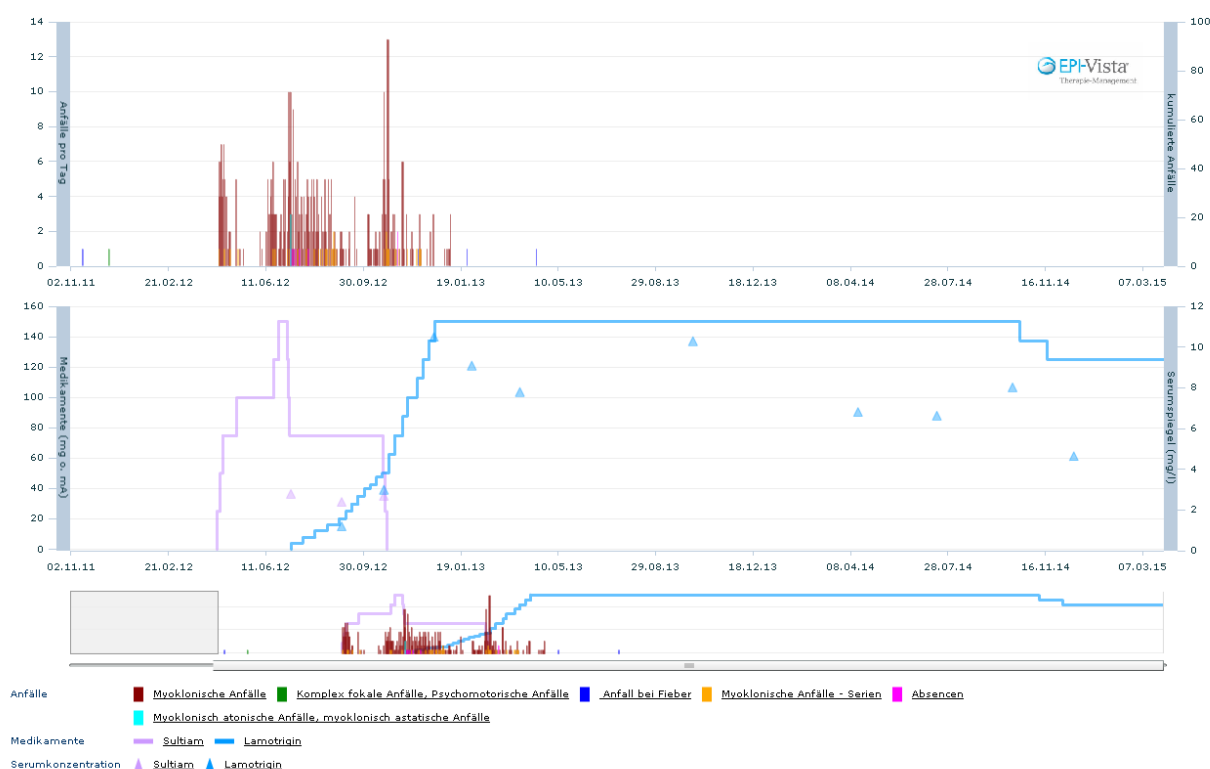


Abbildung 30 Beispiel des elektronischen Behandlungskalenders EPI-Vista®

5.1.5 Epilepsieanamnese: Anfallstypen im Verlauf

Im Verlauf der Epilepsie traten in der Studie von Doose (1992) bei allen Patienten myoklonische und/oder myoklonisch-atonische Anfälle auf. In dieser Arbeit hatten 4% der Patienten ausschließlich atonische Anfälle, 96% zeigten eine Kombination der genannten Anfallstypen. Erwähnenswert ist, dass sich die Häufigkeiten der Anfallstypen in dieser Arbeit von denen bei Doose (1992) kaum unterscheiden: Absenzen 65,5/62%, Fieberkrämpfe 23/28%, generalisiert tonisch-klonische Anfälle 75/75%, generalisiert tonische Anfälle

29/30%. Bei Doose (1992) hatten 36% der Patienten Stuten mit „kleinen Anfällen“, bei Oguni et al. (2001) waren es 17%. Die epileptischen Stuten konnten in dieser Studie den verschiedenen Anfallstypen nicht zugeordnet werden. Sie traten jedoch bei fast 20% der Patienten und somit ebenfalls relativ häufig auf. Bei Kaminska et al. (1999) und Trivisano et al. (2011) ergaben sich ähnliche Häufigkeiten der verschiedenen Anfallstypen. Tonische Anfälle traten jedoch vermehrt auf (38–55%). Im Gegensatz dazu hatte bei Kilaru und Bergqvist (2007) kein Patient tonische Anfälle. Während Doose (1992) davon ausging, dass atypische Absencen bei der MAE nicht vorkommen, wurde dieser Anfallstyp in den Arbeiten von Oguni et al. (2001) und Oguni et al. (2002) bei knapp 50% der Patienten beschrieben. In dieser Studie wurde der Unterschied ausschließlich bei der Erstmanifestation berücksichtigt, bei den Anfällen im Epilepsieverlauf wurden alle Absencen zusammengefasst.

Der Wechsel der Terminologie von myoklonisch-astatischen zu myoklonisch-atonischen Anfällen (Berg et al. 2010) soll den atonischen Charakter der Stürze hervorheben. Einige Autoren sind sich jedoch nicht einig, ob es sich bei diesem Sturz als „Markenzeichen“ der MAE nicht um einen Aspekt eines myoklonischen oder myoklonisch-tonischen Anfalls handelt. Doose et al. (1970) definierte den myoklonisch-astatischen Anfall als einen Verlust des Haltungstonus, dem eine Myoklonie vorangeht. Tang und Pal (2012) diskutieren diese Thematik und behaupteten, dass es ohne EEG/EMG-Aufzeichnungen schwer zu beurteilen sei, ob alle Patienten wirklich myoklonisch-atonische Anfälle haben, da myoklonische, atonische und myoklonisch-atonische Anfälle teilweise zusammen auftreten. Des Weiteren würden Forscher unterschiedliche Kriterien für diese Anfallstypen verwenden.

Das Spektrum der Anfallstypen bei der MAE konnte insbesondere noch um fokal myoklonische (79%) und komplex-fokale Anfälle (27%) erweitert werden. Diese Anfälle sind laut Kaminska et al. (1999) und Doose (1992) nicht charakteristisch für die MAE und treten nur in seltenen Fällen wie einer primären Hirnschädigung oder bei ungünstigen Verläufen auf. Verschiedene Studien diskutierten die schwierige Differenzierung von Anfallstypen und Epilepsieformen, sodass eine sichere Zuordnung zur idiopathischen oder symptomatischen Epilepsie nicht immer gelang. Fehlinterpretationen waren z.B. bei Absencen und fokalen Anfällen bei der Temporallappenepilepsie häufig. Des Weiteren gab es Patienten mit fokalen und generalisierten Anfällen sowie fokale Anfälle und EEG-Veränderungen bei generalisierten Epilepsien (z.B. bei der JME) und umgekehrt (z.B. atonische Anfälle bei der Parietallappenepilepsie, myoklonisch-atonische Anfälle und generalisierte EEG-Veränderungen beim Sturge-Weber-Syndrom, myoklonische Anfälle beim GLUT1-Defizienz-Syndrom) (Satow et al. 2002; Ferrie 2005; Oguni 2005; Korff und Nordli 2006; Ewen et al. 2007; Jiruska et al. 2011). Klinische und elektroencephalographische Aspekte der

Epilepsieformen können sich somit überschneiden. Deshalb muss ursächlich für die Diskrepanz der Anfallstypen bei der MAE in dieser Arbeit mit denen der Literatur entweder eine Fehldiagnose des Epilepsiesyndroms, eine mangelhafte Anfallsklassifikation oder das tatsächliche Auftreten fokaler Anfälle bei der MAE sein.

Hinsichtlich der Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ und „Prognose“ konnten weder beim Auftreten von epileptischen States noch bei Fieberkrämpfen oder komplex-fokalen Anfällen (letztere für die MAE untypische Anfallstypen) statistisch signifikante Unterschiede ermittelt werden. In der Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von nonkonvulsiven States und einer kognitiven Entwicklungsstörung publiziert (Doose 1998; Kaminska et al. 1999; Oguni et al. 2002; Trivisano et al. 2011).

Werden die Patienten mit tonischen Anfällen hinsichtlich der klinischen Daten mit denen ohne tonische Anfälle verglichen, zeigte sich³³, dass Patienten mit tonischen Anfällen häufiger angeborene Fehlbildungen hatten, sich die Epilepsie fast ein Jahr später manifestierte, sie mehr Medikamente einnehmen mussten und die primäre Entwicklung häufiger auffällig war als bei Patienten ohne tonische Anfälle. In der statistischen Auswertung wurden Patienten mit tonischen Anfällen signifikant seltener und später anfallsfrei (p-Wert univariat: 0.001, multivariat: 0.0002, OR 0.19, Konfidenzintervall 0.08–0.45) und zeigten eine ungünstigere „Prognose“ (p-Wert univariat: 0.009 bzw. 0.010, multivariat: 0.008, OR 8.1, Konfidenzintervall 1.9–44.6). Tonische Anfälle wurden schon von Doose (1998) und Kaminska et al. (1999) als ungünstiger Prognosefaktor festgelegt. Trivisano et al. (2011) berichteten ebenfalls von einer signifikant längeren Epilepsiedauer bei Patienten mit tonischen Anfällen, jedoch bestand keine Korrelation mit kognitiven Entwicklungsstörungen. Tonische Anfälle treten typischerweise beim Lennox-Gastaut-Syndrom auf. Weiterhin werden sie beim West-Syndrom und einigen fokalen Epilepsien sowie seltener beim Dravet-Syndrom³⁴ beobachtet. Das Pseudo-Lennox-Syndrom³⁵ zeigt hingegen keine tonischen

³³ Auffälligkeiten während der Schwangerschaft, Geburt oder Perinatalperiode: 46,7% vs. 43,2%; Angeborene Fehlbildung: 33,3% vs. 16,2%; Medikamente im Kindesalter (nicht Antikonvulsiva): 6,7% vs. 10,8%; Positive Familienanamnese (Verwandte 1. Grades): 13,3% vs. 16,2%; Relevante MRT-Auffälligkeiten: 13,3% vs. 16,2%; Primäre MAE-Diagnose: 40% vs. 45,9%; Medianes Alter bei Erstmanifestation in Jahren: 3,6 vs. 2,7; Mediane Anzahl der bisherigen Medikamente: 8 vs. 3; Anfallsfreiheit/mediane Zeit bis zur Anfallsfreiheit in Monaten: 40%/11,2 vs. 88,6%/8; Komplex-fokale Anfälle: 33,3% vs. 24,3%; Epileptische States: 26,7% vs. 16,2%; Primär auffällige Entwicklung: 26,7% vs. 18,9%; Primär auffälliges Verhalten: 6,7% vs. 16,2%; Ungünstige Prognose: 53,3% vs. 24,3%.

³⁴ Schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters, Kanalopathie: Mutation im *SCNA1*-Gen (70–80%), mit GEFS+ assoziiert, Erstmanifestation im 1. Lebensjahr, multiple Anfallstypen, EEG unspezifisch, Entwicklung initial in der Regel unauffällig, Prognose (kognitiv, motorisch, psychosozial) ungünstig, häufig Therapieresistenz.

³⁵ Atypische „benigne“ Partialepilepsie: Unklare Ätiologie, genetische Ursache vermutet, primäre Entwicklung häufig normal bis leicht verzögert, Onset 2.–7. Lebensjahr, multiple Anfallstypen (gen.>fokal), EEG: fokale sharp slow waves and spikes. Prognose: Erreichen der Anfallsfreiheit, aber mentale Retardierung.

Anfälle. Diese Epilepsiesyndrome werden häufig aufgrund der multiplen Anfallstypen³⁶ ähnlich der MAE differentialdiagnostisch diskutiert (Hahn et al. 2001; Dravet et al. 2005; Stephani 2006; Camfield 2011; Dravet und Oguni 2013; Bourgeois et al. 2014). Guerrini und Aicardi (2003) beschrieben beispielsweise das häufige Vorkommen und die schwierige Zuordnung von myoklonischen Anfällen zu spezifischen Epilepsiesyndromen. Beim Auftreten von tonischen sowie multiplen Anfallstypen sollte somit individuell neu eruiert werden, ob die Diagnosekriterien der MAE erfüllt werden.

5.1.6 Epilepsieanamnese: Diagnose und Therapie

Bei der Mehrzahl der Patienten konnte die MAE nicht primär diagnostiziert werden (53,8%). Die Patienten wurden jedoch schnell in die Kategorie der generalisierten Epilepsien eingeordnet. Deshalb kann vermutet werden, dass die MAE-Diagnose grundsätzlich eine Herausforderung darstellt, jedoch unter Berücksichtigung aller Kriterien in den meisten Fällen korrekt erfolgen kann. In der statistischen Auswertung zeigte sich hinsichtlich der „Prognose“ kein Unterschied zwischen den Patienten mit oder ohne primäre MAE-Diagnose. Die Patienten, die zu Beginn ihrer Epilepsie die Diagnose MAE erhielten, wurden jedoch signifikant schneller anfallsfrei (p-Wert univariat: 0.006, multivariat: 0.0005, OR 3.5, Konfidenzintervall 1.7–7.1). Ein Vergleich der klinischen Parameter der primär und erst später diagnostizierten Patienten mit MAE ergab³⁷, dass bei den Patienten mit primärer Diagnose seltener angeborene Fehlbildungen, Auffälligkeiten in der MRT und primäre Entwicklungsstörungen auftraten. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die verzögerte Diagnosestellung, da diese Parameter zunächst gegen eine MAE sprechen. Es stellt sich erneut die Frage, ob die Patienten immer richtig diagnostiziert wurden oder ob sich in dieser Kohorte auch andere Epilepsiesyndrome wie beispielsweise das Lennox-Gastaut-Syndrom finden.

Es fand sich statistisch kein signifikanter Zusammenhang beim Alter bei Diagnosestellung für die Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ und „Prognose“ bzw. für die Zeiträume von der

³⁶ Atypische Absencen, myoklonische, atonische und myoklonisch-atonische Anfälle, nonkonvulsive Sten, generalisierte/fokale/unilaterale bzw. afebrile/febrile klonische oder tonisch-klonische Anfälle, fokale Anfälle mit/ohne sekundärer Generalisierung.

³⁷ Auffälligkeiten während der Schwangerschaft, Geburt oder Perinatalperiode: 52% vs. 50%; Angeborene Fehlbildungen: 13% vs. 25%; Medikamente im Kindesalter (nicht Antikonvulsiva): 9% vs. 7%; Positive Familienanamnese (Verwandte 1. Grades): 13% vs. 18%; Relevante MRT-Auffälligkeiten: 8,7% vs. 21,4%; Medianes Alter bei Erstmanifestation in Jahren: 3,1 vs. 2,75%; Medianes Alter bei Diagnosestellung in Jahren: 3,4 vs. 3,65%; Anfallsfreiheit/mediane Zeit bis zur Anfallsfreiheit in Monaten: 82,6%/4,5 vs. 64,3%/10,5; Primär auffälliges Verhalten: 17,4% vs. 14,3%; Primär auffällige Entwicklung: 17,4% vs. 28,6%; Ungünstige Prognose: 34,8% vs. 32,1%.

Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung und bis zum Therapiebeginn mit dem Parameter „Prognose“. Warum die Patienten dieser Kohorte, wenn sie schneller diagnostiziert und therapiert werden, keinen positiveren Epilepsieverlauf haben, bleibt unklar. Die Studien von Auvin et al. (2012) und Kalra et al. (2002) zeigten den Zusammenhang zwischen einer Fehldiagnose/verspäteter Diagnose und ungünstiger Prognose beim West-Syndrom. Berg et al. (2014) publizierten, dass es bei Kindern mit Erstmanifestation ihrer Epilepsie vor dem 3. Lebensjahr bei 41% zu einer Verzögerung der Diagnosestellung kam. Dies war mit einem wesentlichen Rückgang der Entwicklung und einem reduzierten IQ im späteren Kindesalter assoziiert. Faktoren für die verspätete Diagnosestellung waren insbesondere eine fehlende Registrierung der Ereignisse als Anfälle durch die Eltern sowie Fehler der Pädiater und Neurologen. Arts und Geerts (2009) diskutierten den generellen Beginn einer antikonvulsiven Medikation. Ein unterlassener oder hinausgezögerter Therapiebeginn nach einem einzelnen Anfall, einer Anfallshäufung, einem nicht provozierten epileptischen Status oder seltenen multiplen Anfällen soll demnach nicht die Prognose der Patienten verschlechtern. Eine ungünstige Prognose und die konsequente Indikation für eine frühzeitige aggressive Therapie seien abhängig von einer symptomatischen Ätiologie, sicheren Epilepsiesyndromen und der frühen Entwicklung der Epilepsie im Kindesalter. Kognitive Verschlechterungen durch Anfälle seien selten und auf spezifische Epilepsiesyndrome begrenzt.

Trotz der prozentual höheren Anzahl anfallsfreier Patienten bei Therapiebeginn mit einem Standardmedikament zeigte sich statistisch weder für den Parameter „Prognose“ noch für die „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ ein signifikanter Zusammenhang. Dies wirft die Frage auf, von welchen Medikamenten Patienten mit MAE langfristig profitieren. Dooze (1992) schilderte ein seltenes spontanes Sistieren der Anfälle ohne Therapie. Studien über Epilepsiepatienten ohne antikonvulsive Medikation sind in gut entwickelten Ländern aufgrund der großen Verfügbarkeit selten. Daten liefern deshalb häufig Studien aus Entwicklungsländern. Kwan und Sander (2004) beschrieben, dass die Prognose von neu diagnostizierten Epilepsien in drei Kategorien eingeteilt werden kann: Remission mit Therapie (20–30%), „spontane“ Remission (20–30%), keine Anfallsfreiheit (30–40%). Bei Patienten aus Bolivien konnten Nicoletti et al. (2009) ebenfalls eine Remission ohne medikamentöse Therapie zeigen. Die Kinder dieser Kohorte wurden alle medikamentös therapiert. Grundsätzlich ist Valproat das Medikament der ersten Wahl bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien. In der SANAD-Studie wurde Valproat signifikant besser toleriert als Topiramate und war effektiver als Lamotrigin (Marson et al. 2007). Eine Übersicht der bisherigen Studien über die Wirksamkeit der Medikamente bei der MAE liefert das Paper von Kelley und Kossoff (2010). Hiernach konnten bei der Behandlung mit folgenden Medikamenten (Vergleich diese Studie mit der Literatur) die besten Ansprechraten erzielt werden:

- Valproat: Anfallsfreiheit: 40% / 11–25%, Anfallsreduktion: 35,5% / 25–28%
- Lamotrigin: Anfallsfreiheit: 43% / ca. 18%, Anfallsreduktion: 30% / keine Angaben
- Ethosuximid: Anfallsfreiheit: 30% / 25–32%, Anfallsreduktion: 47% / 32%

(Jeavons et al. 1977; Oguni et al. 2002; Kilaru und Bergqvist 2007). Ethosuximid schnitt in bisherigen Studien somit besser ab als Valproat und wurde als eines der meist effektivsten Standardmedikamente beschrieben. In dieser Studie waren Lamotrigin und Valproat jedoch wirksamer als Ethosuximid. Eine gutes Ansprechen von therapieresistenten Patienten mit MAE auf Lamotrigin vermutete auch die Arbeit von Doege et al. (2013), in der 6/10 Patienten mit Lamotrigin anfallsfrei wurden. Ein Patient zeigte eine Anfallsreduktion, zwei Patienten keine Änderung und bei einem Patienten nahm die Anfallsfrequenz zu. In dieser Studie provozierte Lamotrigin bei 3/37 Patienten epileptische Anfälle, bei sieben Patienten ergab sich keine Änderung der Anfallssituation. Lamotrigin wird bei der MAE erfolgreich vor allem in der Kombination mit Valproat eingesetzt (Wallace 1998; Neubauer et al. 2005).

Levetiracetam bewirkte laut Literatur bei 23% der Patienten mit MAE eine Anfallsfreiheit (vgl. diese Studie: keine Änderung: 59%, Anfallsreduktion: 21%, Anfallsfreiheit: 17%, Provokation: 1/29 Patienten) (Kilaru und Bergqvist 2007). Labate et al. (2006) untersuchten die Wirkung von Levetiracetam in einer Mono- oder Add-on-Therapie auf Patienten mit generalisierten Epilepsien und myoklonischen Anfällen. 1/35 Patienten hatte eine MAE und zeigte eine Anfallsreduktion. Insgesamt wurde 42% der Patienten anfallsfrei, 40% zeigten eine Anfallsreduktion und bei 17% wurde keine Veränderung bzw. eine Verschlechterung der Anfälle verzeichnet. Myoklonische Anfälle können jedoch auch durch Levetiracetam provoziert werden (Liu et al. 2012).

In der Literatur zeigte die ketogene Diät die besten Ansprechraten: Anfallsfreiheit: 18–58%, Anfallsreduktion: 35–>50%. In dieser Arbeit erhielten nur 5/52 Patienten diese Therapie: keine Änderung: 3/5, Anfallsreduktion: 2/5. Um herauszufinden, ob die ketogene Diät eine derart gute Wirkung besitzt wie in vielen Studien dargestellt (Oguni et al. 2002; Caraballo et al. 2006; Kilaru und Bergqvist 2007; Neal et al. 2008; Li et al. 2013; Simard-Tremblay et al. 2015) oder sie nur wegen der späteren Anwendung im Epilepsieverlauf gut anspricht, in der Anfälle wohlmöglich einfacher kontrollierbar sind, müsste sie auch bei der MAE als Therapie der ersten Wahl verwendet werden (Rubenstein et al. 2005; Bergqvist 2012).

Die meisten Medikamente (u.a. Sultiam, Topiramate, Cortison, Clobazam, Rufinamid) bewirkten in dieser Studie nur eine kurzfristige Reduktion oder keine Änderung der Anfälle (Tabelle 18). ACTH erreichte in bisherigen Publikationen eine Anfallsfreiheit bei 0–36% der Patienten und eine Anfallsreduktion bei 23% (vgl. diese Studie: Anfallsfreiheit: 0%,

Anfallsreduktion: 36%, keine Änderung: 50%). Durch Clonazepam wurden bisher eine Anfallsfreiheit von 0–14% und eine Anfallsreduktion von 23% erreicht (vgl. diese Studie: jeweils 40% Anfallsreduktion bzw. keine Änderung). Mit Topiramamat wurden 0–25% der Patienten anfallsfrei, bei 66–75% kam es zu einer Anfallsreduktion. Dies weicht ebenfalls von den Ergebnissen dieser Studie ab: Anfallsreduktion: 16%, keine Änderung: 74%. Zonisamid bewirkte weder in bisherigen noch in dieser Studie eine relevante Besserung der Anfallssituation (Oguni et al. 2002; Jayawant und Libretto 2003; Mikaeloff et al. 2003; Kilaru und Bergqvist 2007). Rufinamid, das vor allem beim Lennox-Gastaut-Syndrom eingesetzt wird, soll laut einer Studie von Stulpnagel et al. (2012) eine gute therapeutische Option bei therapieresistenter MAE insbesondere zur Prävention von myoklonisch-atonischen Anfällen sein. Ein Vagus-Nerv-Stimulator wurde in dieser Arbeit bei einem Patienten eingesetzt, der eine Anfallsreduktion zeigte. In bisherigen Studien wurden sowohl positive Effekte auf EEG, Kognition und Verhalten (Fan et al. 2014) als auch eine fehlende Wirksamkeit (Buoni et al. 2004) bei der MAE beschrieben. Die Vagus-Nerv-Stimulation scheint eine effektive Option bei therapieresistenter fokaler Epilepsie zu sein. Ihre Effizienz bei generalisierten Epilepsien bleibt unklar (Englot et al. 2011; Connor et al. 2012).

In der Literatur wurde eine Provokation von myoklonischen Anfällen durch Gabapentin, Phenytoin und Carbamazepin beobachtet (Doose 1998; Guerrini et al. 1998). Des Weiteren sollen Oxcarbazepin und Vigabatrin myoklonische Anfälle und Absencen exazerbieren (Guerrini et al. 1998; Perucca 1999; Thomas et al. 2006). Zu einer Anfallsprovokation kam es in dieser Arbeit bei der Mehrzahl der Patienten, die mit Oxcarbazepin behandelt wurden. Carbamazepin wurde nicht verwendet. Die zwei Patienten, die mit Phenytoin therapiert wurden, zeigten weder eine Provokation noch eine Reduktion der Anfälle. Vigabatrin provozierte bei einem Patienten Anfälle. Bei einigen Patienten kam es auch durch Medikamente, die nicht typischerweise als solche beschrieben wurden, zur Exazerbation von Anfällen: Valproat, Levetiracetam, Phenobarbital, Clonazepam, Rufinamid, Zonisamid (jeweils n=1), Topiramamat, Cortison (jeweils n=2), Lamotrigin, Sultiam (jeweils n=3). Für die therapeutischen Ansätze bei MAE-Patienten dürften diese Ergebnisse jedoch keine Relevanz haben, da es sich um Einzelfälle handelte. Ursächlich dafür, dass ein Medikament bei einem Patienten eine Anfallsfreiheit bewirkt und beim anderen mit dem gleichen Krankheitsbild Anfälle provoziert, könnten zusätzliche äußere Provokationsfaktoren oder ein unterschiedlicher genetischer Hintergrund sein.

Die mediane Anzahl der verabreichten Medikamente pro Patient entweder in Mono- oder Kombinationstherapie betrug in dieser Arbeit vier bei allen Patienten und drei bei den anfallsfreien Patienten. In der Studie von Kilaru und Bergqvist (2007) wurden durchschnittlich

fünf Medikamente im Epilepsieverlauf und zwei vor Erreichen der Anfallsfreiheit verwendet. Ohne eine statistische Auswertung war anhand von Grafiken und Prozenten deutlich erkennbar, dass Patienten, die mit einer geringen Anzahl von Medikamenten therapiert wurden, häufiger anfallsfrei wurden und eine bessere Prognose zeigten (vgl. Abbildung 19 und 22). Umgekehrt erhielten die Patienten mit ungünstiger Prognose im Durchschnitt eine höhere Anzahl von Medikamenten und wurden weniger häufig anfallsfrei. Somit ließ sich feststellen, dass die Wahrscheinlichkeit für MAE-Patienten anfallsfrei zu werden mit der Anzahl der verabreichten Medikamente im Verlauf der Therapie abnahm. Jedoch war das Erreichen von Anfallsfreiheit auch bei vorherigem Einsatz einer hohen Zahl von Medikamenten möglich.

Die Anfallsfreiheit und die Prognose korrelierten folglich mit dem Therapieansprechen. Zum einen könnten die heterogen genetischen Grundlagen ursächlich für das unterschiedliche Therapieansprechen und den Verlauf der Epilepsie sein, auf der anderen Seite könnte aber auch der Überfluss der verabreichten Medikamente selbst eine Entwicklungsverzögerung auslösen. Bittigau et al. (2002) untersuchten die Wirkung von antikonvulsiven Medikamenten auf Ratten. Phenytoin, Phenobarbital, Diazepam, Clonazepam, Vigabatrin und Valproat verursachten eine apoptotische Neurodegeneration in sich entwickelnden Gehirnen (Polytherapie mit verschiedenen Wirkmechanismen > Monotherapie). Baker et al. (2015) zeigten, dass die Einnahme von mehr als 800mg Valproat täglich während der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko von kognitiven Entwicklungsstörungen der Kinder im Vergleich zu Lamotrigin oder Carbamazepin bewirkte. Ob auch die direkte Therapie mit Antikonvulsiva bei Kindern eine Entwicklungsverzögerung bewirkt, ist nach bestem Wissen und umfangreicher Recherche bisher nur bei Neugeborenen ermittelt worden. Für die meisten neueren Antiepileptika konnte nachgewiesen werden, dass sie keine negativen kognitiven Auswirkungen haben. Maitre et al. (2013) publizierte beispielsweise eine ungünstigere kognitive Prognose bei einer Therapie mit Phenobarbital als mit Levetiracetam.

Folgende signifikante Prognosefaktoren für ein ungünstigeres Therapieansprechen bei Epilepsien im Allgemeinen unabhängig von der MAE wurden publiziert: Männliches Geschlecht, höheres Alter und Ursache bei Medikamentenversagen, Anzahl tonisch-klonischer Anfälle, Auffälligkeiten in der Bildgebung, Schlaganfälle. Ein Versagen der primären antikonvulsiven Medikation wurde bei ca. 50% der Patienten mit Epilepsie berichtet. Jedoch konnten noch viele Patienten nach initialem Therapieversagen die Anfallsfreiheit erreichen. Ein frühes Therapieansprechen hatte jedoch die beste Prognose. Die Rate der Anfallsfreiheit war unabhängig davon, ob die Patienten mit neuen oder älteren Medikamenten behandelt wurden. Es wurde diskutiert, dass einige Patienten bei der Erstmanifestation der Epilepsie bereits therapierefraktär seien – vor allem mit strukturellen

zerebralen Läsionen. Solche Patienten sollten schnell identifiziert und zielgerichtet antikonvulsiv oder chirurgisch therapiert werden (Sillanpaa et al. 1998; Kwan und Brodie 2000; Arts et al. 2004; Bonnett et al. 2014). Wurden ausschließlich Patienten mit generalisierter Epilepsie betrachtet (Dragoumi et al. 2013), erreichen 84% der Patienten mit dem ersten Antikonvulsivum die Anfallsfreiheit, 12% mit dem zweiten als Mono- oder Kombinationstherapie und nur wenige Patienten wurden mit drei oder mehr Medikamenten noch anfallsfrei. Eine sehr gute Prognose hatten 97,5% der Patienten mit nur einem Antikonvulsivum. Bei den Patienten mit MAE wurden in dieser Studie bessere Ergebnisse erreicht: Z.B. 100% Anfallsfreiheit mit einem Medikament und 85% mit zwei Medikamenten.

Letztendlich ist es entscheidend, das medikamentöse Therapieansprechen in zukünftigen MAE-Studien weiter zu analysieren, um herauszufiltern, welcher Patient von welchem Medikament profitiert. Wünschenswert für die nächsten Jahre wäre eine Optimierung der Therapie. Ziel sollte die Verabreichung einer minimalen Anzahl von Medikamenten sein.

5.1.7 Epilepsieanamnese: Anfallsfreiheit und Rezidiv

Anfallsfrei wurden in bisherigen Studien 54–89% der Patienten mit MAE. Rezidive traten selten (6–14%) und vor allem drei bis vier Jahre nach Absetzen der Medikamente und weniger häufig während der antikonvulsiven Therapie auf. Es zeigten sich insbesondere generalisiert tonisch-klonische Anfälle und Absenzen, die niederfrequent und durch Steigerung oder erneute Eindosierung antiepileptischer Medikamente leicht zu therapieren waren (Doose 1992; Oguni et al. 2002; Kilaru und Bergqvist 2007; Trivisano et al. 2011). In dieser Studie erreichten 74% der Patienten die Anfallsfreiheit, knapp 34% hatten ein Rezidiv. Die Zahl der anfallsfreien Patienten war somit vergleichbar, die der Rezidive jedoch höher als in der Literatur. Die mediane Spanne von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit betrug 8,6 Monate. Folglich erreichten Patienten mit MAE, wenn sie anfallsfrei wurden, entgegen der Studie von Kilaru und Bergqvist (2007), die eine mediane Dauer von 13 Monaten publizierten, relativ schnell die Anfallsfreiheit. Bei den Rezidiven zeigten sich in dieser Studie ebenfalls vornehmlich generalisiert tonisch-klonische Anfälle. Sie traten jedoch bereits nach einer medianen Dauer von 1,3 Jahren nach Anfallsfreiheit und häufig einmalig oder vereinzelt und assoziiert mit Fieber, Medikamentenreduktion oder Erbrechen auf. Bei 2/12 Patienten war nach Therapieende aufgrund eines Rezidivs eine erneute Medikation erforderlich. Insgesamt konnten erneut periodisch auftretende Anfälle bei der MAE unter Berücksichtigung der Literatur gut kontrolliert werden, wenn die Patienten davor eine längere Zeit anfallsfrei waren.

Das Risiko von Anfallsrezidiven bei Epilepsien im Allgemeinen nach Absetzen bzw. Reduktion der antikonvulsiven Medikation betrug in der Literatur 20–40%. Rezidive traten meistens innerhalb der ersten zwei Jahre auf. Folgende Faktoren wurden mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko in Verbindung gebracht, wobei die Autoren unterschiedliche Ergebnisse erzielten und kein Konsens herrschte: Weibliches Geschlecht, symptomatische Genese, positive Familienanamnese hinsichtlich Epilepsie, hohes Alter bei Erstmanifestation und Therapieende, Anfallsfrequenz, Zeit zwischen Erstmanifestation und Therapiebeginn, Zeit bis zum Therapieansprechen, hohe Anzahl von Antiepileptika vor Remission, neurologischen Erkrankungen, mentale Retardierung, Fieberkrämpfe, multiple Anfallstypen, Auffälligkeiten im ersten und letzten EEG vor Therapieende, abnormale zerebrale Bildgebung (Todt 1984; Shinnar et al. 1994; Altunbasak et al. 1999; Olmez et al. 2009; Verrotti et al. 2012; Incecik et al. 2014). Risikofaktoren für Rezidive sind in dieser Studie nicht erhoben worden. Für die Parameter „Prognose“ und „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ ergab sich beim Auftreten von Rezidiven jedoch statistisch kein signifikanter Zusammenhang.

Bisher wurden viele Studien über die mögliche Prognose und die Ursachen für Therapieresistenz³⁸ bei Epilepsien veröffentlicht. Berg et al. (2001) und Geerts et al. (2010) zeigten, dass die Langzeit-Prognose vieler Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie günstig ist (ca. 70% Remission). Patienten mit idiopathischer Epilepsie erreichten eher eine Remission und hatten eine geringere Mortalität als Patienten mit symptomatischer Genese. Eine Therapieresistenz entwickelten etwa 10% der Patienten. Dragoumi et al. (2013) berücksichtigten ausschließlich Patienten mit IGE. Im ersten Jahr nach Therapiebeginn wurden 70% der Patienten anfallsfrei, nach acht Jahren waren es 96%. 2% waren therapieresistent. Hinsichtlich der Risikofaktoren für die Entwicklung einer therapieresistenten Epilepsie wurden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht: Symptomatische Ätiologie; spezifische Epilepsiesyndrome; frühes Erstmanifestationsalter; hohe initiale Anfallsfrequenz; febrile, neonatale, myoklonische Anfälle, infantile Spasmen, epileptische Stuten; fokale Veränderungen im EEG; mentale und motorische Störungen; MRT-Auffälligkeiten; späte Remission, frühe Therapieresistenz bzw. Versagen der ersten antikonvulsiven Medikation (Sillanpaa et al. 1998; Berg et al. 2001; Chawla et al. 2002; Geerts et al. 2010; Seker Yilmaz et al. 2013). Ein Review der bisherigen Arbeiten lieferten Wassenaar et al. (2013), die sich aufgrund des inkonsequenten Studien-Designs ohne Berücksichtigung der Genetik, Neurobiologie, Pharmakologie und Immunologie weitere Kohorten-Studien über die Prognose von Epilepsien wünschten.

³⁸ Eine Therapieresistenz wird definiert als kontinuierliche Anfälle trotz adäquater Therapie mit zwei oder mehr antikonvulsiven Medikamenten länger als 18 Monate.

26% der Patienten dieser Studie waren bei Abschluss der Datenaufnahme nicht dauerhaft anfallsfrei. Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 3,6 Jahren und war knapp ein Jahr kürzer als bei den anfallsfreien Patienten. Der Median der bisherigen Therapiedauer betrug 3,5 Jahre und die Anzahl der durchschnittlich verabreichten Medikamente lag bei 8. 12/13 der nicht anfallsfreien Patienten entsprachen den oben genannten Kriterien für eine Therapieresistenz (insgesamt 12/50 Patienten: 24%). Damit lag der Wert sehr viel höher als in der Literatur. Jedoch war die Definition für Anfallsfreiheit unterschiedlich und viele der Patienten hatten Wochen bis Monate keine Anfälle, sodass der Vergleich hier erschwert ist. Oguni et al. (2002) beschrieben, dass myoklonisch-atonische Anfälle in 89% der Fälle trotz initialer Therapieresistenz in ein bis drei Jahren verschwanden, während nächtliche generalisiert tonisch-klonische oder klonische Anfälle sowie epileptische States bei MAE-Patienten zur Persistenz neigten. Einige Patienten hatten täglich myoklonische oder komplex-fokale Anfälle. Kaminska et al. (1999) berichteten vor allem von verbleibenden tonischen Anfällen. Diese Anfallstypen scheinen somit durch eine antikonvulsive Therapie schlechter kontrollierbar zu sein. In dieser Arbeit persistierten die gleichen Anfallstypen, jedoch verblieben myoklonische und atonische Anfälle häufiger als in der Literatur.

Eine längere „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“ war in der statistischen Auswertung signifikant mit folgenden Parametern assoziiert:

1. Univariate Analyse: Tonische Anfälle, keine primäre MAE-Diagnose, Auffälligkeiten in der zerebralen MRT, eine ungünstige Prognose (nur univariat berücksichtigt).
2. Multivariate Analyse: Tonische Anfälle, keine primäre MAE-Diagnose.

Die Diskussion erfolgt bei den jeweiligen Punkten. Die Prognose und die Anfallsfreiheit korrelierten signifikant miteinander. Je länger die Dauer bis zur Anfallsfreiheit, desto ungünstiger war die Prognose (p-Wert 0.004) bzw. hatten Patienten ohne Erreichen der Anfallsfreiheit eine ungünstigere Prognose (p-Wert 0.037). Dies konnte Aussagen bisheriger Studien nicht immer bestätigen. Kilaru und Bergqvist (2007) und Trivisano et al. (2011) veröffentlichten, dass die Dauer der aktiven Epilepsie nicht mit einer kognitiven Entwicklungsverzögerung korreliert. Die Arbeiten von Oguni et al. (2002) und Kaminska et al. (1999) gingen hingegen von einem Zusammenhang zwischen fehlender Anfallsfreiheit und ungünstiger Prognose aus.

Die Zeit von Therapiebeginn bis zur Anfallsfreiheit spiegelt ähnlich der Zielgröße „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“ am ehesten die Dauer der aktiven Phase der Epilepsie wieder und korrelierte bei der einzelnen Betrachtung der Parameter ebenfalls statistisch signifikant mit dem Parameter „Prognose“ (p-Wert univariat: 0.031 bzw. 0.036, multivariat: 0.822, OR 0.85, Konfidenzintervall 0.19–3.7).

5.1.8 Verhalten

Ostrom et al. (2003) berichteten, dass im Vergleich zu gesunden Klassenkameraden grundsätzlich mehr Kinder mit kryptogener als idiopathischer Epilepsie Verhaltensauffälligkeiten zeigten. Eltern und Lehrer kamen hinsichtlich ihrer Wahrnehmung selten überein. Verhaltensstörungen konnten jedoch in einem frühen Stadium der Erkrankung erkannt werden und persistierten selten. Austin et al. (2001) publizierten, dass Kinder bereits zum Zeitpunkt ihres ersten registrierten Anfalls ein erhöhtes Risiko für Verhaltensauffälligkeiten haben. Parisi et al. (2010) behandelten die Bedeutung von ADHS als Komorbidität vor allem bei Patienten mit Frontallappen-, frühkindlicher Absence- und Rolando-Epilepsie. Hyperaktivität, Aggressivität und autistische Züge wurden auch bei Patienten mit Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndrom beschrieben (Guerrini und Aicardi 2003; van Rijckevorsel 2008). In der Arbeit von Reilly et al. (2014) zeigten 80% der Kinder mit aktiver Epilepsie kognitive Beeinträchtigungen mit reduziertem IQ und/oder Verhaltensauffälligkeiten wie ADHS oder Autismus.

Bei Patienten mit MAE wurden bisher folgende Verhaltensstörungen beschrieben: Aggressivität, Hyperaktivität, Impulsivität, Ablenkbarkeit mit kurzer Aufmerksamkeitsspanne, emotionale Labilität, sozialer Rückzug und Depression (Nolte und Wolff 1992; Filippini et al. 2006; Trivisano et al. 2011). In dieser Studie konnten diese Angaben bestätigt werden. 79% der Patienten hatten während der aktiven Phase der Epilepsie Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere Aggressivität, Unruhe, Ängstlichkeit und Verslossenheit. Vor Auftreten der Epilepsie waren 19% der Kinder auffällig im Verhalten. Für diese Patienten ergaben sich statistisch keine signifikanten Nachteile hinsichtlich der Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ und „Prognose“. Anhand der prozentualen Auswertung zeigte sich ein Zusammenhang zwischen unauffälligem Verhalten und besserer Prognose sowie Anfallsfreiheit. In der Literatur wurde die Bedeutung des Screenings von Verhaltensstörungen bei Kindern mit aktiver Epilepsie diskutiert, um neurobiologische Mechanismen zu identifizieren und Therapien anbieten zu können (Reilly et al. 2014). Triplett und Asato (2015) entwickelten für Patienten mit erhöhtem Risiko für kognitive- und Verhaltensstörungen bei Epilepsie ein für Eltern und Kinder akzeptables computerbasiertes Screening-Verfahren, das in naher Zukunft im klinischen Alltag eingesetzt werden soll.

5.1.9 Entwicklung, Förderbedarf und Prognose

5/51 Patienten in dieser Arbeit hatten einen Migrationshintergrund. Für die Parameter „Zeit bis zur Anfallsfreiheit“ und „Prognose“ wurde statistisch kein signifikanter Zusammenhang gegenüber den anderen Kindern festgestellt. Die Fallzahl war jedoch sehr gering, sodass die Aussagekraft begrenzt ist. Die Frage, ob Kinder aus anderen Ländern hinsichtlich Therapieansprechen und Erfolg von Förderungen und somit Entwicklungschancen im Nachteil sind, wäre ein interessanter Aspekt - nicht nur bei Patienten mit MAE.

Häufige Komobiditäten bei Patienten mit Epilepsie im Allgemeinen unabhängig von der MAE sind laut Literatur eine mentale Retardierung, Lernstörungen, psychische Störungen und Aufmerksamkeitsdefizitstörungen. Die psychosoziale Prognose ist bei Patienten mit Epilepsie im Kindesalter im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen hinsichtlich Schul- und Berufsausbildung, Arbeitslosigkeit, sozialer Isolation und Eheschließungen ungünstiger. Im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen soll die soziale Prognose hinsichtlich Verhaltensstörungen, ungeplanten Schwangerschaften, Alkoholabusus, psychiatrischer Beratung und Hilfsarbeit bei Patienten mit Epilepsie sogar ungünstiger sein als in jeder anderen Kontrollgruppe. Insgesamt wären eine frühzeitige psychosoziale Unterstützung und weitere Forschungen der Langzeit-Prognose nötig (Kokkonen et al. 1997; Sillanpaa et al. 1998; Camfield und Camfield 2007; Sillanpaa und Schmidt 2010).

Hinsichtlich der Prognose bei Patienten mit MAE wurden in der Literatur verschiedene Verlaufsformen beschrieben. Das Spektrum reichte von kompletter Anfallsfreiheit mit normaler kognitiver Entwicklung (43–67%) über eine leichte kognitive Störung (20–52%) bis zur therapieresistenten Epilepsie mit mentaler Retardierung (5–21%) (Oguni et al. 2002; Kilaru und Bergqvist 2007; Trivisano et al. 2011). Die von vielen Autoren geschilderte variable Prognose bei MAE-Patienten konnte anhand dieser Studie bestätigt werden. Eine ungünstige Prognose trat bei 33%, eine mittlere Prognose bei 43% und eine gute Prognose bei 23,5% der Patienten auf. Jedoch stellt sich die Frage, warum die Häufigkeiten in den letzten Jahren derart schwankten. Während Doose et al. (1970) noch von einer normaler Entwicklung bei nur 26% der Patienten mit MAE berichteten, wurde von Kelley und Kossoff (2010) eine Zahl von 80–90% mit normaler Entwicklung oder nur minimaler kognitiver Störung publiziert. Als mögliche Ursachen dieses positiven Trends wurden ein früheres Entdecken der Epilepsie und somit bessere pädagogische Interventionen, Antikonvulsiva wie Valproat und Levetiracetam oder die Verfügbarkeit der ketogenen Diät erörtert. Des Weiteren wurde allgemein diskutiert, ob die Differenzen in den Studien bei der Prognose durch die

verwendete Methodik erklärt werden könnten. Einige Autoren untersuchten ihre Patienten mit standardisierten Protokollen, andere Arbeiten verwendeten anamnestische Angaben sowie das aktuelle Bildungsniveau. Auch hier wäre ein alltagstaugliches Screening-Verfahren zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse empfehlenswert. In dieser Arbeit war die Prognose der Kinder wieder ungünstiger als in den letzten Publikationen, wobei die Grenzen zwischen den jeweiligen Prognose-Gruppen teilweise fließend waren. Da keine exakten IQ-Werte erhoben wurden, konnte nur ein grober Vergleich mit anderen Studien erfolgen.

Kinder mit MAE durchlaufen bis zum Krankheitsbeginn in der Regel eine normale Entwicklung (ILAE 1989). Doose (1992) publizierte, dass 16% seiner Patienten Zeichen einer Entwicklungsverzögerung vor Erstmanifestation der Epilepsie zeigten. In dieser Arbeit war die primäre Entwicklung bei ca. 22% der Patienten auffällig. Führend waren Störungen der Sprachentwicklung und der Motorik. Die betroffenen Kinder zeigten gegenüber anderen Patienten keine Nachteile beim Erreichen der Anfallsfreiheit, jedoch hatten sie eine statistisch signifikant ungünstigere „Prognose“ (p-Wert univariat: 0.009 bzw. 0.011; multivariat: 0.005, OR 12.5, Konfidenzintervall 2.4–85.0). Somit kann vermutet werden, dass die Wahrscheinlichkeit, während der aktiven Phase der Epilepsie bestehende Entwicklungsdefizite zu beheben, äußerst schwierig bis unmöglich ist. Auf der anderen Seite könnte die ungünstige Prognose bei einigen Patienten dieser Kohorte auch durch eine bereits vorbestehende Störung ausgelöst worden sein. Fakt ist, dass bei den Epilepsiesyndromen, die bei der Differentialdiagnose der MAE eine Rolle spielen, vor allem beim Lennox-Gastaut- und West-Syndrom, häufig ebenfalls eine primär auffällige Entwicklung beschrieben wurde. Die Entwicklungsstörungen nahmen im Epilepsieverlauf zu und waren dann bei den meisten Patienten vorhanden. Die Prognose war ungünstig. Bei Patienten mit Entwicklungsstörungen bereits bei Erstmanifestation der Epilepsie wurde die Anfallsfreiheit seltener erreicht und die kognitive Prognose war ungünstiger (Kalra et al. 2002; Camfield 2011; Bourgeois et al. 2014). Die Entwicklung beim Dravet- und Pseudo-Lennox-Syndrom als weitere Differentialdiagnosen der MAE war hingegen zu Beginn meistens normal und im Verlauf auffällig. Es zeigte sich dann eine mentale Retardierung mit ungünstiger Prognose (Hahn et al. 2001; Dravet et al. 2005; Dravet und Oguni 2013).

Nach Beginn der Epilepsie bildeten 92% der Patienten dieser Arbeit diverse Auffälligkeiten in der Entwicklung aus, die verschiedene Therapie- und Förderungsmaßnahmen erforderten. Knapp die Hälfte der Patienten musste die Kindergartenform im Epilepsieverlauf aufgrund eines erhöhten Förderungsbedarfs ändern. 30% der Patienten wurden von der Schule zurückgestellt. Jeweils etwa 50% der Patienten mit oder ohne Rückstellung von der Schule

benötigten dort im Verlauf weitere Förderungsmaßnahmen. Der berufliche Werdegang erstreckte sich vom Studium über eine Ausbildung bis zum Praktikum.

Ursachen für die Entwicklungsstörungen könnten ein ungünstiger Epilepsieverlauf mit langen Krankenhausaufenthalten, Medikamentennebenwirkungen oder fehlende soziale Kontakte sein. Knapp 80% der Patienten konnten jedoch durch individuelle Therapiemaßnahmen nach Erreichen der Anfallsfreiheit Fortschritte in der Entwicklung vorwies und das Entwicklungsdefizit teilweise wieder ausgleichen. Seltener konnten sich die Kinder noch vollständig normal entwickeln. 4/52 Patienten wurden schnell dauerhaft anfallsfrei und zeigten eine komplett unauffällige Entwicklung, sodass die Existenz einer „benignen“ Verlaufsform der MAE vermutet werden kann. Diese Ergebnisse spiegeln zum einen den Einbruch der Entwicklung nach Epilepsiebeginn als auch die Heterogenität der möglichen Verläufe der MAE wider. Auch Kaminska et al. (1999) beschrieben zwei Typen von Patienten mit MAE: 1. Gruppe: gute Prognose, IQ durchschnittlich 84 (milde kognitive Störung oder normal entwickelte Patienten), Anfallsfreiheit. 2. Gruppe: ungünstige Prognose, Beginn wie Gruppe 1 mit normaler Kognition, dann Entwicklung einer epileptischen Enzephalopathie durch myklonischen Status, tonische Anfälle und EEG-Auffälligkeiten (irreguläre generalisierte spikes und slow-waves, Verschwinden des physiologischen Grundrhythmus), 94% mental retardiert, keine Anfallsfreiheit. Im ersten Jahr waren MAE-Patienten mit guter und ungünstiger Prognose schwer zu unterscheiden, es bestanden die Charakteristika einer idiopathischen Epilepsie. Das Lennox-Gastaut-Syndrom war jedoch von beiden Gruppen gut zu differenzieren. Des Weiteren berichteten Filippini et al. (2006) über MAE-Patienten mit transienter epileptischer Enzephalopathie. Es wurde angenommen, dass elektroklinische Anomalien wie epileptische States und EEG-Auffälligkeiten zeitweise die kognitiven Funktionen und das Verhalten negativ beeinflussen können. Eine effektive antikonvulsive Medikation konnte jedoch eine Normalisierung dieser Parameter erreichen. Elektroklinische Anomalien müssen somit nicht immer eine langfristig ungünstige Prognose bedeuten. Die intellektuelle Prognose scheint abhängig zu sein von der Dauer und Frequenz ihres Auftretens. Diese Tatsache würde der Hypothese der genetischen Prädisposition jeweils für Anfälle und mentale Retardierung widersprechen, denn in diesem Fall würde eine Anfallskontrolle nicht zur Verbesserung der kognitiven Funktionen ausreichen. Auch in dieser Arbeit korrelierten Anfallsfreiheit und Prognose signifikant miteinander. Patienten mit Entwicklungsstörungen hatten grundsätzlich einen ungünstigeren Epilepsieverlauf. Frühzeitige Interventionen verbesserten die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien.

Mit einer ungünstigen „Prognose“ korrelierten statistisch signifikant folgende Parameter:

1. Univariate Analyse: Auffälligkeiten in der zerebralen MRT, primär retardierte Entwicklung, tonische Anfälle, Auffälligkeiten während der Schwangerschaft, Zeit von Therapiebeginn bis

zur Anfallsfreiheit, keine myoklonisch-atonischen Anfälle bei Erstmanifestation der Epilepsie, keine Anfallsfreiheit (nur univariat berücksichtigt).

2. Multivariate Analyse: Auffälligkeiten in der zerebralen MRT, primär retardierte Entwicklung, tonische Anfälle. Die Diskussion erfolgt bei den jeweiligen Parametern.

5.2 Genetische Daten: *SLC2A1*

Die Ergebnisse der genetischen Untersuchung des *SLC2A1*-Gens in dieser Studie konnten keinen Beitrag zur weiteren Erforschung des Phänotyps des GLUT1-Defizit-Syndroms leisten, da bei 1 von 25 untersuchten Patienten nur eine Variante des Gens entdeckt wurde, die als „wahrscheinlich benigne“ und klinisch nicht relevant eingestuft wurde. Somit konnten bisherige Angaben zur Häufigkeit von Mutationen im Gen des GLUT1-Transporters bei Patienten mit generalisierten Epilepsien, vor allem der Absence-Epilepsie (Suls et al. 2009; Striano et al. 2012; Muhle et al. 2013) und der MAE (Mullen et al. 2010; Mullen et al. 2011; Lebon et al. 2014), nicht bestätigt werden.

5.3 Kritische Beurteilung der Arbeit

Anhand der Diskussion konnten Stärken und Schwächen dieser Arbeit erfasst werden. Zu den Stärken zählt die detaillierte Analyse des Ansprechens der Patienten auf die einzelnen Medikamente. Außerdem wurden Risikofaktoren in der Schwangerschaft, bei der Geburt und im Kindesalter berücksichtigt, die in bisherigen Studien weitgehend fehlen, jedoch bei der Erforschung der MAE nicht vernachlässigt werden sollten.

Ein Nachteil der Studie ist, dass es sich um eine rein retrospektive Untersuchung mit unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen handelt. Eine prospektive Studie über den Verlauf von Epilepsien im Kindesalter zur Erfassung von Remission, Rezidiven und Therapieresistenzen veröffentlichten Berg und Rychlik (2014). Machado et al. (2013) untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lamotrigin bei juveniler myoklonischer Epilepsie bei Erwachsenen. Ein ähnliches Studiendesign wäre auch für eine Kohorte von Patienten mit MAE wünschenswert. Weiterhin ist die Fallzahl dieser Studie mit 52 Patienten relativ gering. Doose (1992) untersuchte mehr als doppelt so viele Patienten (117 Kinder), 81 Patienten wurden von Oguni et al. (2002) rekrutiert. Jedoch wurden auch Arbeiten mit

kleinerer Kohorte publiziert: 23 Patienten von Kilaru und Bergqvist (2007) oder 18 Patienten von Trivisano et al. (2011).

Eine Schwäche dieser Arbeit ist sicherlich die begrenzte Aussagekraft der Daten über die Anfallsfreiheit und die Prognose, denn diese entsprechen dem Stand der Datenaufnahme. Zum Teil waren die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch nicht dauerhaft anfallsfrei bzw. befanden sich in der aktiven Phase der Epilepsie. Die meisten Patienten erhielten noch eine medikamentöse Therapie und bei einigen Kindern war die ausführliche, jedoch laienhafte Aussage der Eltern die einzige Möglichkeit zur Darstellung der Entwicklung. Da keine IQ-Werte vorlagen und die Patienten anhand verschiedener Parameter in Gruppen eingeteilt wurden, sind diese Daten nur eingeschränkt mit anderen Studien vergleichbar. Durch die teils fehlende Spannweite zwischen der aktiven Phase der Erkrankung und der Datenaufnahme kann es im weiteren Epilepsieverlauf zu relevanten Veränderungen der Entwicklung gekommen sein. Einige Patienten könnten trotz initial ungünstiger Entwicklung nach Rückgang der Anfälle bzw. dauerhafter Anfallsfreiheit noch einen normalen IQ erreichen. Natürlich wäre der entgegengesetzte Verlauf ebenfalls denkbar. Im Sinne einer abschließenden Beurteilung wäre es notwendig, eine erneute Evaluation zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen. Eine psychologische Testung nach Therapieende wäre ideal.

Die Kriterien der ILAE (1989) zur Definition der MAE konnten nach der Rekrutierung der Patienten nicht immer berücksichtigt werden. Viele der folgenden Fakten stellten sich erst im Verlauf der Datenaufnahme heraus. Dennoch wurden diese Patienten nicht von der Studie ausgeschlossen, da sie weiterhin mehr der MAE als anderen Epilepsiesyndromen zugeordnet werden konnten.

1. Normale psychomotorische Entwicklung vor Beginn der Epilepsie: 11/52 Patienten dieser Studie hatten eine primär auffällige Entwicklung.
2. Fehlen nachweisbarer hirmorphologischer Abnormitäten: 8/52 Patienten hatten MRT-Auffälligkeiten, die für die Epilepsie möglicherweise relevant sein könnten.
3. Verhältnis Jungen zu Mädchen 2:1, ausgenommen im ersten Lebensjahr (1:1): Knapp 77% der Patienten waren Jungen und 23% Mädchen.
4. Häufige erbliche Prädisposition: 48% der Verwandten ersten bis dritten Grades und 15,4% der Verwandten ersten Grades hatten Fieberkrämpfe oder Epilepsien.
5. Beginn mit myoklonisch-atonischen, myoklonischen oder atonischen Anfällen (7. Lebensmonat bis 6. Lebensjahr): Zwei Patienten erkrankten knapp vor dem 7. Lebensmonat. Neben den genannten Anfallstypen zeigten sich auch andere Anfälle.

6. Anfallstypen: Myoklonische, atonische, myoklonisch-atonische, tonische, klonische, generalisiert tonisch-klonische Anfälle und Absenzen: Das Spektrum der möglichen Anfallstypen wurde in dieser Studie noch erweitert (Tabelle 16).
7. Häufiges Auftreten eines epileptischen Status: Ca. 19% der 52 Patienten.
8. EEG initial normal (oder Thetaaktivität), dann Auftreten von generalisierten spike- und polyspike-waves, keine fokalen Veränderungen: Fokale Veränderungen traten in dieser Studie auf. Zwei Patienten hatten keine epilepsietypischen Potentiale.
9. Differentialdiagnostischer Ausschluss anderer Epilepsiesyndrome mit myoklonischen Anfällen: Schwere oder benigne Form der myoklonischen Epilepsie des frühen Kindesalters, West-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom: Bei einigen Patienten dieser Arbeit bestehen Unsicherheiten in der Diagnosestellung.

Die Abweichungen von den ursprünglichen Diagnosekriterien zeigen, dass die MAE ein weitaus größeres Spektrum an möglichen Ausprägungen bietet als in der Vergangenheit angenommen. Fehldiagnosen können besonders bei schweren Verläufen mit multiplen Anfallstypen und ungünstiger Prognose aufgrund der Heterogenität nicht immer ausgeschlossen werden. Auch in bereits publizierten Arbeiten über die MAE gab es keine übereinstimmende Definition. Die Klassifikation der verschiedenen Epilepsiesyndrome anhand der klinischen Symptomatik und der EEG-Befunde und vor allem die schwere Abgrenzung zu ähnlichen Epilepsien werden immer wieder diskutiert und in Frage gestellt (Oguni et al. 2001; Oguni et al. 2002; Camfield 2011; Bourgeois et al. 2014). Kilaru und Bergqvist (2007) sprachen von unscharfen Grenzen zwischen den Epilepsiesyndromen und erörterten den Einfluss der Diagnose-Diskrepanzen in Hinblick auf die bisherigen Ergebnisse der Prognose bei MAE-Patienten. Spezifische Diagnosekriterien seien ihrer Meinung nach für die MAE nicht sehr gut etabliert, aber eine akkurate Klassifikation der Syndrome sei für die Prognose und Therapie sehr wichtig.

Zusammengefasst bietet diese Studie eine sehr exakte Analyse der eingeschlossenen Patienten mit MAE, die sich zum Zeitpunkt der Datenaufnahme in verschiedenen Phasen ihrer Erkrankung befanden. Es handelt sich um eine Momentaufnahme ohne Berücksichtigung anschließender Fort- oder Rückschritte. Eine langfristige Beobachtungsperiode fehlt häufig.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die myoklonisch-atonische Epilepsie (MAE) zählt zur Gruppe der genetisch generalisierten Epilepsien des frühen Kindesalters. Ziel dieser Arbeit ist ein besseres Verständnis und eine genauere Klassifizierung der MAE, die durch ihr seltenes Auftreten bislang nur unzureichend erforscht ist. Bisherige Studien zu Ätiologie, Klinik, Therapieansprechen und Prognosefaktoren sollen ergänzt werden. In einem multizentrischen Ansatz wurden deutschlandweit 52 Patienten rekrutiert. Mit einem medianen Beobachtungszeitraum von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur letzten Datenaufnahme von 3,9 Jahren wurden in einer retrospektiven Analyse umfangreiche klinische Daten erhoben, die statistisch anhand der Zielgrößen „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“ (1. Log-Rang-Test als Überlebenszeitanalyse, 2. Cox-Regression) und „Prognose“ (1. Cochran-Armitage-Test, 2. Ordinale Regression) untersucht wurden. Zusätzlich wurden 25 Patienten der Kohorte auf Sequenzvarianten im *SLC2A1*-Gen geprüft.

Bei der MAE wird eine multifaktorielle, multigenetische Genese diskutiert. Bisher zeigte sich bei 19–44% der Patienten eine positive Familienanamnese für epileptische Anfälle und Fieberkrämpfe (vgl. diese Studie: 48% Verwandte 1–3. Grades, 15,4% 1. Grades). Die Untersuchung des *SLC2A1*-Gens als einer der häufigsten bisher bekannten genetischen Veränderung bei Patienten mit MAE konnte keine Mutation nachweisen und somit keinen Beitrag zur weiteren Erforschung des Phänotyps leisten. Die Parameter der Eigenanamnese wurden bisher selten berücksichtigt. Eine nicht unerhebliche Anzahl von Patienten dieser Arbeit hatte angeborene Fehlbildungen und Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, während der Geburt und in der Perinatalperiode. Das mediane Manifestationsalter lag zwischen 2,3 und 3,6 Jahren (vgl. diese Studie: 2,8 Jahre). Die klinische Manifestation zu Beginn und im Epilepsieverlauf war vielfältig mit multiplen generalisierten und fokalen Anfallstypen. Letztere wurden bisher nicht typischerweise bei der MAE beschrieben. Bei mehr als 50% der Patienten konnte die MAE nicht primär diagnostiziert werden, sie wurden jedoch schnell in die Kategorie der generalisierten Epilepsien eingeordnet. Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind das Dravet-, Pseudo-Lennox- und Lennox-Gastaut-Syndrom. Diese Epilepsiesyndrome sollten bei Entwicklung einer Therapieresistenz oder mentalen Retardierung wiederholt diskutiert werden und ggf. eine erneute zerebrale Bildgebung erfolgen. Diagnostisch hatten 14/52 Patienten Auffälligkeiten in der primären neurologischen Untersuchung, welches eher ungewöhnlich für Patienten mit MAE ist. Die zerebrale Bildgebung war bei MAE-Patienten in der Regel unauffällig, jedoch zeigten in dieser Arbeit 8/52 Patienten vermutlich relevante Pathologien. Das EEG zeigte sich wie in bisherigen

Studien initial normal oder mit Theta-Rhythmus bzw. epilepsietypischen Potentialen. Während der aktiven Phase der Epilepsie nahmen die Pathologien zu und bei Anfallskontrolle wieder ab. Fokale Veränderungen traten häufiger auf als bisher beschrieben. Therapeutisch zeigten wie in der Literatur Valproat und Lamotrigin die besten Ansprechraten. Ethosuximid verbesserte die Anfallssituation. Die ketogene Diät soll nach neuesten Studien eine erfolgreiche Alternative sein, wurde jedoch bei den Patienten in dieser Arbeit kaum verwendet. Das Erreichen von Anfallsfreiheit und die Prognose korrelierten mit dem Therapieansprechen. Anfallsfreiheit konnte jedoch auch nach Einsatz einer hohen Medikamentenzahl noch erreicht werden. 74% der Patienten wurden anfallsfrei, 34% hatten Rezidive, die gut kontrollierbar waren (vgl. bisherige Studien: 54–89%/6–14%). Die mediane Dauer bis zur Anfallsfreiheit betrug 8,6 Monate. 22% der Patienten zeigten eine primär auffällige Entwicklung, welches bei der MAE ungewöhnlich ist. Fast alle Patienten wiesen in der aktiven Phase der Epilepsie Entwicklungsstörungen im Sinne einer epileptischen Enzephalopathie auf und benötigten Förderungsmaßnahmen. Nach Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. nach Therapieende machten viele Kinder Fortschritte. Die Prognose war bei 33% der Patienten *ungünstig*, 43% *mittel* und 24% *gut*. Bei Patienten mit MAE wurde die Prognose auch in früheren Publikationen als variabel beschrieben: Normale Entwicklung: 43–67% der Patienten, milde kognitive Störung: 20–52%, moderate Retardierung: 5–21%.

Signifikante Risikofaktoren für eine längere „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“ waren in der univariaten Analyse tonische Anfälle, keine primäre MAE-Diagnose und Auffälligkeiten in der zerebralen MRT. In multivariaten Analyse waren das Auftreten von tonischen Anfällen und die fehlende primäre MAE-Diagnose signifikant. Eine signifikant ungünstigere „Prognose“ hatten in der univariaten Analyse Patienten mit Auffälligkeiten in der zerebralen MRT, einer primär retardierten Entwicklung, tonischen Anfällen, Auffälligkeiten während der Schwangerschaft, einer längeren Zeit von Therapiebeginn bis zur Anfallsfreiheit und ohne myoklonisch-atonische Anfälle bei Erstmanifestation. Multivariat: Auffälligkeiten in der MRT, primär retardierte Entwicklung und tonische Anfälle. Die Prognose und die Anfallsfreiheit korrelierten signifikant miteinander.

Zusammenfassend konnten das klinische Spektrum und Therapieansprechen der Patienten mit MAE erweitert und neue Risikofaktoren für Anfallskontrolle und Prognose identifiziert werden. Keinen neuen Beitrag leistete diese Arbeit zur Erforschung der Ätiologie. Die MAE ist bis heute ein in vieler Hinsicht noch unbekanntes Krankheitsbild, das anhand größerer Kohorten weiter erforscht werden muss.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Akman, C. I., Montenegro, M. A., Jacob, S., Eck, K., Chiriboga, C., Gilliam, F. (2009): Seizure frequency in children with epilepsy: factors influencing accuracy and parental awareness. *Seizure*, 18(7), 524-529
- Al-Baradie, R. S. (2013): Dravet syndrome, what is new? *Neurosciences*, 18(1), 11-17
- Altunbasak, S., Artar, O., Burgut, R., Yildiztas, D. (1999): Relapse risk analysis after drug withdrawal in epileptic children with uncomplicated seizures. *Seizure*, 8(7), 384-389
- Arts, W. F., Brouwer, O. F., Peters, A. C., Stroink, H., Peeters, E. A., Schmitz, P. I., van Donselaar, C. A., Geerts, A. T. (2004): Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain*, 127(8), 1774-1784
- Arts, W. F., Geerts, A. T. (2009): When to start drug treatment for childhood epilepsy: the clinical-epidemiological evidence. *Eur J Paediatr Neurol*, 13(2), 93-101
- Atladottir, H. O., Thorsen, P., Ostergaard, L., Schendel, D. E., Lemcke, S., Abdallah, M., Parner, E. T. (2010): Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 40(12), 1423-1430
- Austin, J. K., Harezlak, J., Dunn, D. W., Huster, G. A., Rose, D. F., Ambrosius, W. T. (2001): Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*, 107(1), 115-122
- Auvin, S., Hartman, A. L., Desnoux, B., Moreau, A. C., Alberti, C., Delanoë, C., Romano, A., Terrone, G., Kossoff, E. H., Del Giudice, E., Titomanlio, L. (2012): Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. *Eur J Pediatr*, 171(11), 1695-1701
- Baker, G. A., Bromley, R. L., Briggs, M., Cheyne, C. P., Cohen, M. J., Garcia-Finana, M., Gummery, A., Kneen, R., Loring, D. W., Mawer, G., Meador, K. J., Shallcross, R., Clayton-Smith, J. (2015): IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: A controlled cohort study. *Neurology*, 84(4), 382-390
- Barros, L. F., Bittner, C. X., Loaiza, A., Porrás, O. H. (2007): A quantitative overview of glucose dynamics in the gliovascular unit. *Glia*, 55(12), 1222-1237
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshe, S. L., Nordli, D., Plouin, P., Scheffer, I. E. (2010): Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676-85
- Berg, A. T., Loddenkemper, T., Baca, C. B. (2014): Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: impact, reasons, and opportunities to improve care. *Epilepsia*, 55(1), 123-132
- Berg, A. T., Rychlik, K. (2014): The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: A prospective, longitudinal study. *Epilepsia*, 56(1), 40-48
- Berg, A. T., Shinnar, S., Levy, S. R., Testa, F. M., Smith-Rapaport, S., Beckerman, B. (2001): Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*, 56(11), 1445-1452
- Bergqvist, A. G. (2012): Myoclonic astatic epilepsy and the use of the ketogenic diet. *Epilepsy Res*, 100(3), 258-260
- Berkovic, S. F., Scheffer, I. E. (1999): Genetics of the epilepsies. *Curr Opin Neurol*, 12(2), 177-182
- Biervert, C., Schroeder, B. C., Kubisch, C., Berkovic, S. F., Propping, P., Jentsch, T. J., Steinlein, O. K. (1998): A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*, 279(5349), 403-406
- Bittigau, P., Siffringer, M., Genz, K., Reith, E., Pospischil, D., Govindarajulu, S., Dzierko, M., Pesditschek, S., Mai, I., Dikranian, K., Olney, J. W., Ikonomidou, C. (2002): Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99(23), 15089-15094

- Bonnett, L. J., Tudur Smith, C., Donegan, S., Marson, A. G. (2014): Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology*, 83(6), 552-560
- Bourgeois, B. F., Douglass, L. M., Sankar, R. (2014): Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia*, 55(4), 4-9
- Brockmann, K. (2009): The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev*, 31(7), 545-552
- Brown, A. S., Derkits, E. J. (2010): Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*, 167(3), 261-280
- Browne, D. L., Gancher, S. T., Nutt, J. G., Brunt, E. R., Smith, E. A., Kramer, P., Litt, M. (1994): Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet*, 8(2), 136-140
- Buoni, S., Mariottini, A., Pieri, S., Zalaffi, A., Farnetani, M. A., Strambi, M., Palma, L., Fois, A. (2004): Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain Dev*, 26(3), 158-163
- Camfield, C. S., Camfield, P. R. (2007): Long-term social outcomes for children with epilepsy. *Epilepsia*, 48(9), 3-5
- Camfield, P. R. (2011): Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 52(5), 3-9
- Caraballo, R. H., Cersosimo, R. O., Sakr, D., Cresta, A., Escobal, N., Fejerman, N. (2006): Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord*, 8(2), 151-155
- Carvill, G. L., Heavin, S. B., Yendle, S. C., McMahon, J. M., O'Roak, B. J., Cook, J., Khan, A., Dorschner, M. O., Weaver, M., Calvert, S., Malone, S., Wallace, G., Stanley, T., Bye, A. M., Bleasel, A., Howell, K. B., Kivity, S., Mackay, M. T., Rodriguez-Casero, V., Webster, R., Korczyn, A., Afawi, Z., Zelnick, N., Lerman-Sagie, T., Lev, D., Moller, R. S., Gill, D., Andrade, D. M., Freeman, J. L., Sadleir, L. G., Shendure, J., Berkovic, S. F., Scheffer, I. E., Mefford, H. C. (2013): Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet*, 45(7), 825-830
- Carvill, G. L., McMahon, J. M., Schneider, A., Zemel, M., Myers, C. T., Saykally, J., Nguyen, J., Robbiano, A., Zara, F., Specchio, N., Mecarelli, O., Smith, R. L., Leventer, R. J., Moller, R. S., Nikanorova, M., Dimova, P., Jordanova, A., Petrou, S., Helbig, I., Striano, P., Weckhuysen, S., Berkovic, S. F., Scheffer, I. E., Mefford, H. C. (2015): Mutations in the GABA Transporter SLC6A1 Cause Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures. *Am J Hum Genet*, 96(5), 808-815
- Chawla, S., Aneja, S., Kashyap, R., Mallika, V. (2002): Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*, 27(3), 186-191
- Chen, Y., Lu, J., Pan, H., Zhang, Y., Wu, H., Xu, K., Liu, X., Jiang, Y., Bao, X., Yao, Z., Ding, K., Lo, W. H., Qiang, B., Chan, P., Shen, Y., Wu, X. (2003): Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol*, 54(2), 239-243
- Chevrie, J. J., Aicardi, J. (1977): Convulsive disorders in the first year of life: etiologic factors. *Epilepsia*, 18(4), 489-498
- Cianfoni, A., Caulo, M., Cerase, A., Della Marca, G., Falcone, C., Di Lella, G. M., Gaudino, S., Edwards, J., Colosimo, C. (2013): Seizure-induced brain lesions: a wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. *Eur J Radiol*, 82(11), 1964-1972
- Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C., De Jonghe, P. (2001): De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*, 68(6), 1327-1332
- Connor, D. E. J., Nixon, M., Nanda, A., Guthikonda, B. (2012): Vagal nerve stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy: a review of the current literature. *Neurosurg Focus*, 32(3), E12
- Cossette, P., Liu, L., Brisebois, K., Dong, H., Lortie, A., Vanasse, M., Saint-Hilaire, J. M., Carmant, L., Verner, A., Lu, W. Y., Wang, Y. T., Rouleau, G. A. (2002): Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*, 31(2), 184-189

- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., Sundquist, J. (2011): Preterm birth and risk of epilepsy in Swedish adults. *Neurology*, 77(14), 1376-1382
- Daoud, A. S., Batieha, A., Bashtawi, M., El-Shanti, H. (2003): Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study from Irbid, Jordan. *Seizure*, 12(3), 171-174
- de Kovel, C. G., Trucks, H., Helbig, I., Mefford, H. C., Baker, C., Leu, C., Kluck, C., Muhle, H., von Spiczak, S., Ostertag, P., Obermeier, T., Kleefuss-Lie, A. A., Hallmann, K., Steffens, M., Gaus, V., Klein, K. M., Hamer, H. M., Rosenow, F., Brilstra, E. H., Trenite, D. K., Swinkels, M. E., Weber, Y. G., Unterberger, I., Zimprich, F., Urak, L., Feucht, M., Fuchs, K., Moller, R. S., Hjalgrim, H., De Jonghe, P., Suls, A., Ruckert, I. M., Wichmann, H. E., Franke, A., Schreiber, S., Nurnberg, P., Elger, C. E., Lerche, H., Stephani, U., Koeleman, B. P., Lindhout, D., Eichler, E. E., Sander, T. (2010): Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*, 133(Pt 1), 23-32
- De Vivo, D. C., Trifiletti, R. R., Jacobson, R. I., Ronen, G. M., Behmand, R. A., Harik, S. I. (1991): Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med*, 325(10), 703-709
- Degen, R. (1978): Epilepsy in children. An etiological study based on their obstetrical records. *J Neurol*, 217(3), 145-158
- Dibbens, L. M., Feng, H. J., Richards, M. C., Harkin, L. A., Hodgson, B. L., Scott, D., Jenkins, M., Petrou, S., Sutherland, G. R., Scheffer, I. E., Berkovic, S. F., Macdonald, R. L., Mulley, J. C. (2004): GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet*, 13(13), 1315-1319
- Dibbens, L. M., Mullen, S., Helbig, I., Mefford, H. C., Bayly, M. A., Bellows, S., Leu, C., Trucks, H., Obermeier, T., Wittig, M., Franke, A., Caglayan, H., Yapici, Z., Sander, T., Eichler, E. E., Scheffer, I. E., Mulley, J. C., Berkovic, S. F. (2009): Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet*, 18(19), 3626-3631
- Dibbens, L. M., Tarpey, P. S., Hynes, K., Bayly, M. A., Scheffer, I. E., Smith, R., Bomar, J., Sutton, E., Vandeleur, L., Shoubridge, C., Edkins, S., Turner, S. J., Stevens, C., O'Meara, S., Tofts, C., Barthorpe, S., Buck, G., Cole, J., Halliday, K., Jones, D., Lee, R., Madison, M., Mironenko, T., Varian, J., West, S., Widaa, S., Wray, P., Teague, J., Dicks, E., Butler, A., Menzies, A., Jenkinson, A., Shepherd, R., Gusella, J. F., Afawi, Z., Mazarib, A., Neufeld, M. Y., Kivity, S., Lev, D., Lerman-Sagie, T., Korczyn, A. D., Derry, C. P., Sutherland, G. R., Friend, K., Shaw, M., Corbett, M., Kim, H. G., Geschwind, D. H., Thomas, P., Haan, E., Ryan, S., McKee, S., Berkovic, S. F., Futreal, P. A., Stratton, M. R., Mulley, J. C., Gecz, J. (2008): X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet*, 40(6), 776-781
- Doerge, C., May, T. W., Siniatchkin, M., von Spiczak, S., Stephani, U., Boor, R. (2013): Myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) - a lamotrigine responsive epilepsy? *Eur J Paediatr Neurol*, 17(1), 29-35
- Doose, H. (1992): Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*, 6, 163-168
- Doose, H. (1998): Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg
- Doose, H., Baier, W. K. (1987): Epilepsy with primarily generalized myoclonic-astatic seizures: a genetically determined disease. *Eur J Pediatr*, 146(6), 550-554
- Doose, H., Gerken, H., Leonhardt, R., Volzke, E., Volz, C. (1970): Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigation. *Neuropadiatrie*, 2(1), 59-78
- Dragoumi, P., Tzetzis, O., Vargiami, E., Pavlou, E., Krikonis, K., Kontopoulos, E., Zafeiriou, D. I. (2013): Clinical course and seizure outcome of idiopathic childhood epilepsy: determinants of early and long-term prognosis. *BMC Neurol*, 13, 206
- Dravet, C., Bureau, M., Oguni, H., Fukuyama, Y., Cokar, O. (2005): Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol*, 95, 71-102
- Dravet, C., Oguni, H. (2013): Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol*, 111, 627-633

- Dulac, O., Plouin, P., Jambaque, I. (1993): Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome. *Epilepsia*, 34(4), 747-756
- Ebach, K., Joos, H., Doose, H., Stephani, U., Kurlemann, G., Fiedler, B., Hahn, A., Hauser, E., Hundt, K., Holthausen, H., Muller, U., Neubauer, B. A. (2005): SCN1A mutation analysis in myoclonic astatic epilepsy and severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics*, 36(3), 210-213
- Engel, J. J. (2006): Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*, 47(9), 1558-1568
- Engel, J. J., ILAE (2001): A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796-803
- Englot, D. J., Chang, E. F., Auguste, K. I. (2011): Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*, 115(6), 1248-1255
- Eunson, L. H., Rea, R., Zuberi, S. M., Youroukos, S., Panayiotopoulos, C. P., Liguori, R., Avoni, P., McWilliam, R. C., Stephenson, J. B., Hanna, M. G., Kullmann, D. M., Spauschus, A. (2000): Clinical, genetic, and expression studies of mutations in the potassium channel gene KCNA1 reveal new phenotypic variability. *Ann Neurol*, 48(4), 647-656
- Ewen, J. B., Comi, A. M., Kossoff, E. H. (2007): Myoclonic-astatic epilepsy in a child with Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol*, 36(2), 115-117
- Fan, P. C., Peng, S. S., Yen, R. F., Shieh, J. Y., Kuo, M. F. (2014): Neuroimaging and electroencephalographic changes after vagus nerve stimulation in a boy with medically intractable myoclonic astatic epilepsy. *J Formos Med Assoc*, 113(4), 258-263
- Ferrie, C. D. (2005): Idiopathic generalized epilepsies imitating focal epilepsies. *Epilepsia*, 46(9), 91-95
- Filippini, M., Boni, A., Dazzani, G., Guerra, A., Gobbi, G. (2006): Neuropsychological findings: myoclonic astatic epilepsy (MAE) and Lennox-Gastaut syndrome (LGS). *Epilepsia*, 47(2), 56-59
- Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J. J. (2005): Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470-472
- Fujiwara, T., Sugawara, T., Mazaki-Miyazaki, E., Takahashi, Y., Fukushima, K., Watanabe, M., Hara, K., Morikawa, T., Yagi, K., Yamakawa, K., Inoue, Y. (2003): Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain*, 126(Pt 3), 531-546
- Gardiner, M. (2005): Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 46 (9), 15-20
- Gaspard, N., Suls, A., Vilain, C., De Jonghe, P., Van Bogaert, P. (2011): "Benign" myoclonic epilepsy of infancy as the initial presentation of glucose transporter-1 deficiency. *Epileptic Disord*, 13(3), 300-303
- Geerts, A., Arts, W. F., Stroink, H., Peeters, E., Brouwer, O., Peters, B., Laan, L., van Donselaar, C. (2010): Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*, 51(7), 1189-1197
- Genton, P., Velizarova, R., Dravet, C. (2011): Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia*, 52(2), 44-49
- Greenwood, R., Golding, J., Ross, E., Verity, C. (1998): Prenatal and perinatal antecedents of febrile convulsions and afebrile seizures: data from a national cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 12(1), 76-95
- Guerrini, R., Aicardi, J. (2003): Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol*, 20(6), 449-461
- Guerrini, R., Belmonte, A., Genton, P. (1998): Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia*, 39(3), 2-10
- Hahn, A., Pistohl, J., Neubauer, B. A., Stephani, U. (2001): Atypical "benign" partial epilepsy or pseudo-Lennox syndrome. Part I: symptomatology and long-term prognosis. *Neuropediatrics*, 32(1), 1-8

- Harkin, L. A., McMahon, J. M., Iona, X., Dibbens, L., Pelekanos, J. T., Zuberi, S. M., Sadleir, L. G., Andermann, E., Gill, D., Farrell, K., Connolly, M., Stanley, T., Harbord, M., Andermann, F., Wang, J., Batish, S. D., Jones, J. G., Seltzer, W. K., Gardner, A., Sutherland, G., Berkovic, S. F., Mulley, J. C., Scheffer, I. E. (2007): The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*, 130(Pt 3), 843-852
- Haug, K., Warnstedt, M., Alekov, A. K., Sander, T., Ramirez, A., Poser, B., Maljevic, S., Hebeisen, S., Kubisch, C., Rebstock, J., Horvath, S., Hallmann, K., Dullinger, J. S., Rau, B., Haverkamp, F., Beyenburg, S., Schulz, H., Janz, D., Giese, B., Muller-Newen, G., Propping, P., Elger, C. E., Fahlke, C., Lerche, H., Heils, A. (2003): Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet*, 33(4), 527-532
- Hauser, W. A., Annegers, J. F., Rocca, W. A. (1996): Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*, 71(6), 576-586
- Heinzen, E. L., Radtke, R. A., Urban, T. J., Cavalleri, G. L., Depondt, C., Need, A. C., Walley, N. M., Nicoletti, P., Ge, D., Catarino, C. B., Duncan, J. S., Kasperaviciute, D., Tate, S. K., Caboclo, L. O., Sander, J. W., Clayton, L., Linney, K. N., Shianna, K. V., Gumbs, C. E., Smith, J., Cronin, K. D., Maia, J. M., Doherty, C. P., Pandolfo, M., Leppert, D., Middleton, L. T., Gibson, R. A., Johnson, M. R., Matthews, P. M., Hosford, D., Kalviainen, R., Eriksson, K., Kantanen, A. M., Dorn, T., Hansen, J., Kramer, G., Steinhoff, B. J., Wieser, H. G., Zumsteg, D., Ortega, M., Wood, N. W., Huxley-Jones, J., Mikati, M., Gallentine, W. B., Husain, A. M., Buckley, P. G., Stallings, R. L., Podgoreanu, M. V., Delanty, N., Sisodiya, S. M., Goldstein, D. B. (2010): Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. *Am J Hum Genet*, 86(5), 707-718
- Helbig, I., Lowenstein, D. H. (2013): Genetics of the epilepsies: where are we and where are we going? *Curr Opin Neurol*, 26(2), 179-185
- Helbig, I., Mefford, H. C., Sharp, A. J., Guipponi, M., Fichera, M., Franke, A., Muhle, H., de Kovel, C., Baker, C., von Spiczak, S., Kron, K. L., Steinich, I., Kleefuss-Lie, A. A., Leu, C., Gaus, V., Schmitz, B., Klein, K. M., Reif, P. S., Rosenow, F., Weber, Y., Lerche, H., Zimprich, F., Urak, L., Fuchs, K., Feucht, M., Genton, P., Thomas, P., Visscher, F., de Haan, G. J., Moller, R. S., Hjalgrim, H., Luciano, D., Wittig, M., Nothnagel, M., Elger, C. E., Nurnberg, P., Romano, C., Malafosse, A., Koeleman, B. P., Lindhout, D., Stephani, U., Schreiber, S., Eichler, E. E., Sander, T. (2009): 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*, 41(2), 160-162
- Heron, S. E., Crossland, K. M., Andermann, E., Phillips, H. A., Hall, A. J., Bleasel, A., Shevell, M., Mercho, S., Seni, M. H., Guiot, M. C., Mulley, J. C., Berkovic, S. F., Scheffer, I. E. (2002): Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet*, 360(9336), 851-852
- Heron, S. E., Phillips, H. A., Mulley, J. C., Mazarib, A., Neufeld, M. Y., Berkovic, S. F., Scheffer, I. E. (2004): Genetic variation of CACNA1H in idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol*, 55(4), 595-596
- ILAE (1981): Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 22(4), 489-501
- ILAE (1989): Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 30(4), 389-399
- Incecik, F., Herguner, O. M., Altunbasak, S., Mert, G., Kiris, N. (2014): Risk of recurrence after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *J Pediatr Neurosci*, 9(2), 100-104
- Inoue, T., Ihara, Y., Tomonoh, Y., Nakamura, N., Ninomiya, S., Fujita, T., Ideguchi, H., Yasumoto, S., Zhang, B., Hirose, S. (2014): Early onset and focal spike discharges as indicators of poor prognosis for myoclonic-astatic epilepsy. *Brain Dev*, 36(7), 613-619

- Jayawant, S., Libretto, S. E. (2003): Topiramate in the treatment of myoclonic-astatic epilepsy in children: a retrospective hospital audit. *J Postgrad Med*, 49(3), 202-205
- Jeavons, P. M., Clark, J. E., Maheshwari, M. C. (1977): Treatment of generalized epilepsies of childhood and adolescence with sodium valproate ("epilim"). *Dev Med Child, Neurol*, 19(1), 9-25
- Jiruska, P., Marusic, P., Jefferys, J. G., Krsek, P., Cmejla, R., Sebronova, V., Komarek, V. (2011): Sturge-Weber syndrome: a favourable surgical outcome in a case with contralateral seizure onset and myoclonic-astatic seizures. *Epileptic Disord*, 13(1), 76-81
- Kalra, V., Gulati, S., Pandey, R. M., Menon, S. (2002): West syndrome and other infantile epileptic encephalopathies--Indian hospital experience. *Brain Dev*, 24(2), 130-139
- Kaminska, A., Ickowicz, A., Plouin, P., Bru, M. F., Dellatolas, G., Dulac, O. (1999): Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res*, 36(1), 15-29
- Kananura, C., Haug, K., Sander, T., Runge, U., Gu, W., Hallmann, K., Rebstock, J., Heils, A., Steinlein, O. K. (2002): A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol*, 59(7), 1137-1141
- Kato, M., Saitoh, S., Kamei, A., Shiraishi, H., Ueda, Y., Akasaka, M., Tohyama, J., Akasaka, N., Hayasaka, K. (2007): A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet*, 81(2), 361-366
- Kelley, S. A., Kossoff, E. H. (2010): Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol*, 52(11), 988-993
- Kilaru, S., Bergqvist, A. G. (2007): Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia*, 48(9), 1703-1707
- Klepper, J., Leiendecker, B. (2007): GLUT1 deficiency syndrome--2007 update. *Dev Med Child Neurol*, 49(9), 707-716
- Klepper, J., Scheffer, H., Leiendecker, B., Gertsen, E., Binder, S., Leferink, M., Hertzberg, C., Nake, A., Voit, T., Willemsen, M. A. (2005): Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics*, 36(5), 302-308
- Klepper, J., Voit, T. (2002): Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain-- a review. *Eur J Pediatr*, 161(6), 295-304
- Kokkonen, J., Kokkonen, E. R., Saukkonen, A. L., Pennanen, P. (1997): Psychosocial outcome of young adults with epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(3), 265-268
- Korff, C. M., Nordli, D. R. J. (2006): Epilepsy syndromes undetermined whether focal or generalized in infants. *Epilepsy Res*, 70(1), 105-109
- Krakowiak, P., Walker, C. K., Bremer, A. A., Baker, A. S., Ozonoff, S., Hansen, R. L., Hertz-Picciotto, I. (2012): Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, 129(5), 1121-1128
- Kwan, P., Brodie, M. J. (2000): Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 342(5), 314-319
- Kwan, P., Sander, J. W. (2004): The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(10), 1376-1381
- Labate, A., Colosimo, E., Gambardella, A., Leggio, U., Ambrosio, R., Quattrone, A. (2006): Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure*, 15(3), 214-218
- Leary, L. D., Wang, D., Nordli, D. R. J., Engelstad, K., De Vivo, D. C. (2003): Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia*, 44(5), 701-707
- Lebon, S., Suarez, P., Alija, S., Korff, C. M., Fluss, J., Mercati, D., Datta, A. N., Poloni, C., Marcoz, J., Campos-Xavier, A. B., Bonafe, L., Roulet-Perez, E. (2014): When should clinicians search for

- GLUT1 deficiency syndrome in childhood generalized epilepsies? *Eur J Paediatr Neurol*, 19(2), 170-175
- Leen, W. G., Klepper, J., Verbeek, M. M., Leferink, M., Hofste, T., van Engelen, B. G., Wevers, R. A., Arthur, T., Bahi-Buisson, N., Ballhausen, D., Bekhof, J., van Bogaert, P., Carrilho, I., Chabrol, B., Champion, M. P., Coldwell, J., Clayton, P., Donner, E., Evangelidou, A., Ebinger, F., Farrell, K., Forsyth, R. J., de Goede, C. G., Gross, S., Grunewald, S., Holthausen, H., Jayawant, S., Lachlan, K., Laugel, V., Leppig, K., Lim, M. J., Mancini, G., Marina, A. D., Martorell, L., McMenamin, J., Meuwissen, M. E., Mundy, H., Nilsson, N. O., Panzer, A., Poll-The, B. T., Rauscher, C., Rouselle, C. M., Sandvig, I., Scheffner, T., Sheridan, E., Simpson, N., Sykora, P., Tomlinson, R., Trounce, J., Webb, D., Weschke, B., Scheffer, H., Willemsen, M. A. (2010): Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*, 133(Pt 3), 655-670
- Li, B. M., Tong, L. L., Jia, G. J., Wang, J. W., Lei, G. F., Yin, P., Sun, R. P. (2013): [Influence of ketogenic diet on the clinical effects and electroencephalogram features in 31 children with pharmaco-resistant epileptic encephalopathy]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 51(5), 362-366
- Lilienfeld, A. M., Pasamanick, B. (1955): The association of maternal and fetal factors with the development of cerebral palsy and epilepsy. *Am J Obstet Gynecol*, 70(1), 93-101
- Liu, Y. H., Wang, X. L., Deng, Y. C., Zhao, G. (2012): Levetiracetam-associated aggravation of myoclonic seizure in children. *Seizure*, 21(10), 807-809
- Lux, A. L., Osborne, J. P. (2004): A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*, 45(11), 1416-1428
- Machado, R. A., Garcia, V. F., Astencio, A. G., Cuartas, V. B. (2013): Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. *Seizure*, 22(10), 846-855
- Maitre, N. L., Smolinsky, C., Slaughter, J. C., Stark, A. R. (2013): Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Perinatol*, 33(11), 841-846
- Maljevic, S., Krampfl, K., Cobilanschi, J., Tilgen, N., Beyer, S., Weber, Y. G., Schlesinger, F., Ursu, D., Melzer, W., Cossette, P., Bufler, J., Lerche, H., Heils, A. (2006): A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol*, 59(6), 983-987
- Mann, J. R., McDermott, S., Bao, H., Bersabe, A. (2009): Maternal genitourinary infection and risk of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 51(4), 282-288
- Marson, A. G., Al-Kharusi, A. M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G. A., Chadwick, D. W., Cramp, C., Cockerell, O. C., Cooper, P. N., Doughty, J., Eaton, B., Gamble, C., Goulding, P. J., Howell, S. J., Hughes, A., Jackson, M., Jacoby, A., Kellett, M., Lawson, G. R., Leach, J. P., Nicolaides, P., Roberts, R., Shackley, P., Shen, J., Smith, D. F., Smith, P. E., Smith, C. T., Vanoli, A., Williamson, P. R. (2007): The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 369(9566), 1016-1026
- Mefford, H. C., Muhle, H., Ostertag, P., von Spiczak, S., Buysse, K., Baker, C., Franke, A., Malafosse, A., Genton, P., Thomas, P., Gurnett, C. A., Schreiber, S., Bassuk, A. G., Guipponi, M., Stephani, U., Helbig, I., Eichler, E. E. (2010): Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet*, 6(5), e1000962
- Mefford, H. C., Mulley, J. C. (2010): Genetically complex epilepsies, copy number variants and syndrome constellations. *Genome Med*, 2(10), 71
- Mikaeloff, Y., de Saint-Martin, A., Mancini, J., Peudener, S., Pedespan, J. M., Vallee, L., Motte, J., Bourgeois, M., Arzimanoglou, A., Dulac, O., Chiron, C. (2003): Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*, 53(3), 225-232
- Miller, D. T., Shen, Y., Weiss, L. A., Korn, J., Anselm, I., Bridgemohan, C., Cox, G. F., Dickinson, H., Gentile, J., Harris, D. J., Hegde, V., Hundley, R., Khwaja, O., Kothare, S., Luedke, C., Nasir, R., Poduri, A., Prasad, K., Raffalli, P., Reinhard, A., Smith, S. E., Sobeih, M. M., Soul, J. S., Stoler, J.,

- Takeoka, M., Tan, W. H., Thakuria, J., Wolff, R., Yusupov, R., Gusella, J. F., Daly, M. J., Wu, B. L. (2009): Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. *J Med Genet*, 46(4), 242-248
- Mueckler, M., Caruso, C., Baldwin, S. A., Panico, M., Blench, I., Morris, H. R., Allard, W. J., Lienhard, G. E., Lodish, H. F. (1985): Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science*, 229(4717), 941-945
- Muhle, H., Helbig, I., Froslev, T. G., Suls, A., von Spiczak, S., Klitten, L. L., Dahl, H. A., Brusgaard, K., Neubauer, B., De Jonghe, P., Tommerup, N., Stephani, U., Hjalgrim, H., Moller, R. S. (2013): The role of SLC2A1 in early onset and childhood absence epilepsies. *Epilepsy Res*, 105(1-2), 229-233
- Muhle, H., Mefford, H. C., Obermeier, T., von Spiczak, S., Eichler, E. E., Stephani, U., Sander, T., Helbig, I. (2011): Absence seizures with intellectual disability as a phenotype of the 15q13.3 microdeletion syndrome. *Epilepsia*, 52(12), e194-198
- Muhle, H., Steinich, I., von Spiczak, S., Franke, A., Weber, Y., Lerche, H., Wittig, M., Heidemann, S., Suls, A., de Jonghe, P., Marini, C., Guerrini, R., Scheffer, I. E., Berkovic, S. F., Stephani, U., Siebert, R., Sander, T., Helbig, I., Tonnie, H. (2010): A duplication in 1q21.3 in a family with early onset and childhood absence epilepsy. *Epilepsia*, 51(12), 2453-2456
- Mullen, S. A., Marini, C., Suls, A., Mei, D., Della Giustina, E., Buti, D., Arsov, T., Damiano, J., Lawrence, K., De Jonghe, P., Berkovic, S. F., Scheffer, I. E., Guerrini, R. (2011): Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol*, 68(9), 1152-1155
- Mullen, S. A., Suls, A., De Jonghe, P., Berkovic, S. F., Scheffer, I. E. (2010): Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology*, 75(5), 432-440
- Nabbout, R., Kozlovski, A., Gennaro, E., Bahi-Buisson, N., Zara, F., Chiron, C., Bianchi, A., Brice, A., Leguern, E., Dulac, O. (2003): Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res*, 56(2-3), 127-133
- Neal, E. G., Chaffe, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., Whitney, A., Cross, J. H. (2008): The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 7(6), 500-506
- Need, A. C., Ge, D., Weale, M. E., Maia, J., Feng, S., Heinzen, E. L., Shianna, K. V., Yoon, W., Kasperaviciute, D., Gennarelli, M., Strittmatter, W. J., Bonvicini, C., Rossi, G., Jayathilake, K., Cola, P. A., McEvoy, J. P., Keefe, R. S., Fisher, E. M., St Jean, P. L., Giegling, I., Hartmann, A. M., Moller, H. J., Ruppert, A., Fraser, G., Crombie, C., Middleton, L. T., St Clair, D., Roses, A. D., Muglia, P., Francks, C., Rujescu, D., Meltzer, H. Y., Goldstein, D. B. (2009): A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genet*, 5(2), e1000373
- Nelson, K. B., Ellenberg, J. H. (1986): Antecedents of seizure disorders in early childhood. *Am J Dis Child*, 140(10), 1053-1061
- Neubauer, B. A., Hahn, A., Doose, H., Tuxhorn, I. (2005): Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood--definition, course, nosography, and genetics. *Adv Neurol*, 95, 147-155
- Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., Newton, C. R. (2010): Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 51(5), 883-890
- Ngugi, A. K., Kariuki, S. M., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., Newton, C. R. (2011): Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 77(10), 1005-1012
- Nicita, F., De Liso, P., Danti, F. R., Papetti, L., Ursitti, F., Castronovo, A., Allemand, F., Gennaro, E., Zara, F., Striano, P., Spalice, A. (2012): The genetics of monogenic idiopathic epilepsies and epileptic encephalopathies. *Seizure*, 21(1), 3-11
- Nicoletti, A., Sofia, V., Vitale, G., Bonelli, S. I., Bejarano, V., Bartalesi, F., Tran, D. S., Preux, P. M., Zappia, M., Bartoloni, A. (2009): Natural history and mortality of chronic epilepsy in an untreated population of rural Bolivia: a follow-up after 10 years. *Epilepsia*, 50(10), 2199-2206
- Noh, G. J., Jane Tavyev Asher, Y., Graham, J. M. J. (2012): Clinical review of genetic epileptic encephalopathies. *Eur J Med Genet*, 55(5), 281-298

- Nolte, R., Wolff, M. (1992): Behavioural and developmental aspects of primary generalized myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*, 6, 175-183
- Oguni, H. (2005): Symptomatic epilepsies imitating idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 46(9), 84-90
- Oguni, H., Fukuyama, Y., Tanaka, T., Hayashi, K., Funatsuka, M., Sakauchi, M., Shirakawa, S., Osawa, M. (2001): Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood--clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures, and discussions on the nosology of the syndrome. *Brain Dev*, 23(7), 757-764
- Oguni, H., Tanaka, T., Hayashi, K., Funatsuka, M., Sakauchi, M., Shirakawa, S., Osawa, M. (2002): Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics*, 33(3), 122-132
- Olmez, A., Arslan, U., Turanli, G., Aysun, S. (2009): Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure*, 18(4), 251-256
- Oostrom, K. J., Schouten, A., Kruitwagen, C. L., Peters, A. C., Jennekens-Schinkel, A. (2003): Behavioral problems in children with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy attending normal schools are in majority not persistent. *Epilepsia*, 44(1), 97-106
- Ornoy, A. (2005): Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev*, 3(2), 104-113
- Osborne, J. P., Lux, A. L., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Newton, R. W., Verity, C. M., O'Callaghan, F. J. (2010): The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*, 51(10), 2168-2174
- Pagnamenta, A. T., Wing, K., Sadighi Akha, E., Knight, S. J., Bolte, S., Schmotzer, G., Duketis, E., Poustka, F., Klauck, S. M., Poustka, A., Ragoussis, J., Bailey, A. J., Monaco, A. P. (2009): A 15q13.3 microdeletion segregating with autism. *Eur J Hum Genet*, 17(5), 687-692
- Parisi, P., Moavero, R., Verrotti, A., Curatolo, P. (2010): Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev*, 32(1), 10-16
- Perucca, E. (1999): The spectrum of the new antiepileptic drugs. *Acta Neurol Belg*, 99(4), 231-238
- Ramm-Petersen, A., Stabell, K. E., Nakken, K. O., Selmer, K. K. (2014): Does ketogenic diet improve cognitive function in patients with GLUT1-DS? A 6- to 17-month follow-up study. *Epilepsy Behav*, 39, 111-115
- Reid, C. A., Berkovic, S. F., Petrou, S. (2009): Mechanisms of human inherited epilepsies. *Prog Neurobiol*, 87(1), 41-57
- Reilly, C., Atkinson, P., Das, K. B., Chin, R. F., Aylett, S. E., Burch, V., Gillberg, C., Scott, R. C., Neville, B. G. (2014): Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics*, 133(6), e1586-1593
- Rubenstein, J. E., Kossoff, E. H., Pyzik, P. L., Vining, E. P., McGrogan, J. R., Freeman, J. M. (2005): Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy. *J Child Neurol*, 20(1), 31-34
- Satow, T., Ikeda, A., Yamamoto, J., Takayama, M., Matsushashi, M., Ohara, S., Matsumoto, R., Begum, T., Fukuyama, H., Hashimoto, N., Shibasaki, H. (2002): Partial epilepsy manifesting atonic seizure: report of two cases. *Epilepsia*, 43(11), 1425-1431
- Scheffer, I. E., Berkovic, S. F. (1997): Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*, 120(Pt 3), 479-490
- Scheffer, I. E., Wallace, R., Mulley, J. C., Berkovic, S. F. (2001): Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Brain Dev*, 23(7), 732-735
- Seidner, G., Alvarez, M. G., Yeh, J. I., O'Driscoll, K. R., Klepper, J., Stump, T. S., Wang, D., Spinner, N. B., Birnbaum, M. J., De Vivo, D. C. (1998): GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet*, 18(2), 188-191
- Seker Yilmaz, B., Okuyaz, C., Komur, M. (2013): Predictors of intractable childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*, 48(1), 52-55

- Sharp, A. J., Mefford, H. C., Li, K., Baker, C., Skinner, C., Stevenson, R. E., Schroer, R. J., Novara, F., De Gregori, M., Ciccone, R., Broomer, A., Casuga, I., Wang, Y., Xiao, C., Barbacioru, C., Gimelli, G., Bernardina, B. D., Torniero, C., Giorda, R., Regan, R., Murday, V., Mansour, S., Fichera, M., Castiglia, L., Failla, P., Ventura, M., Jiang, Z., Cooper, G. M., Knight, S. J., Romano, C., Zuffardi, O., Chen, C., Schwartz, C. E., Eichler, E. E. (2008): A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures. *Nat Genet*, 40(3), 322-328
- Shinnar, S., Berg, A. T., Moshe, S. L., Kang, H., O'Dell, C., Alemany, M., Goldensohn, E. S., Hauser, W. A. (1994): Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol*, 35(5), 534-545
- Sillanpaa, M., Jalava, M., Kaleva, O., Shinnar, S. (1998): Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*, 338(24), 1715-1722
- Sillanpaa, M., Schmidt, D. (2010): Long-term employment of adults with childhood-onset epilepsy: a prospective population-based study. *Epilepsia*, 51(6), 1053-1060
- Simard-Tremblay, E., Berry, P., Owens, A., Cook, W. B., Sittner, H. R., Mazzanti, M., Huber, J., Warner, M., Shurtleff, H., Saneto, R. P. (2015): High-fat diets and seizure control in myoclonic-astatic epilepsy: A single center's experience. *Seizure*, 25, 184-186
- Singh, N. A., Westenskow, P., Charlier, C., Pappas, C., Leslie, J., Dillon, J., Anderson, V. E., Sanguinetti, M. C., Leppert, M. F. (2003): KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain*, 126(Pt 12), 2726-2737
- Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S., Pietilainen, O. P., Ingason, A., Steinberg, S., Fossdal, R., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Buizer-Voskamp, J. E., Hansen, T., Jakobsen, K. D., Muglia, P., Francks, C., Matthews, P. M., Gylfason, A., Halldorsson, B. V., Gudbjartsson, D., Thorgeirsson, T. E., Sigurdsson, A., Jonasdottir, A., Jonasdottir, A., Bjornsson, A., Mattiasdottir, S., Blondal, T., Haraldsson, M., Magnusdottir, B. B., Giegling, I., Moller, H. J., Hartmann, A., Shianna, K. V., Ge, D., Need, A. C., Crombie, C., Fraser, G., Walker, N., Lonqvist, J., Suvisaari, J., Tuulio-Henriksson, A., Paunio, T., Touloupoulou, T., Bramon, E., Di Forti, M., Murray, R., Ruggeri, M., Vassos, E., Tosato, S., Walshe, M., Li, T., Vasilescu, C., Muhleisen, T. W., Wang, A. G., Ullum, H., Djurovic, S., Melle, I., Olesen, J., Kiemeny, L. A., Franke, B., Sabatti, C., Freimer, N. B., Gulcher, J. R., Thorsteinsdottir, U., Kong, A., Andreassen, O. A., Ophoff, R. A., Georgi, A., Rietschel, M., Werge, T., Petursson, H., Goldstein, D. B., Nothen, M. M., Peltonen, L., Collier, D. A., St Clair, D., Stefansson, K. (2008): Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455(7210), 232-236
- Steinlein, O. K., Mulley, J. C., Propping, P., Wallace, R. H., Phillips, H. A., Sutherland, G. R., Scheffer, I. E., Berkovic, S. F. (1995): A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*, 11(2), 201-203
- Stephani, U. (2006): The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 47(2), 53-55
- Striano, P., Weber, Y. G., Tolia, M. R., Schubert, J., Leu, C., Chaimana, R., Baulac, S., Guerrero, R., Leguern, E., Lehesjoki, A. E., Polvi, A., Robbiano, A., Serratosa, J. M., Guerrini, R., Nurnberg, P., Sander, T., Zara, F., Lerche, H., Marini, C. (2012): GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, 78(8), 557-562
- Sugawara, T., Tsurubuchi, Y., Agarwala, K. L., Ito, M., Fukuma, G., Mazaki-Miyazaki, E., Nagafuji, H., Noda, M., Imoto, K., Wada, K., Mitsudome, A., Kaneko, S., Montal, M., Nagata, K., Hirose, S., Yamakawa, K. (2001): A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(11), 6384-6389
- Suls, A., Dedeken, P., Goffin, K., Van Esch, H., Dupont, P., Cassiman, D., Kempfle, J., Wuttke, T. V., Weber, Y., Lerche, H., Afawi, Z., Vandenberghe, W., Korczyn, A. D., Berkovic, S. F., Ekstein, D., Kivity, S., Ryvlin, P., Claes, L. R., Deprez, L., Maljevic, S., Vargas, A., Van Dyck, T., Goossens, D., Del-Favero, J., Van Laere, K., De Jonghe, P., Van Paesschen, W. (2008): Paroxysmal exercise-

- induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain*, 131(Pt 7), 1831-1844
- Suls, A., Mullen, S. A., Weber, Y. G., Verhaert, K., Ceulemans, B., Guerrini, R., Wuttke, T. V., Salvo-Vargas, A., Deprez, L., Claes, L. R., Jordanova, A., Berkovic, S. F., Lerche, H., De Jonghe, P., Scheffer, I. E. (2009): Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol*, 66(3), 415-419
- Sun, Y., Vestergaard, M., Christensen, J., Nahmias, A. J., Olsen, J. (2008): Prenatal exposure to maternal infections and epilepsy in childhood: a population-based cohort study. *Pediatrics*, 121(5), e1100-1107
- Tang, S., Pal, D. K. (2012): Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsia*, 53(8), 1303-1313
- Thomas, P., Valton, L., Genton, P. (2006): Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, 129(Pt 5), 1281-1292
- Todt, H. (1984): The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia*, 25(2), 137-144
- Triplett, R. L., Asato, M. R. (2015): Brief cognitive and behavioral screening in children with new-onset epilepsy: a pilot feasibility trial. *Pediatr Neurol*, 52(1), 49-55
- Trivisano, M., Specchio, N., Cappelletti, S., Di Ciommo, V., Claps, D., Specchio, L. M., Vigeveno, F., Fusco, L. (2011): Myoclonic astatic epilepsy: An age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution. *Epilepsy Res*, 97(1-2), 133-141
- Ullmann, R., Turner, G., Kirchhoff, M., Chen, W., Tonge, B., Rosenberg, C., Field, M., Vianna-Morgante, A. M., Christie, L., Krepischi-Santos, A. C., Banna, L., Brereton, A. V., Hill, A., Bisgaard, A. M., Muller, I., Hultschig, C., Erdogan, F., Wiczorek, G., Ropers, H. H. (2007): Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation. *Hum Mutat*, 28(7), 674-682
- van Rijckevorsel, K. (2008): Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4(6), 1001-1019
- Verrotti, A., D'Egidio, C., Agostinelli, S., Parisi, P., Spalice, A., Chiarelli, F., Coppola, G. (2012): Antiepileptic drug withdrawal in childhood epilepsy: what are the risk factors associated with seizure relapse? *Eur J Paediatr Neurol*, 16(6), 599-604
- von Spiczak, S., Caliebe, A., Muhle, H., Helbig, I., Stephani, U. (2011): Genetische Ursachen epileptischer Enzephalopathien. *Zeitschrift für Epileptologie*, Springer Verlag, 2(4), 108-113
- von Stulpnagel, C., Coppola, G., Striano, P., Muller, A., Staudt, M., Kluger, G. (2012): First long-term experience with the orphan drug rufinamide in children with myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome). *Eur J Paediatr Neurol*, 16(5), 459-463
- Wallace, R. H., Marini, C., Petrou, S., Harkin, L. A., Bowser, D. N., Panchal, R. G., Williams, D. A., Sutherland, G. R., Mulley, J. C., Scheffer, I. E., Berkovic, S. F. (2001a): Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet*, 28(1), 49-52
- Wallace, R. H., Scheffer, I. E., Barnett, S., Richards, M., Dibbens, L., Desai, R. R., Lerman-Sagie, T., Lev, D., Mazarib, A., Brand, N., Ben-Zeev, B., Goikhman, I., Singh, R., Kremmidiotis, G., Gardner, A., Sutherland, G. R., George, A. L. J., Mulley, J. C., Berkovic, S. F. (2001b): Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet*, 68(4), 859-865
- Wallace, R. H., Wang, D. W., Singh, R., Scheffer, I. E., George, A. L. J., Phillips, H. A., Saar, K., Reis, A., Johnson, E. W., Sutherland, G. R., Berkovic, S. F., Mulley, J. C. (1998): Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet*, 19(4), 366-370
- Wallace, S. J. (1998): Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res*, 29(2), 147-154
- Wassenaar, M., Leijten, F. S., Egberts, T. C., Moons, K. G., Uijl, S. G. (2013): Prognostic factors for medically intractable epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res*, 106(3), 301-310

- Weber, P., Tillmann, B., Minet, J. C., Blauenstein, U. (2002): [Myoclonic-astatic epilepsy in early childhood: review of clinical signs, EEG features, etiology, and therapy]. *Klin Padiatr*, 214(5), 279-284
- Whitehead, E., Dodds, L., Joseph, K. S., Gordon, K. E., Wood, E., Allen, A. C., Camfield, P., Dooley, J. M. (2006): Relation of pregnancy and neonatal factors to subsequent development of childhood epilepsy: a population-based cohort study. *Pediatrics*, 117(4), 1289-1306
- Wolking, S., Becker, F., Bast, T., Wiemer-Kruel, A., Mayer, T., Lerche, H., Weber, Y. G. (2014): Focal epilepsy in glucose transporter type 1 (Glut1) defects: case reports and a review of literature. *J Neurol*, 261(10), 1881-1886
- Wu, C. S., Pedersen, L. H., Miller, J. E., Sun, Y., Streja, E., Uldall, P., Olsen, J. (2013): Risk of cerebral palsy and childhood epilepsy related to infections before or during pregnancy. *PLoS One*, 8(2), e57552
- Xiang, T., Li, G., Liang, Y., Zhou, J. (2014): A wide spectrum of variably periictal MRI abnormalities induced by a single or a cluster of seizures. *J Neurol Sci*, 343(1-2), 167-172
- Zupanc, M. L., Roell Werner, R., Schwabe, M. S., O'Connor, S. E., Marcuccilli, C. J., Hecox, K. E., Chico, M. S., Eggener, K. A. (2010): Efficacy of felbamate in the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Pediatr Neurol*, 42(6), 396-403

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Klassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsieformen	2
Tabelle 2 Differentialdiagnosen der MAE	5
Tabelle 3 Beispiele für Gene von spannungsabhängigen und Liganden gesteuerten Ionenkanälen und assoziierte Epilepsiesyndrome	8
Tabelle 4 Auffälligkeiten während der Schwangerschaft bei 16/52 Patienten mit MAE.....	22
Tabelle 5 Komplikationen während der Geburt bei 20/52 Patienten mit MAE.....	23
Tabelle 6 Perinatalparameter: APGAR-Werte bei 52 Patienten mit MAE	23
Tabelle 7 Perinatalparameter: Nabelschnur-pH und Geburtsmaße bei 52 Patienten mit MAE	24
Tabelle 8 Auffälligkeiten in der Perinatalperiode bei 22/52 Patienten mit MAE.....	24
Tabelle 9 Erkrankungen im Kindesalter bei 29/52 Patienten mit MAE.....	25
Tabelle 10 Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung bei 14/51 Patienten mit MAE	28
Tabelle 11 Zusammenfassung relevanter Befunde der c-MRT bei 8/52 Patienten mit MAE.....	29
Tabelle 12 Epilepsietypische Potentiale im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf	31
Tabelle 13 Auffällige Hintergrundaktivität im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf	33
Tabelle 14 Auffälligkeiten im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf	34
Tabelle 15 Anfallsfrequenz bei Erstmanifestation der Epilepsie bei 50/52 Patienten mit MAE	39
Tabelle 16 Anfallstypen im Verlauf der Epilepsie bei 52 Patienten mit MAE.....	41
Tabelle 17 Medikamente bei Therapiebeginn bei 51/52 Patienten mit MAE.....	46
Tabelle 18 Medikamentenwirkung bei 52 Patienten mit MAE.....	47
Tabelle 19 Maximale Anfallsfreiheit bei 13/50 nicht dauerhaft anfallsfreien Patienten mit MAE	54
Tabelle 20 Rezidive bei 12/35 Patienten mit MAE.....	54
Tabelle 21 Verhaltensauffälligkeiten während der aktiven Phase der Epilepsie bei 37/47 Patienten mit MAE.....	56
Tabelle 22 Motorische Entwicklung und Sprachentwicklung bei 52 Patienten mit MAE.....	57
Tabelle 23 Entwicklungsstörungen während der aktiven Phase der Epilepsie bei 46/50 Patienten mit MAE.....	58
Tabelle 24 Sonstige Therapiemaßnahmen bei 41/52 Patienten mit MAE.....	59
Tabelle 25 Kindergartenform nach Wechsel bei 18/41 Patienten mit MAE.....	60
Tabelle 26 Zusammenfassung von 17/51 Patienten mit MAE mit <i>ungünstiger</i> Prognose	62
Tabelle 27 Zusammenfassung von 22/51 Patienten mit MAE mit <i>mittlerer</i> Prognose.....	62
Tabelle 28 Zusammenfassung von 12/51 Patienten mit MAE mit <i>guter</i> Prognose	63
Tabelle 29 Statistisch signifikante Einflussgrößen auf die Zielgröße „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“.....	66
Tabelle 30 Statistisch signifikante Einflussgrößen auf die Zielgröße „Prognose“	67
Tabelle 31 Variante des <i>SLC2A1</i> -Gens bei 1/25 Patienten mit MAE.....	68
Tabelle 32 Befunde der zerebralen MRT bei 22/52 Patienten mit MAE.....	131
Tabelle 33 <i>Ungünstige</i> Prognose bei 17/51 Patienten mit MAE	132
Tabelle 34 <i>Mittlere</i> Prognose bei 22/51 Patienten mit MAE.....	134
Tabelle 35 <i>Gute</i> Prognose bei 12/51 Patienten mit MAE	137
Tabelle 36 Prozentuale Auswertung der Parameter der Eigenanamnese	139
Tabelle 37 Prozentuale Auswertung der Parameter der Familienanamnese	139
Tabelle 38 Prozentuale Auswertung der Parameter der Diagnostik	139
Tabelle 39 Prozentuale Auswertung der Parameter der Erstmanifestation der Epilepsie ...	140
Tabelle 40 Prozentuale Auswertung der Anfallstypen im Verlauf der Epilepsie.....	141
Tabelle 41 Prozentuale Auswertung der Parameter Diagnose und Therapie	142
Tabelle 42 Prozentuale Auswertung der Anzahl eingenommener Medikamente	142

Tabelle 43 Prozentuale Auswertung der Anfallsfreiheit und Rezidive.....	143
Tabelle 44 Prozentuale Auswertung des Verhaltens.....	143
Tabelle 45 Prozentuale Auswertung des Migrationshintergrundes, der Entwicklung und Therapiemaßnahmen	144
Tabelle 46 Univariate Analyse: Cochran-Armitage-Test mit der Zielgröße „Prognose“.....	145
Tabelle 47 Uni- und multivariate Analyse: Ordinale Regression mit der Zielgröße „Prognose“	147
Tabelle 48 Univariate Analyse: Log-Rank-Test mit der Zielgröße „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“	147
Tabelle 49 Multivariate Analyse: Cox-Regression mit der Zielgröße „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“	148
Tabelle 50 Anfallsfreiheit in 3 Monaten nach Erstmanifestation (5 Patienten)	150
Tabelle 51 Anfallsfreiheit in 3 bis 6 Monaten nach Erstmanifestation (8 Patienten).....	151
Tabelle 52 Anfallsfreiheit in 6 bis 9 Monaten nach Erstmanifestation (6 Patienten).....	154
Tabelle 53 Anfallsfreiheit in 9 bis 12 Monaten nach Erstmanifestation (5 Patienten).....	155
Tabelle 54 Anfallsfreiheit in 12 bis 48 Monaten nach Erstmanifestation (9 Patienten).....	157
Tabelle 55 Anfallsfreiheit in mehr als 48 Monaten nach Erstmanifestation (4 Patienten)....	159
Tabelle 56 Bisher keine dauerhafte Anfallsfreiheit (13 Patienten)	161
Tabelle 57 Keine Informationen über die Anfallsfreiheit (2 Patienten)	165

9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Irreguläre generalisierte spike-waves und polyspike-waves im Wach(A)- und Schlaf(B)-EEG bei einer Patientin mit MAE6

Abbildung 2 „Prognose“ in Bezug auf die Parameter der Eigen- und Familienanamnese ...28

Abbildung 3 Epilepsietypische Potentiale im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf...31

Abbildung 4 Auffällige Hintergrundaktivität im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf.33

Abbildung 5 Auffälligkeiten im Wach- und Schlaf-EEG im Epilepsieverlauf.....35

Abbildung 6 Zusammenfassung aller Auffälligkeiten im Wach- und Schlaf-EEG zu allen Zeitpunkten der Epilepsie35

Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve: Auffälligkeiten in der zerebralen MRT36

Abbildung 8 „Prognose“ in Bezug auf die Parameter der Diagnostik.....37

Abbildung 9 Anfallstypen bei Erstmanifestation der Epilepsie sortiert nach Klassifikation (generalisiert, fokal, sonstige) bei 52 Patienten mit MAE38

Abbildung 10 Alter in Jahren bei Erstmanifestation der Epilepsie bei 52 Patienten mit MAE38

Abbildung 11 „Prognose“ in Bezug auf die Parameter der Erstmanifestation40

Abbildung 12 Anfallsfreiheit und Prognose in Abhängigkeit vom Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie in Monaten bei 52 Patienten mit MAE40

Abbildung 13 Anfallstypen im Verlauf der Epilepsie sortiert nach Klassifikation (generalisiert, fokal, sonstige) bei 52 Patienten mit MAE41

Abbildung 14 Häufigkeiten von myoklonischen, atonischen und/oder myoklonisch-atonischen Anfällen bei 52 Patienten mit MAE42

Abbildung 15 Medianes Manifestationsalter der Anfallstypen bei 52 Patienten mit MAE....43

Abbildung 16 Exemplarische Darstellung des Manifestationsalters der Anfallstypen bei 5 Patienten mit MAE.....43

Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurve: Tonische Anfälle45

Abbildung 18 „Prognose“ in Bezug auf die Anfallstypen im Verlauf der Epilepsie45

Abbildung 19 Zusammenhang zwischen Medikamentenwirkung und Anzahl der verabreichten Medikamente bei 52 Patienten mit MAE.....48

Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve: Primäre MAE-Diagnose50

Abbildung 21 Anfallsfreiheit und Prognose in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung in Jahren bei 51 Patienten mit MAE.....50

Abbildung 22 Anfallsfreiheit und Prognose in Abhängigkeit von der Zahl der insgesamt verabreichten Medikamente bei 52 Patienten mit MAE.....51

Abbildung 23 „Prognose“ in Bezug auf die Parameter der Diagnose und Therapie.....52

Abbildung 24 Dauer von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit in Monaten bei 37/50 Patienten mit MAE53

Abbildung 25 Dauer von Therapiebeginn bis zur Anfallsfreiheit in Monaten bei 37/50 Patienten mit MAE.....53

Abbildung 26 Therapie- und Förderbedarf bei 52 Patienten mit MAE.....60

Abbildung 27 Kaplan-Meier-Kurve: Prognose65

Abbildung 28 „Prognose“ in Bezug auf die Parameter der Anfallsfreiheit, Rezidiv, Entwicklung und Verhalten66

Abbildung 29 Alter bei der Erstmanifestation der MAE: Doose (1992) versus diese Arbeit .78

Abbildung 30 Beispiel des elektronischen Behandlungskalenders EPI-Vista®.....79

Abbildung 31 Multivariate Analyse: Cox-Regression mit der Zielgröße „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“ 149

10. ANHANG

10.1 Anschreiben an die Eltern zur Information über die Studie

Betr.: Studie zu klinischen und genetischen Aspekten der myoklonisch-atonischen Epilepsie

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,

unser Zentrum möchte an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilnehmen, die von der Klinik für Neuropädiatrie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. Ulrich Stephani) durchgeführt wird.

Die Arbeitsgruppe Pädiatrische Epilepsiegenetik der Klinik für Neuropädiatrie in Kiel beschäftigt sich seit langem intensiv mit den genetischen Grundlagen von Epilepsiesyndromen im Kindesalter (weitere Informationen unter www.epilepsiegenetik.de).

Im Rahmen dieser Studie sollen **klinische und genetische Aspekte der myoklonisch-atonischen Epilepsie** untersucht werden.

Um zuverlässige und umfangreiche Daten zu erhalten, möchte die Arbeitsgruppe eine möglichst große Anzahl von Patienten in diese Studie einschließen. Da Ihr Kind an dieser seltenen Epilepsie leidet bzw. litt, möchten wir Sie bitten, an diesem Forschungsprojekt teilzunehmen. Derartige Studien sind notwendig, um neue Informationen über die Ursachen und Therapiemöglichkeiten der myoklonisch-atonischen Epilepsie zu erhalten. Hierbei können Sie uns und die Kieler Kollegen unterstützen.

Dabei sollen in einem ersten Schritt **klinische Daten der Erkrankung** erhoben werden, die eine bessere Einschätzung des Verlaufs und der verschiedenen Therapiemöglichkeiten erlauben. Die Krankenakten der Patienten sollen eingesehen werden und verschiedene Informationen wie zum Beispiel Beginn, Anfallstypen, EEG-Befunde, Ansprechen auf unterschiedliche Medikamente u.ä. ausgewertet werden. Diese Auswertung würde durch die Kollegen aus Kiel (Dr. med. Sarah von Spiczak, Dr. med. Ingo Helbig, cand. med. Rebecca Kleiss), die in diesem Zusammenhang Gastärzte unseres Zentrums wären, vor Ort in unserer Klinik nach einem standardisierten Schema erfolgen. Für weitere Informationen, die

aus den Akten eventuell nicht zu entnehmen sind, würden die Mitarbeiter Sie gerne direkt kontaktieren.

In einem zweiten Schritt sollen Patienten für eine nachfolgende **Studie zu genetischen Ursachen** der myoklonisch-atonischen Epilepsie gewonnen werden. Ziel ist es dabei, die Ursachen dieser Epilepsieform besser zu verstehen. Sollten Sie Interesse an diesem Teil der Studie haben, würden die Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Sie direkt kontaktieren und über die genauen Inhalte und Risiken einer Teilnahme aufklären. Sie erhalten dann einen Aufklärungsbogen und eine gesonderte Einverständniserklärung für diesen Teil der Studie.

Wir sind uns bewusst, dass die in den Krankenakten enthaltenen Daten für die betroffenen Familien sehr sensibel sind. Die zuständigen Kollegen aus Kiel unterliegen alle der ärztlichen Schweigepflicht, die Daten werden streng vertraulich behandelt. Im Falle einer Veröffentlichung von Studienergebnissen werden die Daten anonymisiert, so dass kein Rückschluss auf betroffene Personen möglich ist.

Die Zustimmung zu einer Teilnahme ist für beide Teile der Studie getrennt möglich. Die Zustimmung oder Ablehnung einer Teilnahme beeinflusst in keiner Weise die Behandlung/Betreuung in unserer Klinik. Ein Rücktritt von der Studie ist auch nach anfänglicher Zustimmung jederzeit möglich.

Sollten Sie Interesse an einer Teilnahme haben, füllen Sie bitte die beiliegende Rückmeldung aus und senden Sie diese in dem frankierten Rückumschlag an die Arbeitsgruppe Pädiatrische Epilepsiegenetik in Kiel zurück. Sie können entscheiden, ob Sie nur an dem klinischen Teil der Studie teilnehmen möchten (Einsicht in Krankenakte) oder einer Kontaktierung durch die Arbeitsgruppe im Falle offener Fragen zum klinischen Verlauf oder aber zur weiteren Aufklärung über die Teilnahme an der geplanten genetischen Untersuchung zustimmen.

Sollten Sie weitere Fragen zu Studienzielen, -inhalten oder zum genauen Ablauf der Studie haben, nehmen Sie bitte Kontakt mit uns auf. Auch die Kollegen in Kiel stehen für Fragen gerne zur Verfügung (telefonisch: 0431-597 1706 oder per E-Mail: s.vonspiczak@pedneuro.uni-kiel.de).

Mit freundlichen Grüßen

10.2 Rückantwort/Einverständniserklärung der Patienten

Studie zu klinischen und genetischen Aspekten der myoklonisch-atonischen Epilepsie (Doose Syndrom)

behandelnde Klinik:

Name/Vorname des Kindes:

Geburtsdatum des Kindes:

Name/Vorname der Erziehungsberechtigten:

Adresse:

Telefonnummer:

E-Mail:

Hiermit gestatten wir den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Pädiatrische Epilepsiegenetik der Klinik für Neuropädiatrie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (namentlich Dr. med. Sarah von Spiczak, Dr. med. Ingo Helbig, cand. med. Rebecca Kleiss),

- Einsicht in die Krankenakte unseres Kindes.
- uns persönlich zu kontaktieren bezüglich offener Fragen zu klinischen Aspekten der Epilepsie-Erkrankung unseres Kindes.
- uns persönlich zu kontaktieren bezüglich einer Teilnahme an einer Studie zur Erforschung der genetischen Ursachen der myoklonisch-atonischen Epilepsie.

Ort, Datum, Unterschrift

10.3 Anschreiben an die Eltern für den genetischen Teil der Studie

Betr.: Studie zur myoklonisch-atonischen Epilepsie

Sehr geehrte Familie XY,

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer wissenschaftlichen Arbeit.

Wie telefonisch besprochen schicken wir Ihnen Aufklärungsbogen und Einverständnis zu unseren Studien sowie Röhrchen und Rückumschlag für eine Blutentnahme. Es wäre toll, wenn Sie im Rahmen der nächsten Routine-Blutentnahme bei Ihrem Kind den Kinderarzt bitten, 2 Röhrchen für uns mit abzunehmen. Bitte schicken Sie diese zusammen mit der unterschriebenen Einverständniserklärung an uns zurück.

Sollten Sie noch Fragen haben, können Sie uns telefonisch unter 0431-597 1706 oder per E-Mail (s.vonspiczak@pedneuro.uni-kiel.de) erreichen.

Mit freundlichen Grüßen

10.4 Anschreiben an den Hausarzt für die Blutentnahme

Betr.: Klinische und genetische Aspekte der myoklonisch-atonischen Epilepsie

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient nimmt an unserer Studie „Klinische und genetische Aspekte der myoklonisch-atonischen Epilepsie“ teil. Eine ausführliche Aufklärung der Familie über die Studie ist erfolgt. Eine Einverständniserklärung liegt uns vor.

Nach Absprache mit den Eltern des Patienten möchten wir Sie bitten, die beigefügten zwei EDTA-Röhrchen im Rahmen einer Routine-Blutentnahme zu füllen und an uns zurückzusenden.

Vielen Dank für Ihre Hilfe.

Mit freundlichen Grüßen

10.5 Genetischer Aufklärungsbogen

© AG Pädiatrische Epilepsiegenetik, UKSH KIEL 2011



Genetik der Epilepsien des Kindes- und Jugendalters

Forschungsprojekt der Arbeitsgruppe Pädiatrische Epilepsiegenetik
der Klinik für Neuropädiatrie
am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Leiter der Arbeitsgruppe: Professor Dr. med. Ulrich Stephani

enthalten sind

- Aufklärungsbogen für genetische Studien
- Einverständniserklärungen 1 und 2 zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie
- Einverständniserklärung zur Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht

Version 07.03.2011



Aufklärungsbogen für genetische Studien Projekt: Genetik der Epilepsien des Kindes- und Jugendalters

Forschungsleiter: Prof. Dr. med. Ulrich Stephani, Dr. med. Ingo Helbig, Dr. med. Hiltrud Muhle, Dr. med. Sarah von Spiczak, Dr. med. Philipp Ostertag, Dr. med. Johanna Albers – Arbeitsgruppe Pädiatrische Epilepsiegenetik, Klinik für Neuropädiatrie, UK-SH, Campus Kiel.

Wenn Sie in einer anderen Klinik behandelt werden und gebeten werden, an diesem Forschungsprojekt teilzunehmen, besteht eine Zusammenarbeit zwischen Ihrer Klinik und der Klinik für Neuropädiatrie in Kiel.

Vielen Dank, dass Sie sich Zeit nehmen, diesen Aufklärungsbogen zu lesen. Dieser Aufklärungsbogen umfasst sechs Seiten. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie alle sechs Seiten vor sich haben.

Diese Seiten enthalten Informationen über ein Forschungsprojekt, bei dem wir Sie bzw. Ihr Kind um die Teilnahme an unserer Forschungsarbeit bitten. Die Absicht dieses Aufklärungsbogens ist es, Ihnen alle Schritte und Prozeduren dieses Forschungsprojektes darzustellen. Diese Informationen sollen Ihnen dann helfen, eine Entscheidung darüber zu treffen, ob Sie an diesem Projekt teilnehmen möchten.

Bitte lesen Sie diesen Aufklärungsbogen sorgfältig. Sie können uns jederzeit Fragen zu allen Aspekten unseres Forschungsprojektes stellen. Sie können sich weiterhin entscheiden, dieses Projekt zuerst mit Ihrem Partner, Ihren Verwandten oder Bekannten zu besprechen oder mit einer im Gesundheitsbereich tätigen Person Ihres Vertrauens (Krankenschwester, Kinderarzt, Hausarzt). Falls Sie die Absicht und Ziele unseres Forschungsprojektes verstanden haben und in die Teilnahme (Ihres Kindes) an diesem Projekt einwilligen, möchten wir Sie bitten, die Einverständniserklärung zu unterschreiben, welche sich am Ende dieses Aufklärungsbogens befindet. Eine Kopie der Einverständniserklärung mit Unterschrift des aufklären-den Wissenschaftlers verbleibt bei Ihnen.

Für Personen, deren Muttersprache nicht Deutsch ist

Falls Sie Interesse haben, an unserer Forschung teilzunehmen, lassen Sie sich bitte dieses Projekt von einer Person Ihres Vertrauens erklären bzw. diesen Bogen übersetzen, sofern Sie Verständnisschwierigkeiten haben. Wir möchten Sie bitten, nur in unsere Forschung einzuwilligen, wenn Sie diesen Bogen verstehen.

Sie wurden gebeten, an einem Forschungsprojekt teilzunehmen, welches im Folgenden erklärt wird.

Wir möchten Ihnen zunächst einige Begriffe erklären, die im Folgenden immer wieder auftauchen werden:

Genetik: Vererbungslehre

Chromosom: Strukturen im Zellkern, die Gene und damit Erbinformation enthalten. Der Mensch hat 22 Chromosomen, die jeweils doppelt vorhanden sind, sowie zwei Geschlechtschromosomen. Die gleichen Chromosomen stammen jeweils vom Vater bzw. von der Mutter.

DNA: Desoxyribonukleinsäure, Trägerin der Erbsubstanz. Diese wird aus den Blutzellen gewonnen und für die weitere Forschung verwendet.

Gen: Abschnitt der DNA, der die Informationen für ein bestimmtes Eiweiß enthält. Der Mensch besitzt etwa 30.000 Gene

Genom: Gesamtheit aller Gene eines Menschen.



Worum geht es bei diesem Forschungsprojekt?

Der Begriff „Epilepsie“ umfasst ein großes und heterogenes Spektrum von verschiedenen Anfallsformen und Krankheitsverläufen aufgrund sehr unterschiedlicher Ursachen. Etwa 1% der Bevölkerung weltweit leidet an einer Form der Epilepsie, etwa 3% aller Menschen bekommen irgendwann in ihrem Leben eine Epilepsie. Damit gehören Epilepsien zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen.

Es gibt zwei große Formen von Epilepsien: idiopathische und symptomatische Epilepsien. Bei symptomatischen Epilepsien ist die Ursache bekannt: die Epilepsie entsteht zum Beispiel nach einem Unfall oder einer Hirnblutung. Idiopathisch hingegen bedeutet, dass die Ursache nicht bekannt ist. Man vermutet, dass bei diesen Epilepsieformen häufig genetische Veränderungen, d.h. Veränderungen der Erbsubstanz, die Entstehung epileptischer Anfälle mit bedingen. Wahrscheinlich sind neben diesen genetischen Faktoren aber noch andere Voraussetzungen, etwa bestimmte Umweltfaktoren, für das Auftreten der Epilepsie notwendig. Die Kenntnis dieser Grundlagen würde uns helfen, die Bedingungen und Veränderungen, die für die Entstehung epileptischer Anfälle notwendig sind, besser zu verstehen. Damit könnte die Diagnostik und Therapie von epileptischen Erkrankungen oft erleichtert werden. In weiteren Schritten könnten Medikamente entwickelt werden, die spezifisch auf den Defekt wirken und damit bessere Therapieergebnisse bei weniger Nebenwirkungen ermöglichen. Ansatzweise ist dies bereits möglich bei der schweren myoklonischen Epilepsie des Kindesalters, wo aufgrund der zugrundeliegenden genetischen Veränderungen bestimmte Medikamente vermieden und spezielle neuere Antiepileptika eingesetzt werden. Ebenfalls erlauben kommerziell erhältliche Gentests eine sichere Diagnosestellung der schweren myoklonischen Epilepsie des Kindesalters.

Leider ist trotz intensiver Forschungsarbeit vieler Gruppen auf der ganzen Welt noch immer nicht sehr viel bekannt über die Genetik der Epilepsien. Das liegt zum Einen daran, dass für häufige Epilepsieformen, zum Beispiel die Absence-Epilepsie des Kindesalters, viele verschiedene genetische Veränderungen notwendig sind, von denen jede einzelne nur einen sehr geringen Teil zur Entstehung der Epilepsie beiträgt. Zum Anderen ist die klinische Ausprägung der Epilepsien oft sehr unterschiedlich, was die Diagnostik und Klassifikation der Erkrankungen erschwert. Für die Erforschung genetischer Grundlagen sind daher sehr große Patientenzahlen notwendig, die in der Regel nur durch die Zusammenarbeit vieler internationaler Gruppen erreicht werden können.

Wer führt diese Forschung durch?

Das Forschungsprojekt zu genetischen Grundlagen von Epilepsien des Kindes- und Jugendalters werden durch die Arbeitsgruppe Pädiatrische Epilepsiegenetik der Klinik für Neuropädiatrie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein durchgeführt. Die Arbeitsgruppe wird geleitet von Prof. Dr. med. Ulrich Stephni (Klinikdirektor) und Dr. med. Ingo Helbig und besteht weiterhin aus Dr. med. Hiltrud Muhle (Oberärztin), Dr. med. Sarah von Spiczak, Dr. med. Johanna Albers und Dr. med. Philipp Ostertag (Assistenzärzte). Unsere Arbeitsgruppe ist im Internet unter www.epilepsiegenetik.de zu erreichen, per Email unter info@epilepsiegenetik.de.

Wir führen selber und in Zusammenarbeit mit anderen Forschergruppen aus Europa, Amerika und Australien verschiedene Studien zur Genetik von Epilepsien des Kindes- und Jugendalters durch. Auf der Homepage finden Sie auch ausführliche Beschreibungen der einzelnen Projekte.

Warum wurde ich gebeten, an dieser Studie teilzunehmen?

Sie bzw. Ihr Kind wurden gebeten, an dieser Studie teilzunehmen, da entweder bei Ihnen/bei Ihrem Kind oder einem Ihrer Verwandten einzelne epileptische Anfälle oder Fieberkrämpfe, eine Epilepsie, eine andere neurologische Erkrankung (zum Beispiel ein Restless Legs Syndrom) oder ein auffälliges EEG-Muster festgestellt wurde.



Was sind die Alternativen zur Teilnahme an diesem Projekt?

Falls Sie für sich oder Ihr Kind entscheiden, nicht an diesem Projekt teilzunehmen, ändert diese Entscheidung nichts an der medizinischen Behandlung von Ihnen oder Ihren Verwandten. Es entstehen für Sie / für Ihr Kind keine Nachteile in der Behandlung. Weiterhin sind Sie berechtigt, jederzeit ohne Angaben von Gründen Ihre Teilnahme bzw. die Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie zu beenden, jederzeit Fragen im Rahmen dieser Studie nicht zu beantworten oder Untersuchungen abzubrechen. Genetisches Material, Informationen zu eventuellen Ergebnissen sowie studienbezogene klinische Daten werden in diesem Fall vernichtet.

Es ist uns wichtig, klarzustellen, dass medizinische Behandlung und Teilnahme an unserem Forschungsprojekt voneinander unabhängig sind. Falls Sie eine Teilnahme an dieser Studie ablehnen, werden wir in Absprache mit Ihnen einen entsprechenden Vermerk in der Patientenakte machen, um Ihnen wiederholte Fragen nach einer Teilnahme zu ersparen.

Was muss ich tun, um an dieser Studie teilzunehmen?

Für eine Teilnahme an der Studie benötigen wir eine Blutprobe (siehe weiter unten) sowie einige für unsere Forschung relevanten Informationen zu Ihrer Krankengeschichte.

Wir sind vor allem an den Einzelheiten der epileptischen Anfälle interessiert, die entweder Sie selbst oder Ihr Kind / Ihre Familienmitglieder erlebt haben. Bei nicht betroffenen Familienmitgliedern wenden wir einen Fragebogen an, um Anfälle in der Vorgeschichte, die eventuell nicht als solche erkannt wurden, entweder festzustellen oder auszuschließen. Es gibt Arten von Anfällen, die sehr kurz sind und nicht mit typischen epileptischen „Zuckungen“ einhergehen, so dass diese unter Umständen nicht erkannt werden. Wir werden Ihnen weiterhin Fragen zu Ihrer Geburt, kindlichen Entwicklung und medizinischen Vorgeschichte stellen, um herauszufinden, ob dort Auffälligkeiten bestehen. Diese Informationen werden wir streng vertraulich behandeln.

Betroffene und ggf. auch nicht betroffene Familienmitglieder werden telefonisch kontaktiert, sofern sie sich hierzu bereit erklären. Hierzu würden wir Sie bitten, Ihre Angehörigen über diese Studie zu informieren und nach ihrer Bereitschaft zur Teilnahme zu fragen. Bei Interesse können Ihre Angehörigen uns gerne anrufen oder Sie vermitteln uns die Kontaktdaten, wir würden dann die Inhalte des Forschungsprojektes erklären und Aufklärungsbogen und Einverständniserklärungen zusenden. Im Falle einer Ablehnung wird keine Kontaktaufnahme stattfinden.

In manchen Familien ist es wissenschaftlich sinnvoll, die Erkrankungen von Betroffenen weiter zu untersuchen. Sollte dies der Fall sein, würden wir Sie erneut kontaktieren und eventuell darum bitten, Sie oder Ihre Verwandten klinisch oder neurologisch untersuchen zu dürfen. Bei solchen Untersuchungen werden gewöhnlich Reflexe, Kraft oder auch Funktion der Augen und Muskeln untersucht. Teilweise bitten wir Studienteilnehmer, bei sich ein EEG ableiten zu lassen. Das EEG (Elektroenzephalogramm) zeichnet Spannungsunterschiede im Gehirn auf, dies ist nicht schmerzhaft.

Teilweise bitten wir auch nicht betroffene Personen, an diesen Untersuchungen teilzunehmen, da z.B. ein auffälliges EEG-Muster auch bei gesunden Personen auftreten kann. Auch hier würden wir Sie bitten, Ihre Angehörigen über dieses Vorgehen zu informieren und nach ihrer Bereitschaft zur Teilnahme zu fragen.

Hierbei ist es wichtig, dass Sie entscheiden, welche Informationen über Ihre Erkrankung / die Erkrankung Ihres Kindes oder allgemein über Ihre Krankengeschichte Sie an Angehörige weitergeben. Wenn Angehörige über die Erkrankung oder Ihre Teilnahme an der Studie nichts wissen sollen, werden wir dies selbst-



verständlich respektieren und es wird keine weitere Kontaktaufnahme erfolgen. Dies hat keinen Einfluss auf die medizinische und persönliche Behandlung von Ihnen oder Ihren Angerhörigen in unserer Klinik. In Absprache mit Ihnen würden wir einen entsprechenden Vermerk in der Patientenakte machen, um Ihnen wiederholte Nachfragen zu ersparen.

Zur Teilnahme an dieser Studie benötigen wir weiterhin Blutproben (20 ml, entsprechend zwei Esslöffel), um die Gene zu untersuchen, welche mit den oben genannten Krankheiten in Verbindung stehen. Bei Kindern benötigen wir weniger Blut. Aus den Blutzellen wird die genetische Substanz, die DNA gewonnen, die für die weiteren Untersuchungen verwendet wird. Falls Sie zustimmen, würden wir zusätzlich um Erlaubnis bitten, aus einem Teil der Blutzellen eine Zellkultur anzulegen, d.h. Zellen anzuzüchten, so dass wir mehr Erbsubstanz (DNA) für unsere Untersuchungen zur Verfügung haben. Wir werden hierfür gesondert um Erlaubnis bitten und dies geschieht lediglich mit Ihrem ausdrücklichen Einverständnis. Die notwendigen Blutproben werden gewöhnlich bei einer normalen Blutentnahme entnommen, so dass keine weitere Blutentnahme notwendig ist. Sollte bei einer vorherigen Blutentnahme zusätzliches Blut abgenommen worden sein, würden wir um Ihre Erlaubnis bitten, diese Proben nutzen zu können. Es besteht auch die Möglichkeit, eine Blutprobe bei einer zukünftigen medizinisch notwendigen Blutentnahme (z.B. beim Hausarzt) zu gewinnen.

Ihre Blutprobe, versehen mit Ihrem Namen und Geburtsdatum wird in unser Labor gebracht. Dort wird der Probe eine Nummer zugeordnet. Aus der Probe, welche dann nicht länger Ihren Namen enthält, wird durch ein auswärtiges Labor (z. B. Institut für Klinische Molekularbiologie, Prof. Schreiber, Christian-Albrechts Universität Kiel und UK-SH, Campus Kiel) Erbsubstanz gewonnen. Die Mitarbeiter des Labors können nicht von der Nummer auf Ihren Namen oder Ihre persönlichen Daten zurück schließen.

Das genetische Material wird ausschließlich zur Untersuchung auf Gene verwandt, für die eine Bedeutung bei Epilepsien, anderen neurologischen Erkrankungen (zum Beispiel Restless Legs Syndrom) und auffälligen EEG-Mustern angenommen wird. Neuere Methoden erlauben es, im gesamten Genom (d.h. der Gesamtheit aller Gene des Menschen) nach Veränderungen zu suchen. Die Auswertung derartiger Studien geschieht immer ausschließlich im Hinblick auf Gene, die für Epilepsien relevant erscheinen.

Was wird getan, um sicherzustellen, dass Informationen über mich vertraulich bleiben?

Wir sind besonders interessiert an Epilepsien des Kindes- und Jugendalters, die sich häufig im Laufe der Entwicklung verändern oder erst in bestimmten Altersstufen entstehen. Für die Forschung sind oft besondere Aspekte einer Erkrankung wichtig. Beides begründet die Notwendigkeit, dass wir Informationen zur Diagnose, zu Anfallstypen, ggf. das Ansprechen auf bestimmte Medikamente und das Auftreten von Anfällen, Epilepsien und anderen neurologischen Erkrankungen in der Familie erfassen.

Die Zuordnung von personenidentifizierenden Daten zu einer bestimmten Blut-/DNA-Probe ist nur den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Pädiatrische Epilepsiegenetik an der Klinik für Neuropädiatrie, UK-SH, in Kiel möglich. Alle anderen Mitglieder erhalten nur die Nummer der Blutprobe zur Identifikation. Personenidentifizierende Daten werden niemals an Kooperationspartner weitergegeben, die Probenbezeichnungen werden beim Versenden nochmals verschlüsselt.

Was passiert, wenn etwas Auffälliges in meinen Genen gefunden wird?

Die Gene zu finden, welche zu Epilepsien beitragen, ist ein langwieriger Prozess und nicht immer erfolgreich. Es kann mehrere Jahre dauern, bis wir wesentliche Informationen liefern können.

Sollten wir ein Ergebnis erhalten, das Sie oder Ihr Kind betrifft, so teilen wir Ihnen dies nur mit, wenn Sie dies ausdrücklich wünschen (siehe Einverständniserklärung). Ein entsprechendes Kreuz im Feld "Ich möchte über mich/mein Kind betreffende Ergebnisse der Forschungsprojekte aufgeklärt werden" ist zu setzen. Möchten Sie über eventuelle Ergebnisse nicht informiert werden, werden wir dies selbstverständlich berücksichtigen.



In vielen Fällen beziehen sich Ergebnisse von genetischen Untersuchungen nur auf eine Gruppe von Probanden oder Patienten, nicht aber auf einzelne Personen. Es werden Risikofaktoren ermittelt. Dies ist vergleichbar etwa mit Aussagen wie „Rauchen erhöht das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen“ (eine Aussage für den einzelnen Raucher kann nicht gemacht werden). In diesem Fall können wir Ihnen keine Aussage zu Ihrem persönlichen Ergebnis machen.

In anderen Fällen, bei denen nach bestimmten Veränderungen einzelner Gene gesucht wird, erhalten wir ein personenbezogenes Ergebnis. Eventuell ist die gefundene Gen-Veränderung sicher ursächlich verantwortlich für eine vorliegende Erkrankung. Derartige Ergebnisse werden zum Beispiel bei der (diagnostischen) Testung auf Veränderungen im *SCN1A*-Gen bei der schweren myoklonischen Epilepsie des Kindesalters gewonnen. Da dieses Ergebnis im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung und nicht zu diagnostischen Zwecken gewonnen würde, würden wir Ihnen dieses Ergebnis nur mitteilen, wenn Sie dies ausdrücklich wünschen. Bitte beachten Sie hierzu den entsprechenden Punkt in der Einverständniserklärung. Ein entsprechendes Kreuz im Feld „Ich möchte über mich/mein Kind betreffende Ergebnisse der Forschungsprojekte aufgeklärt werden“ ist zu setzen.

Es sind auch Veränderungen bekannt, die gehäuft bei Patienten mit einer bestimmten Erkrankung gefunden werden. Allerdings ist die genaue Bedeutung der Veränderung im Bezug auf eine Erkrankung bisher nicht geklärt. Dies betrifft z. B. Veränderungen, bei denen Verluste oder Zugewinne von Anteilen eines Chromosoms auftreten. Sollte ein derartiges Ergebnis bei Ihnen / Ihrem Kind gefunden werden, würden wir diesen Befund – sofern Sie hierüber informiert werden wollen – im Rahmen einer humangenetischen Beratung mit Ihnen besprechen.

Wird die Studie mir selbst helfen?

Die Teilnahme an dieser Studie wird Ihnen / Ihrem Kind im Bezug auf die Therapie oder den Verlauf der Erkrankung nicht direkt nutzen.

Wird diese Studie in Zukunft anderen Menschen helfen?

Das Wissen, dass wir durch Ihre Teilnahme an dieser Studie erhalten, kann in Zukunft durchaus dazu führen, dass wir Epilepsien besser verstehen. Hieraus ergibt sich eventuell die Entwicklung neuer Medikamente oder anderer Therapiemöglichkeiten.

Was sind mögliche Unannehmlichkeiten bei der Teilnahme an der Studie?

Eine Blutentnahme kann für Sie oder Ihr Kind mit kurzen Schmerzen oder Unannehmlichkeiten verbunden sein und zu einem „blauen Fleck“ (Hämatom) führen. Es ist daher möglich, dass Sie die Blutentnahme für diese Studie mit einer Routine-Blutentnahme bei Ihrem Hausarzt oder Kinderarzt verbinden. Als sehr seltene Komplikationen einer Blutentnahme bestehen das Risiko einer Infektion an der Injektionsstelle oder einer Nervenschädigung.

Was sind die möglichen Risiken oder Nebenwirkungen durch die Teilnahme an dieser Studie?

Es besteht die theoretische Möglichkeit, dass genetische Informationen, welche Familien mitgeteilt wird, in Zukunft Auswirkungen auf ihre Krankenversicherung (speziell private Krankenversicherung) oder berufliche Möglichkeiten haben könnten. Dies ist in Deutschland (mit Ausnahme sehr hoher Versicherungssummen, d.h. Lebens-, Berufsunfähigkeits-, Erwerbsunfähigkeits- oder Pflegerentenversicherungen mit einer Leistung von mehr als 300.000 Euro insgesamt oder 30.000 jährlich) für diagnostische Gentests gesetzlich verboten (Gendiagnostikgesetz, verabschiedet im April 2009, Inkrafttreten am 01. Februar 2010). Ein entsprechendes Gesetz für genetische Daten, die durch die Teilnahme an Forschungsprojekten gewonnen wurden, gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Auch wenn Auswirkungen eventueller Ergebnisse der genetischen Forschung auf Versicherungen u.ä. sehr unwahrscheinlich sind, können sie somit zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der unzureichenden Gesetzeslage nicht ausgeschlossen werden.

© AG Pädiatrische Epilepsiegenetik, UKSH KIEL 2011



In seltenen Fällen stellen sich bei genetischen Untersuchungen unerwartete Ergebnisse heraus, wie z.B. die Tatsache, dass Eltern nicht die biologischen Eltern sind. Diese Informationen werden NICHT mitgeteilt.

Es besteht die Möglichkeit, dass Sie das Wissen um Ihre genetischen Risikofaktoren belastend finden. Es kann sein, dass genetische Veränderungen, die für die Erkrankung eines Kindes verantwortlich scheinen, auch bei einem nicht betroffenen Elternteil gefunden werden. Auch dies kann als belastend empfunden werden. Die Weitergabe von genetischem Material auf ein Kind erfolgt zufällig und ist nicht zu beeinflussen. Es ist uns daher sehr wichtig zu betonen, dass niemand Schuld ist an einer Erkrankung des Kindes.

Wenn Sie als Eltern gefragt werden, der Teilnahme Ihres Kindes an unseren Forschungsprojekten zuzustimmen, besteht die besondere Situation, dass Sie für Ihr Kind entscheiden müssen, welche Informationen bekannt gegeben werden. Wir bitten Sie zu bedenken, dass das Wissen um genetische Risikofaktoren oder genetische Veränderungen eventuell erst zu einem späteren Zeitpunkt für Ihr Kind belastend sein kann, etwa in der Pubertät oder bei der Familiengründung. Wir werden Informationen über genetische Befunde nicht direkt an minderjährige Kinder weitergeben.

Sollte Ihr Kind selber die Teilnahme an der Studie ablehnen, werden wir dies respektieren. Die Teilnahme eines minderjährigen Kindes gegen den Willen der Erziehungsberechtigten ist nicht möglich.

Wir werden in regelmäßigen Abständen alle Probanden, die das 18. Lebensjahr erreichen anschreiben und die als Kinder für unsere Forschungsprojekte rekrutiert wurden, um das erneute Einverständnis in die Verwendung ihrer DNA-Probe zu Forschungszwecken bitten. Zu diesem Zeitpunkt würden wir auch die Problematik der Ergebnismitteilung nochmals diskutieren. Sollte die Person die Teilnahme ablehnen, werden wir die DNA-Probe sowie die klinischen Informationen vernichten. Für den Fall, dass sich die Person noch in Behandlung in unserer Klinik befindet, entstehen hierdurch keinesfalls Nachteile für die medizinische Betreuung.

Sollte eine Kontaktierung volljähriger Probanden trotz angemessenen Aufwandes nicht gelingen, so werden wir die DNA-Probe dieser Personen anonymisieren. Dies bedeutet, dass alle personenidentifizierenden Daten vernichtet werden, so dass eine Zuordnung von Probe und Person auch für uns nicht mehr möglich ist.

© AG Pädiatrische Epilepsiegenetik, UKSH KIEL 2011



Sie können frei entscheiden, ob Sie an diesem Forschungsprojekt teilnehmen. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an diesem Forschungsprojekt beenden. Genetisches Material, Informationen zu eventuellen Ergebnissen sowie studienbezogene klinische Daten werden in diesem Fall vernichtet.

Es ist möglich, dass Sie die Teilnahme an diesem Forschungsprojekt mit Ihrer Familie oder Ihrem (Haus)Arzt besprechen möchten. Sie können von uns weitere Informationen bekommen, falls Sie dies möchten.

Falls Sie weitere Informationen zu dieser Studie wünschen, kontaktieren Sie bitte eine der folgenden Personen:

Dr. med. Ingo Helbig, Arbeitsgruppenleiter, Assistenzarzt der Klinik für Neuropädiatrie,
Tel.: 0431-597 1622/1706, E-Mail: ingo.helbig@uk-sh.de

Dr. med. Sarah von Spiczak, Assistenzärztin der Klinik für Neuropädiatrie,
Tel.: 0431-597 1622/1706, E-Mail: s.vonspiczak@pedneuro.uni-kiel.de

Dr. med. Philipp Ostertag, Assistenzarzt der Klinik für Neuropädiatrie,
Tel.: 0431-597 1622/1706, E-Mail: p.ostertag@pedneuro.uni-kiel.de

Dr. med. Johanna Albers, Assistenzärztin der Klinik für Neuropädiatrie,
Tel.: 0431-597 1622/1706, E-Mail: johanna.albers@uk-sh.de

Dr. med. Hiltrud Muhle, Oberärztin der Klinik für Neuropädiatrie,
Tel.: 0431-597 1622, E-Mail: hiltrud.muhle@uk-sk.de

Hier sind Ihre Rechte als Teilnehmer an unseren Forschungsprojekten nochmals zusammengefasst:

- 1) Ich bin darüber informiert, dass die Ergebnisse dieser Forschung nicht in einer Form veröffentlicht werden, die Rückschlüsse auf meine Identität zulassen. Dies ist im Rahmen dieses Forschungsprojekts gesetzlich vorgeschrieben.
- 2) Die Einzelheiten der vorgeschlagenen Prozeduren sind mir erklärt worden.
- 3) Es wurde mir erklärt, dass meine Teilnahme an diesem Forschungsprojekt nicht mit Vorteilen für mich verbunden ist. Ich verstehe, dass es Sinn und Zweck dieses Forschungsprojektes ist, die Qualität der zukünftigen medizinischen Behandlung zu verbessern.
- 4) Mir ist bewusst, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen mein Einverständnis für meine Teilnahme / die Teilnahme meines Kindes widerrufen kann. Ich weiß, dass hierdurch keinerlei Nachteile für meine medizinische Behandlung / die Betreuung meines Kindes entstehen. Genetisches Material, Informationen zu eventuellen Ergebnissen sowie klinische Daten werden in diesem Fall vernichtet.
- 5) Mir ist klar, dass dieses Projekt sich an die Ethik-Richtlinien der Deklaration von Helsinki hält.
- 6) Mir ist klar, dass Projekt von der Ethik-Kommission der Christian-Albrechts-Universität begutachtet und zustimmend bewertet wurde.
- 7) Ich habe eine Kopie dieses Dokuments erhalten.

Einverständniserklärung 1 zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie

Telefonnummer

Projekt: Genetik der Epilepsien des Kindes- und Jugendalters

Forschungsleiter: Prof. Dr. med. Ulrich Stephani, Dr. med. Ingo Helbig, Dr. med. Hiltrud Muhle, Dr. med. Sarah von Spiczak, Dr. med. Philipp Ostertag, Dr. med. Johanna Albers – Arbeitsgruppe Pädiatrische Epilepsiegenetik, Klinik für Neuropädiatrie, UK-SH, Campus Kiel

Ich willige für mich / mein Kind _____ ein, an oben genannter Studie teilzunehmen, welche mir von Dr. _____ erklärt wurde.

- Ich habe eine Kopie des Aufklärungsbogens erhalten und ich verstehe die Absicht dieses Projekts. Ich verstehe die Ausführungen zu den einzelnen Punkten des Aufklärungsbogens und weiß, was von mir im Rahmen dieses Forschungsprojektes verlangt wird.
- Ich verstehe, dass Ergebnisse der Forschung nur an mich weitergegeben werden, wenn ich das wünsche.
- Ich verstehe, dass ich ein Recht auf Nichtwissen habe.
- Ich verstehe, dass mir bei Mitteilung von Forschungsergebnissen als Konsequenz eine genetische Beratung angeboten wird.
- Ich verstehe, dass Forschungsergebnisse bei Kenntnisnahme persönliche Konsequenzen für mich / für mein Kind haben können.
- Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen und bin mit den mir gegebenen Antworten zu-frieden.
- Ich verstehe, dass die beteiligten Forscher verpflichtet sind, alle Informationen zu meiner Person streng vertraulich zu behandeln. Das ist im Rahmen dieses Forschungsprojekts durch das Votum der Ethikkommission der Christian-Albrechts Universität Kiel vorgeschrieben.
- Ich verstehe, dass nicht auf meine Identität zurückgeschlossen werden kann, falls Ergebnisse dieses Forschungsprojekts in irgendeiner Form veröffentlicht werden.
- Ich verstehe, dass ich / mein Kind im Fall einer Ablehnung der Teilnahme oder Rückzug aus diesem Forschungsprojekt weiterhin die bestmögliche Behandlung der Kinderklinik des UKSH genießen werde und dass sich dies nicht auf meine medizinische Behandlung auswirkt.
- Ich weiß, dass genetisches Material, Informationen zu eventuellen Ergebnissen sowie klinische Daten in diesem Fall vernichtet werden.

Unterschrift Teilnehmer / Eltern / gesetzlicher Vertreter

_____ Datum _____

Ich habe dem oben genannten Teilnehmer das Forschungsprojekt erklärt und versichere, dass meiner Meinung nach der Teilnehmer Absicht, Umfang und möglichen Auswirkungen des Forschungsprojekts versteht.

Unterschrift aufklärender Arzt _____ Datum _____

Anmerkung: Alle unterschiftleistenden Personen müssen das Datum selbst eintragen.

© AG Pädiatrische Epilepsiegenetik, UKSH KIEL 2011

Patientenaufkleber

Einverständniserklärung 2 zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie

Projekt: Genetik der Epilepsien des Kindes- und Jugendalters

Forschungsleiter: Prof. Dr. med. Ulrich Stephani, Dr. med. Ingo Helbig, Dr. med. Hiltrud Muhle, Dr. med. Sarah von Spiczak, Dr. med. Philipp Ostertag, Dr. med. Johanna Albers – Arbeitsgruppe Pädiatrische Epilepsiegenetik, Klinik für Neuropädiatrie, UK-SH, Campus Kiel

Ich stimme für mich / für mein Kind _____ Folgendem zu (bitte Nicht-Zutreffendes streichen bzw. die zutreffenden „Boxen“ ankreuzen).

- Der Abnahme einer Blutprobe/Gewebeprobe für ausschließlich dieses Forschungsprojekt:

_____ (Titel/Thema des Forschungsprojektes einfügen)

ODER

- Der Teilnahme an zukünftigen Forschungsprojekten zum Thema „Genetik der Epilepsien des Kindes- und Jugendalters“, welche durch die Ethikkommission genehmigt wurden
- stimme ich zu, ohne erneut gefragt zu werden
- stimme ich gegebenenfalls nach erneuter Nachfrage zu
- stimme ich nicht zu
- Ich möchte über mich / mein Kind betreffende Ergebnisse der Forschungsprojekte informiert werden. Ich weiß, dass dies im Rahmen einer genetischen Beratung geschehen wird.

Unterschrift Teilnehmer / Eltern / gesetzlicher Vertreter

_____ Datum _____

Ich habe dem oben genannten Teilnehmer das Forschungsprojekt erklärt und versichere, dass meiner Meinung nach der Teilnehmer Absicht, Umfang und möglichen Auswirkungen des Forschungsprojekts versteht.

Unterschrift aufklärender Arzt _____ Datum _____

Anmerkung: Alle unterschiftleistenden Personen müssen das Datum selbst eintragen.

© AG Pädiatrische Epilepsiegenetik, UKSH KIEL 2011



**Einverständniserklärung zur
Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht**

Ich _____, stimme zu, dass medizinische Unterlagen von folgenden Ärzten:

in Bezug auf: _____

für das Forschungsprojekt „Genetik der Epilepsien des Kindes- und Jugendalters“, durchgeführt von Prof. Dr. med. Ulrich Stephani, Dr. med. Ingo Helbig, Dr. med. Hiltrud Muhle, Dr. med. Sarah von Spiczak, Dr. med. Philipp Ostertag, Dr. med. Johanna Albers benutzt und angefordert werden können. Eine Nutzung der Daten für andere Zwecke ist ausgeschlossen.

Ich weiß, dass ich diese Zustimmung jederzeit und ohne Nachteile für mich und meine medizinische und persönliche Behandlung widerrufen kann.

Unterschrift Teilnehmer: _____ Datum _____

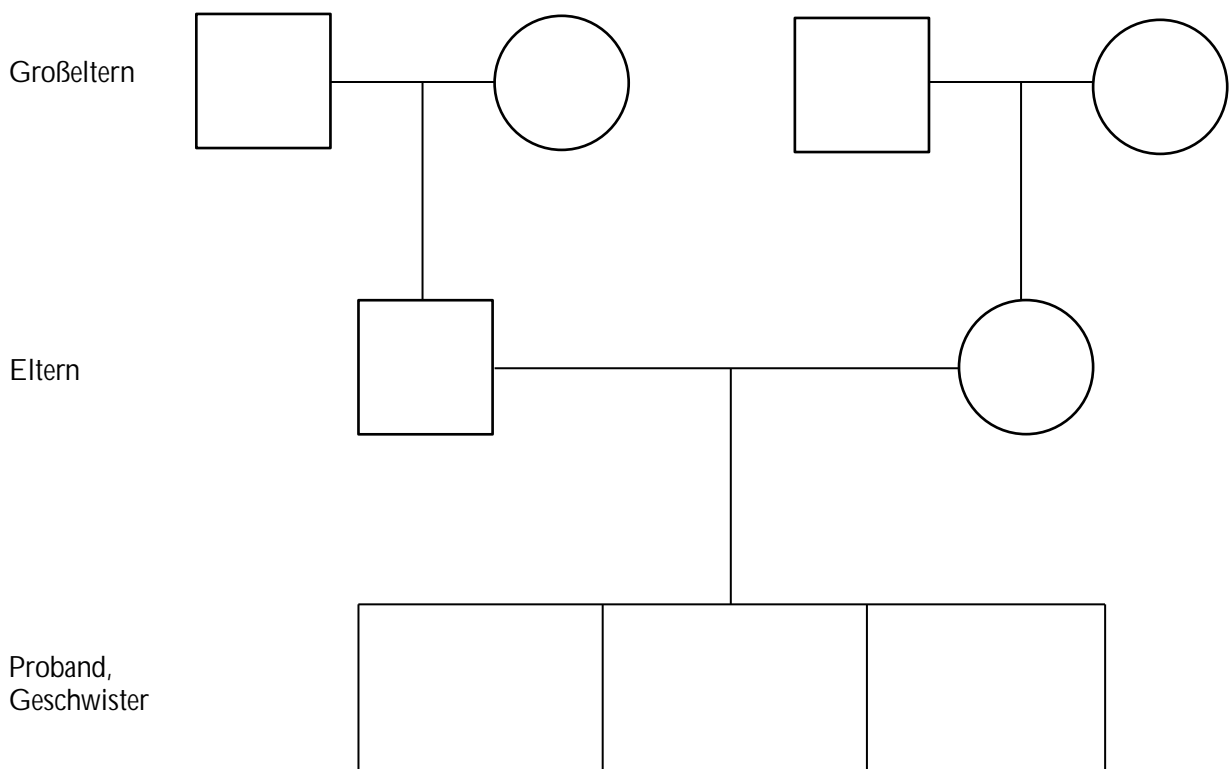
Unterschrift Zeuge: _____ Datum _____

© AG Pädiatrische Epilepsiegenetik, UKSH KIEL 2011

Patientenaufkleber

Stammbaum

Eingabe des Probanden sowie ggf. weiterer Personen, von denen Blutproben vorliegen / die von einer Epilepsie, Fieberkrämpfen oder einer sonstigen relevanten Erkrankung betroffen sind.
Bitte auch die ethnische Herkunft der Personen angeben.



10.6 Befunde der zerebralen MRT

Tabelle 32 Befunde der zerebralen MRT bei 22/52 Patienten mit MAE

Pat.	Initiale Auffälligkeiten in der zerebralen MRT (n=15/48)	Auffälligkeiten in der zerebralen MRT im Verlauf (n=17/33)
2	Verdacht auf Malrotation des Hippocampus	Malrotation des Hippocampus/ periventrikuläre Leukomalazie
12	Signalanhebung DD Gliose im Marklager	Periventrikuläre Gliose z.B. im Sinne einer periventrikulären Leukomalazie
19	Ventrikel-Erweiterung	Erweiterung des Temporallappens
22	Erweiterung der Cella media	Verdacht auf Hippocampussklerose
26	Arachnoidalzyste ohne Krankheitswert	Arachnoidalzyste ohne Krankheitswert
27	Dermoid an Vierhügelplatte	DD Gliom, Hamartom an Vierhügelplatte
32	Verdacht auf Gliose temporal	Verdacht auf fokale kortikale Dysplasie
40	Verdacht auf Dandy-Walter-Variante	Global erweitertes Ventrikelsystem
46	Asymmetrie der Temporalhörner	Verzögerte Myelinisierung
50	Verdacht auf fokale kortikale Dysplasie	Verdacht auf fokale kortikale Dysplasie
30	Erweiterte Virchow-Robin-Räume	Keine MRT im Verlauf
4	Verdacht auf frontale Heterotopien	Keine Auffälligkeiten
8	Verdacht auf Gliosen beidseits occipital	Keine Auffälligkeiten
25	Gliosen frontal und temporal	Keine Auffälligkeiten
49	Volumenminderung temporal	Keine Auffälligkeiten
1	Keine Auffälligkeiten	Evtl. kleine fokale kortikale Dysplasie
5	Keine Auffälligkeiten	Hyperintensität im Gyrus frontalis, am ehesten Virchow-Robin-Raum
7	Keine Auffälligkeiten	Kleine Gliosen im Gyrus frontalis
15	Keine Auffälligkeiten	Häufung der Virchow-Robin-Räume im Gyrus frontalis
24	Keine Auffälligkeiten	Zerebelläre Volumenverminderung/ Ventrikel-Asymmetrie
35	Keine Auffälligkeiten	Unklare Signalanhebung frontal/ zerebelläre Diaschisis
48	Keine Auffälligkeiten	Verwaschener Temporalpol/ Kleinhirnwurmatrophie

10.7 Prognose

Tabelle 33 Ungünstige Prognose bei 17/51 Patienten mit MAE

Pat.	Anfallsfreiheit j/n	Kindergarten / Schule / Förderungen ³⁹	Entwicklung und Verhalten nach Erreichen von Anfallsfreiheit	Diagnose der psychologischen Testung / Befunde aus Arztbriefen
7	j	Integrationsstatus in der Regelschule P, E, FF, ST	Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens	Intelligenzminderung, globale Entwicklungs- störung
12	j	Förderschule für geistig Behinderte P, E, ST, S	Keine Angaben über Entwicklung, keine Besserung des Verhaltens	Kombinierte Entwicklungsstörung, V.a. Intelligenz- minderung, Störung des Sozialverhaltens
15	j	Integrationsstatus in der Regelschule oder Förderschule geplant, Integrationsstatus im Regel-Kindergarten E, L, S	Keine Angaben über Entwicklung und Verhalten, während der Epilepsie auffällig	Intelligenzminderung, Entwicklungsstörung: Sprache, Sozialverhalten, Aufmerksamkeit, Konzentration
18	j	Förderschule für körperlich Behinderte, Lernhilfekind, Berufsvorbereitungs- jahr geplant P, E, ST, S	Fortschritte der Entwicklung, leichte Besserung des Verhaltens	Intelligenzminderung, Entwicklungsstörung: Motorik, Wahr- nehmung, Recht- schreibung, Sozial- verhalten
19	j	Förderschule für geistig Behinderte, Berufsvorbereitungs- jahr geplant E, S	Keine Fortschritte der Entwicklung, keine Angaben über Verhalten (während der Epilepsie auffällig)	Intelligenzminderung, globale Entwicklungsstörung, schwere Lernbehinderung
22	j	Förderschule für	Keine Fortschritte der	Intelligenzminderung,

³⁹ P=Physiotherapie, E=Ergotherapie, L=Logopädie, FF=Frühförderung, ST=Sporttherapie, S=Sonstiges.

		geistig Behinderte, Berufsvorbereitungs- jahr geplant E	Entwicklung und des Verhaltens	Entwicklungsstörung, Drohung psychischer Behinderung / Sozialverhalten
24	n	Förderschule für geistig Behinderte, Praktikum in einer Werkstatt P, E, L, FF, ST, S	Keine Anfallsfreiheit, Entwicklung und Verhalten während der Epilepsie auffällig	Intelligenzminderung, Störung des Sozialverhaltens, Veränderungsangst, emotionale Labilität
27	n	Förderschule für geistig Behinderte E, ST, S	Fortschritte der Entwicklung, keine Besserung des Verhaltens während der anfallsfreien Zeit	Intelligenzminderung, kombinierte Entwicklungsstörung
29	j	Regelschule L, FF	Keine Angaben über Entwicklung und Verhalten, während der Epilepsie auffällig	Entwicklungs- störungen, Sprache und Sozialverhalten
35	j	Integrationsstatus in der Regelschule P, E, L, S	Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens	Keine Testung durchgeführt, laut Diagnosen Intelligenzminderung
39	n	Förderschule für körperlich Behinderte S	Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens während der anfallsfreien Zeit	Intelligenzminderung, Entwicklungsstörung: Motorik, Emotion, Konzentration, Aufmerksamkeit
40	j	Förderschule mit Abschluss, theoriereduzierte Maurerlehre E, S	Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens	Deutlicher Entwicklungs- rückstand
44	n	Förderschule für körperlich Behinderte P, E, FF, ST	Keine Anfallsfreiheit, Entwicklung und Verhalten während der Epilepsie auffällig	Schwere Intelligenzminderung

45	n	Förder-Kindergarten P, E, L	Keine Anfallsfreiheit, Entwicklung und Verhalten während der Epilepsie auffällig	Keine Testung durchgeführt
46	j	Förderschule für geistig Behinderte P, E, L, S	Keine Fortschritte der Entwicklung, keine Angaben über Verhalten (während Epilepsie unauffällig)	Entwicklungs- retardierung mit Intelligenzminderung, keine aktive Sprache, motorische Störungen
49	n	Heilpädagogischer Kindergarten P, E, FF, S	Verschlechterung der Entwicklung, Besserung des Verhaltens während der anfallsfreien Zeit	Keine Testung durchgeführt, Entwicklung laut Diagnosen ca. 1 Jahr zurück
51	j	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten P, L, FF, S	Keine Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens	Intelligenzminderung, globale Entwicklungs- störung, motorische Retardierung, keine aktive Sprache

Tabelle 34 Mittlere Prognose bei 22/51 Patienten mit MAE

Pat.	Anfalls- freiheit j/n	Kindergarten / Schule / Förderungen	Entwicklung und Verhalten nach Erreichen von Anfallsfreiheit	Diagnose der psychologischen Testung / Befunde aus Arztbriefen
1	j	Heilpädagogischer Kindergarten P, E, L, FF, ST, S	Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens	Globale Entwicklungs- störung, Schwerpunkt Sprachentwicklung
2	n	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten P, E, L, FF, S	Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens während der anfallsfreien Zeit	Sprachentwicklungs- störung, knapp altersgemäße Ergebnisse in kognitiven Verfahren
3	j	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten	Keine Angaben über Entwicklung und	Sprachentwicklungs- störung,

		L, FF	Verhalten, während der Epilepsie auffällig	durchschnittliche intellektuelle Leistungsfähigkeit
4	j	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten E, L, FF, S	Fortschritte der Entwicklung, keine Besserung des Verhaltens	Entwicklungsstörung: Sprache und nicht sprachlicher Bereich unter der Altersnorm
6	j	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten P, E, L, FF, S	Kleine Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens	Sprachentwicklungsstörung, Entwicklung verlangsamt
8	j	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten E, L, S	Keine Fortschritte der Entwicklung, keine Angaben über Verhalten	Leichte kognitive Störung, Entwicklung verlangsamt
9	j	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten P, E, L, FF, ST, S	Fortschritte in der Entwicklung, keine Besserung des Verhaltens	Leichter Entwicklungs-rückstand
10	n	Regel-Kindergarten P, E, FF, S	Keine Anfallsfreiheit, Entwicklung und Verhalten während der Epilepsie auffällig	Einschränkungen der visuokonstruktiven Fertigkeiten, stabile kognitive Leistungsfähigkeit
13	j	Regelschule Keine Förderung	Keine Angaben über Entwicklung und Verhalten, während der Epilepsie auffällig	Leichte kognitive Störung
16	Keine Angabe	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten E, L, ST, S	Keine Angaben über Entwicklung und Verhalten, während der Epilepsie auffällig	Globale Entwicklungsstörung
17	j	Vorschule, Regelschule geplant P, E, L, FF, ST, S	Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens	Tic-Störung, leichte kognitive Störung mit durchschnittlicher Intelligenz

20	Keine Angabe	Regel-Kindergarten E, L, FF	Keine Angaben über Entwicklung und Verhalten, während der Epilepsie auffällig	Nicht altersentsprechende Befunde in instabiler Phase der Epilepsie
21	j	Regel-Kindergarten L, FF, S	Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens	Durchschnittliches intellektuelles Leistungsvermögen, Störung: Wortschatz
23	j	Regelschule E, FF, S	Fortschritte der Entwicklung, keine Auffälligkeiten im Verhalten	Leichte kognitive Störung, Stabilisierung der intellektuellen Leistungsfähigkeit
25	j	Integrationsstatus in der Regelschule P, E, L, FF, S	Fortschritte der Entwicklung, keine Angaben über Verhalten	Globale Entwicklungsverzögerung
26	n	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten E, L, FF, ST, S	Fortschritte der Entwicklung während der anfallsfreien Zeit, keine Angaben über Verhalten (während Epilepsie auffällig)	Kombinierte Entwicklungsstörung
33	j	Integrationsstatus in der Regelschule E, L, FF, ST	Keine Angaben über Entwicklung und Verhalten	Entwicklungsstörung: Motorik, Sozialverhalten, Asperger-Syndrom
42	n	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten E, L, FF, S	Keine Anfallsfreiheit, Entwicklung und Verhalten während der Epilepsie auffällig	Sprachentwicklungsstörung bei ansonsten durchschnittlicher kognitiver Begabung
47	j	Regelschule (Hauptschule) E	Fortschritte der Entwicklung, Verschlechterung des Verhaltens	Entwicklungsstörung: Leistungen knapp unter der Altersnorm, emotionale und soziale Überforderung

48	n	Integrationsstatus in der Regelschule P, E, FF, ST, S	Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens während der anfallsfreien Zeit	Kognitives Entwicklungsniveau im unteren Durchschnitt, langfristig Überforderung
50	n	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten L, FF, S	Fortschritte der Entwicklung, keine Besserung des Verhaltens während der anfallsfreien Zeit	Entwicklungsrückstand von 9–12 Monaten
52	j	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten P, E, L, FF	Fortschritte der Entwicklung, keine Besserung des Verhaltens	ADHS

Tabelle 35 Gute Prognose bei 12/51 Patienten mit MAE

Pat.	Anfallsfreiheit j/n	Kindergarten / Schule / Förderungen	Entwicklung und Verhalten nach Erreichen von Anfallsfreiheit	Diagnose der psychologischen Testung / Befunde aus Arztbriefen
5	j	Regelgrundschule E, FF	Gute Entwicklung, keine Auffälligkeiten im Verhalten	Normale kognitive Entwicklung
11	j	Integrationsstatus im Regel-Kindergarten Regelgrundschule geplant FF, S	Gute Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens	Keine gravierenden Störungen der kognitiven Entwicklung (ca. 1 Jahr zurück)
14	j	Regel-Waldorf- Kindergarten L	Keine Angaben über Entwicklung und Verhalten	Wenig beeinträchtigte Entwicklung
28	j	Regelschule mit Abitur, Studium Keine Förderung	Keine Auffälligkeiten der Entwicklung, Besserung des Verhaltens, später normales Verhalten	Keine Testung durchgeführt

30	j	Regel-Kindergarten Keine Förderung	Keine Angaben über Entwicklung und Verhalten	Keine Testung durchgeführt
31	j	Regelgrundschule E, L	Keine Auffälligkeiten der Entwicklung und des Verhaltens	Keine Testung durchgeführt
32	j	Lernwert P, E, L	Zufriedenstellende Entwicklung, keine Auffälligkeiten im Verhalten	Mindestens altersgerechter Entwicklungsstand
36	j	Regelgrundschule P, E, ST	Keine Angaben über Entwicklung und Verhalten, während der Epilepsie auffällig	Keine Testung durchgeführt
37	j	Regel-Kindergarten E	Keine Auffälligkeiten der Entwicklung, Besserung des Verhaltens, später normales Verhalten	Keine Testung durchgeführt
38	j	Regelschule (Realschule) Keine Förderung	Keine Auffälligkeiten der Entwicklung und des Verhaltens	Keine Testung durchgeführt
41	j	Regelschule E, S	Fortschritte der Entwicklung, Besserung des Verhaltens, später normale Entwicklung und Verhalten	Epilepsiebeginn: Reifungsverzögerung, Im Verlauf: Besserung mit Aufholung des Rückstandes
43	j	Regelgrundschule S	Keine Auffälligkeiten der Entwicklung, Verhalten während der Epilepsie unauffällig, dann Verschlechterung	Keine Testung durchgeführt

10.8 Prozentuale Auswertung anhand von Anfallsfreiheit und Prognose

Tabelle 36 Prozentuale Auswertung der Parameter der Eigenanamnese

Parameter	Anzahl Patienten	Anfallsfreiheit	Prognose
Auffälligkeiten während der Schwangerschaft	16 Patienten	11/16 (69%) 1/16 keine Angabe	8/16 <i>ungünstig</i> (50%) 8/16 <i>mittel</i> (50%)
Komplikationen während der Geburt	20 Patienten	16/20 (80%)	7/20 <i>ungünstig</i> (35%) 8/20 <i>mittel</i> (40%) 5/20 <i>gut</i> (25%)
Auffälligkeiten in der Perinatalperiode	22 Patienten	16/22 (72,5%) 1/22 keine Angabe	6/22 <i>ungünstig</i> (27,5%) 12/22 <i>mittel</i> (54,5%) 4/13 <i>gut</i> (18%)
Angeborene Fehlbildungen	11 Patienten	9/11 (82%)	5/11 <i>ungünstig</i> (45,5%) 3/11 <i>mittel</i> (27,5%) 2/11 <i>gut</i> (18%) 1/11 keine Angaben
Medikamente im Kindesalter (nicht Antikonvulsiva)	5 Patienten	3/5 (60%)	1/5 <i>ungünstig</i> (20%) 2/5 <i>mittel</i> (40%) 2/5 <i>gut</i> (40%)

Tabelle 37 Prozentuale Auswertung der Parameter der Familienanamnese

Parameter	Anzahl Patienten	Anfallsfreiheit	Prognose
Positive Familienanamnese für Epilepsie / Fieberkrämpfe bei Verwandten 1. Grades	8 Patienten	4/8 (50%) 1/8 keine Angabe	3/8 <i>ungünstig</i> (37,5%) 4/8 <i>mittel</i> (50%) 1/8 <i>gut</i> (12,5%)

Tabelle 38 Prozentuale Auswertung der Parameter der Diagnostik

Parameter	Anzahl Patienten	Anfallsfreiheit	Prognose
Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung bei	14 Patienten	10/14 (71,5%) 1/14 keine Angaben	6/14 <i>ungünstig</i> (43%) 5/14 <i>mittel</i> (35,5%) 3/14 <i>gut</i> (21,5%)

Erstmanifestation			
Relevante Auffälligkeiten in der zerebralen MRT	8 Patienten	5/8 (62,5%)	7/8 <i>ungünstig</i> (87,5%) 1/8 <i>mittel</i> (12,5%)
Keine epilepsietypischen Potenziale im Wach-EEG	7 Patienten	6/7 (85,5%)	3/7 <i>mittel</i> (43%) 4/7 <i>gut</i> (57%)
Physiologische Hintergrundaktivität im Wach- und Schlaf-EEG	17 Patienten	13/17 (76,5%) 1/17 keine Angabe	2/17 <i>ungünstig</i> (12%) 8/17 <i>mittel</i> (47%) 6/17 <i>gut</i> (35,5%) 1/17 keine Angabe
Fotosensibilität	7 Patienten	6/7 (85,5%)	1/7 <i>ungünstig</i> (14%) 3/7 <i>mittel</i> (43%) 3/7 <i>gut</i> (43%)

Tabelle 39 Prozentuale Auswertung der Parameter der Erstmanifestation der Epilepsie

Parameter	Anzahl Patienten	Anfallsfreiheit	Prognose
Häufigste Anfallstypen bei Erstmanifestation der Epilepsie			
Generalisiert tonisch-klonische Anfälle	14 Patienten	9/14 (64,5%)	6/14 <i>ungünstig</i> (43%) 5/14 <i>mittel</i> (35,5%) 2/14 <i>gut</i> (14,5%) 1/14 keine Angaben
Atonische Anfälle	11 Patienten	9/11 (82%)	5/11 <i>ungünstig</i> (45,5%) 2/11 <i>mittel</i> (18%) 4/11 <i>gut</i> (36,5%)
Myoklonisch-atonische Anfälle	7 Patienten	6/7 (85,5%)	1/7 <i>ungünstig</i> (14,5%) 2/7 <i>mittel</i> (28,5%) 4/7 <i>gut</i> (57%)
Fieberkrämpfe	6 Patienten	5/6 (83,5%)	2/6 <i>ungünstig</i> (33,5%) 3/6 <i>mittel</i> (50%) 1/6 <i>gut</i> (16,5%)
Anfallsfrequenz bei Erstmanifestation der Epilepsie			
Mehrere Anfälle pro Tag / Cluster	33 Patienten	23/33 (69,5%) 2/33 keine Angaben	12/33 <i>ungünstig</i> (36,5%) 14/33 <i>mittel</i> (42,5%)

			6/33 <i>gut</i> (18%) 1/33 keine Angabe
Vereinzelte Anfälle	17 Patienten	12/17 (70,5%)	4/17 <i>ungünstig</i> (23,5%) 7/17 <i>mittel</i> (41%) 6/17 <i>gut</i> (35,5%)

Tabelle 40 Prozentuale Auswertung der Anfallstypen im Verlauf der Epilepsie

Parameter	Anzahl Patienten	Anfallsfreiheit	Prognose
Myoklonisch- atonische Anfälle	36 Patienten	28/36 (78%)	12/36 <i>ungünstig</i> (33,5%) 14/36 <i>mittel</i> (39%) 9/36 <i>gut</i> (25%) 1/36 keine Angabe
Generalisiert myoklonische Anfälle	9 Patienten	7/9 (78%)	6/9 <i>ungünstig</i> (67%) 1/9 <i>mittel</i> (11%) 2/9 <i>gut</i> (22%)
Fokal myoklonische Anfälle	41 Patienten	27/41 (65,5%) 2/41 keine Angaben	13/41 <i>ungünstig</i> (31,5%) 19/41 <i>mittel</i> (46,5%) 8/41 <i>gut</i> (19,5%) 1/41 keine Angabe
Atonische Anfälle	41 Patienten	28/41 (68,5%) 2/41 keine Angaben	16/41 <i>ungünstig</i> (39%) 15/41 <i>mittel</i> (36,5%) 9/41 <i>gut</i> (22%) 1/41 keine Angabe
Generalisiert tonisch-klonische Anfälle	39 Patienten	29/39 (74,5%) 1/39 keine Angabe	14/39 <i>ungünstig</i> (36%) 15/39 <i>mittel</i> (38,5%) 9/39 <i>gut</i> (23%) 1/39 keine Angabe
Generalisiert tonische Anfälle	15 Patienten	6/15 (40%)	8/15 <i>ungünstig</i> (53,5%) 6/15 <i>mittel</i> (40%) 1/15 <i>gut</i> (6,5%)
Absencen	34 Patienten	23/34 (67,5%) 2/34 keine Angaben	13/34 <i>ungünstig</i> (38%) 16/34 <i>mittel</i> (47%) 4/34 <i>gut</i> (12%) 1/34 keine Angabe

Komplex-fokale Anfälle	14 Patienten	11/14 (78,5%)	4/14 <i>ungünstig</i> (28,5%) 8/14 <i>mittel</i> (57%) 2/14 <i>gut</i> (14,5%)
Epileptische Stuten	10 Patienten	7/10 (70%)	5/10 <i>ungünstig</i> (50%) 3/10 <i>mittel</i> (30%) 2/10 <i>gut</i> (20%)
Fieberkrämpfe	12 Patienten	8/12 (66,5%) 1/12 keine Angabe	4/12 <i>ungünstig</i> (33,5%) 6/12 <i>mittel</i> (50%) 2/12 <i>gut</i> (16,5%)

Tabelle 41 Prozentuale Auswertung der Parameter Diagnose und Therapie

Parameter	Anzahl Patienten	Anfallsfreiheit	Prognose
Primär MAE-Diagnose	23 Patienten	19/23 (82,5%)	8/23 <i>ungünstig</i> (35%) 6/23 <i>mittel</i> (26%) 8/23 <i>gut</i> (35%) 1/23 keine Angaben
Keine primäre MAE-Diagnose	28 Patienten	18/28 (64,5%) 2/28 keine Angaben	9/28 <i>ungünstig</i> (32%) 16/28 <i>mittel</i> (57%) 3/28 <i>gut</i> (11%)
Therapiebeginn mit Standardmedikament	Valproat: 36 Levetiracetam: 2 Topiramal: 2 Gesamt: 40 Pat.	31/40 (77,5%)	14/40 <i>ungünstig</i> (35%) 17/40 <i>mittel</i> (42,5%) 9/40 <i>gut</i> (22,5%)
Therapiebeginn nicht mit Standardmedikament	Sultiam: 8 Oxcarbamazepin: 3 Gesamt: 11 Pat.	6/11 (54,5%)	3/11 <i>ungünstig</i> (27,5%) 4/11 <i>mittel</i> (36,5%) 3/11 <i>gut</i> (27,5%) 1/11 keine Angabe

Tabelle 42 Prozentuale Auswertung der Anzahl eingenommener Medikamente

Parameter	Anzahl Patienten	Anfallsfreiheit	Prognose
Ein Medikament	5 Patienten	5/5 (100%)	5/5 <i>gut</i> (100%)
Zwei Medikamente	7 Patienten	6/7 (85,5%)	2/7 <i>ungünstig</i> (28,5%) 3/7 <i>mittel</i> (43%) 1/7 <i>gut</i> (14,5%) 1/7 keine Angabe

Drei Medikamente	12 Patienten	11/12 (91,5%) 1/12 keine Angaben	1/12 <i>ungünstig</i> (8,3%) 7/12 <i>mittel</i> (58,3%) 4/12 <i>gut</i> (33,3%)
Vier Medikamente	7 Patienten	6/7 (85,5%)	3/7 <i>ungünstig</i> (43%) 3/7 <i>mittel</i> (43%) 1/7 <i>gut</i> (14%)
Fünf und sechs Medikamente	6 Patienten	4/6 (66,5%) 1/6 keine Angabe	3/6 <i>ungünstig</i> (50%) 3/6 <i>mittel</i> (50%)
Sieben und mehr Medikamente	15 Patienten	5/15 (33,3%)	8/15 <i>ungünstig</i> (53,5%) 6/15 <i>mittel</i> (40%) 1/15 <i>gut</i> (6,5%)

Tabelle 43 Prozentuale Auswertung der Anfallsfreiheit und Rezidive

Parameter	Anzahl Patienten	Anfallsfreiheit	Prognose
Anfallsfreiheit	37 Patienten	37/37 (100%)	11/37 <i>ungünstig</i> (29,5%) 14/37 <i>mittel</i> (38%) 12/37 <i>gut</i> (32,5%)
Keine Anfallsfreiheit	13 Patienten	0/13 (0%)	6/13 <i>ungünstig</i> (46%) 6/13 <i>mittel</i> (46%) 1/13 keine Angabe
Späte Anfallsfreiheit (>24 Monate nach Erstmanifestation)	8 Patienten	8/8 (100%)	4/8 <i>ungünstig</i> (50%) 3/8 <i>mittel</i> (37,5%) 1/8 <i>gut</i> (12,5%)
Frühe Anfallsfreiheit (>6 Monate nach Erstmanifestation)	14 Patienten	14/14 (100%)	4/14 <i>ungünstig</i> (28,5%) 3/14 <i>mittel</i> (21,5%) 7/14 <i>gut</i> (50%)
Rezidiv	12 Patienten	12/12 (100%)	5/12 <i>ungünstig</i> (41,5%) 4/12 <i>mittel</i> (33,5%) 3/12 <i>gut</i> (25%)

Tabelle 44 Prozentuale Auswertung des Verhaltens

Parameter	Anzahl Patienten	Anfallsfreiheit	Prognose
Auffälliges Verhalten vor Epilepsiebeginn	7 Patienten	5/7 (71,5%)	4/7 <i>ungünstig</i> (57%) 3/7 <i>mittel</i> (43%)
Keine Besserung /	9 Patienten	7/9 (77,8%)	3/9 <i>ungünstig</i> (33,5%)

Verschlechterung des Verhaltens bei Anfallsfreiheit			5/9 <i>mittel</i> (55,5%) 1/9 <i>gut</i> (11%)
Unauffälliges Verhalten während der aktiven Phase der Epilepsie	10 Patienten	9/10 (90%)	3/10 <i>ungünstig</i> (30%) 2/10 <i>mittel</i> (20%) 4/10 <i>gut</i> (40%) 1/10 keine Angabe
Unauffälliges Verhalten während und nach der Epilepsie	6 Patienten	6/6 (100%)	2/6 <i>ungünstig</i> (33,5%) 1/6 <i>mittel</i> (16,5%) 3/6 <i>gut</i> (50%)

Tabelle 45 Prozentuale Auswertung des Migrationshintergrundes, der Entwicklung und Therapiemaßnahmen

Parameter	Anzahl Patienten	Anfallsfreiheit	Prognose
Migrationshintergrund	5 Patienten	4/5 (80%)	2/5 <i>ungünstig</i> (40%) 2/5 <i>mittel</i> (40%) 1/5 <i>gut</i> (20%)
Primär auffällige Entwicklung	11 Patienten	8/11 (72,5%) 1/11 keine Angabe	7/11 <i>ungünstig</i> (63,5%) 4/11 <i>mittel</i> (36,5%)
Keine Besserung / Verschlechterung der Entwicklung bei Anfallsfreiheit	6 Patienten	5/6 (83,5%)	5/6 <i>ungünstig</i> (83,5%) 1/6 <i>mittel</i> (16,5%)
Unauffällige Entwicklung während und nach der Epilepsie	4 Patienten	4/4 (100%)	4/4 <i>gut</i> (100%)
Kein Therapie- oder Förderbedarf	4 Patienten	4/4 (100%)	1/4 <i>mittel</i> (25%) 3/4 <i>gut</i> (75%)
Notwendigkeit von Krankengymnastik, Logopädie, Ergotherapie	12 Patienten	9/12 (75%)	4/12 <i>ungünstig</i> (33,3%) 7/12 <i>mittel</i> (58,3%) 1/12 <i>gut</i> (8,3%)

10.9 Statistische Auswertung anhand von Anfallsfreiheit und Prognose

Tabelle 46 Univariate Analyse: Cochran-Armitage-Test mit der Zielgröße „Prognose“

Einflussgröße	Fallgröße	Prognose gut Anzahl Anteil in %	Prognose mittel Anzahl Anteil in %	Prognose ungünstig Anzahl Anteil in %	p-Wert
Auffälligkeiten in der c-MRT: ja (nein)	51	0 (12) 0 (100%)	1 (21) 4,5 (95,5%)	7 (10) 41,2 (58,8%)	0.001
Primär retardierte Entwicklung: ja (nein)	50	0 (11) 0 (100%)	4 (18) 18,2 (81,8%)	7 (10) 41,2 (58,8%)	0.009
Tonische Anfälle: ja (nein)	51	1 (11) 8,3 (91,7%)	6 (16) 27,3 (72,7%)	9 (8) 52,9 (47,1%)	0.009
Auffälligkeiten während der Schwangerschaft: ja (nein)	51	0 (12) 0 (100%)	8 (14) 36,4 (63,6%)	8 (9) 47,1 (52,9%)	0.009
Zeit Therapiebeginn bis Anfallsfreiheit: >12 (<12=) Monate	51	2 (10) 16,7 (83,3%)	11 (11) 50 (50%)	10 (7) 58,8 (41,2%)	0.031
Anfallsfreiheit: ja (nein)	49	12 (0) 100 (0%)	14 (6) 70 (30%)	11 (6) 64,7 (35,3%)	0.037
Myoklonisch-atonische Anfälle bei Erstmanifestation: ja (nein)	51	4 (8) 33,3 (66,7%)	2 (20) 9,1 (90,9%)	1 (16) 5,9 (94,1%)	0.045
Primär auffälliges Verhalten: ja (nein)	37	0 (8) 0 (100%)	3 (13) 18,8 (81,2%)	4 (9) 30,8 (69,2%)	0.084
EEG: Generalisierte hypersynchrone Aktivität nach Therapiebeginn: ja (nein)	51	9 (3) 75 (25%)	22 (0) 100 (0%)	16 (1) 94,1 (5,9%)	0.096
EEG: Fokale hypersynchrone Aktivität nach Therapiebeginn: ja (nein)	51	3 (9) 25 (75%)	17 (5) 77,3 (22,7%)	10 (7) 58,8 (41,2%)	0.122
EEG: Fotosensibilität: ja (nein)	51	3 (9) 25 (75%)	3 (19) 13,6 (86,4%)	1 (16) 5,9 (94,1%)	0.144
Auftreten von Rezidiven: ja (nein)	35	3 (9) 25 (75%)	4 (10) 28,6 (71,4%)	5 (4) 55,6 (44,4%)	0.161
Anfallsfrequenz bei Erstmanifestation: vereinzelt (täglich)	49	6 (6) 50 (50%)	7 (14) 33,3 (66,7%)	4 (12) 25 (75%)	0.176
Generalisiert-tonisch klonische Anfälle bei Erstmanifestation: ja (nein)	51	2 (10) 16,7 (83,3%)	5 (17) 22,7 (77,3%)	6 (11) 35,3 (64,7%)	0.241
EEG: Verlangsamter Grundrhythmus nach Therapiebeginn: ja (nein)	47	6 (4) 60 (40%)	10 (10) 50 (50%)	13 (4) 76,5 (23,5%)	0.279
EEG: Generalisierte hypersynchrone Aktivität zu Beginn der Epilepsie:	48	5 (7) 41,7 (58,3%)	13 (7) 65 (35%)	4 (12) 25 (75%)	0.280

ja (nein)					
Primäre MAE-Diagnose: ja (nein)	50	8 (3) 72,7 (27,3%)	6 (16) 27,3 (72,7%)	8 (9) 47,1 (52,9%)	0.309
Fokale Anfälle bei Erstmanifestation: ja (nein)	51	1 (11) 8,3 (91,7%)	3 (19) 13,6 (86,4%)	0 (17) 0 (100%)	0.332
Epileptische Staten: ja (nein)	51	2 (10) 16,7 (83,3%)	3 (19) 13,6 (86,4%)	5 (12) 29,4 (70,6%)	0.341
Angeborene Fehlbildungen: ja (nein)	51	2 (10) 16,7 (83,3%)	3 (19) 13,6 (86,4%)	5 (12) 29,4 (70,6%)	0.341
Medikamente im Kindesalter (nicht Antikonvulsiva): ja (nein)	51	2 (10) 16,7 (83,3%)	2 (20) 9,1 (90,9%)	1 (16) 5,9 (94,1%)	0.348
Zeit Erstmanifestation bis Therapiebeginn: >1 (<=1) Monate	51	6 (6) 50 (50%)	13 (9) 59,1 (40,9%)	6 (11) 35,3 (64,7%)	0.358
EEG: Verlangsamter Grundrhythmus zu Beginn der Epilepsie: ja (nein)	38	3 (8) 27,3 (72,7%)	2 (13) 13,3 (86,7%)	5 (7) 41,7 (58,3%)	0.411
Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung bei Erstmanifestation: ja (nein)	50	3 (9) 25 (75%)	5 (17) 22,7 (77,3%)	6 (10) 37,5 (62,5%)	0.426
Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades (Epilepsie/Fieberkrämpfe): negativ (positiv)	51	11 (1) 91,7 (8,3%)	18 (4) 81,8 (18,2%)	14 (3) 82,4 (17,6%)	0.531
Therapiebeginn mit Standard-Medikament: ja (nein)	50	9 (3) 75 (25%)	17 (4) 81 (19%)	14 (3) 82,4 (17,6%)	0.640
Alter bei Erstmanifestation: >36 (<=36) Monate	51	6 (6) 50 (50%)	9 (13) 40,9 (59,1%)	7 (10) 41,2 (58,8%)	0.662
Fieberkrämpfe: ja (nein)	51	2 (10) 16,7 (83,3%)	6 (16) 27,3 (72,7%)	4 (13) 23,5 (76,5%)	0.716
Zeit Erstmanifestation bis Diagnosestellung: >3,5 (<=3,5) Monate	50	4 (7) 36,4 (63,6%)	14 (8) 63,6 (36,4%)	8 (9) 47,1 (52,9%)	0.736
Komplex-fokale Anfälle: ja (nein)	51	2 (10) 16,7 (83,3%)	8 (14) 36,4 (63,6%)	4 (13) 23,5 (76,5%)	0.792
Migrationshintergrund: ja (nein)	50	1 (10) 9,1 (90,9%)	2 (20) 9,1 (90,9%)	2 (15) 11,8 (88,2%)	0.799
EEG: Fokale hypersynchrone Aktivität zu Beginn der Epilepsie: ja (nein)	47	2 (10) 16,7 (83,3%)	3 (16) 15,8 (84,2%)	3 (13) 18,8 (81,2%)	0.872
Auffälligkeiten in der Perinatalperiode: ja (nein)	51	4 (8) 33,3 (66,7%)	12 (10) 54,5 (45,5%)	6 (11) 35,3 (64,7%)	0.953
Komplikationen während der Geburt: ja (nein)	51	5 (7) 41,7 (58,3%)	8 (14) 36,4 (63,6%)	7 (10) 41,2 (58,8%)	0.988
Alter bei MAE-Diagnose: >3,5 (<=3,5) Jahre	50	5 (6) 45,5 (54,5%)	12 (10) 54,5 (45,5%)	8 (9) 47,1 (52,9%)	1

Tabelle 47 Uni- und multivariate Analyse: Ordinale Regression mit der Zielgröße „Prognose“

Einflussgröße	Univariate Analyse OR (p-Wert) Konfidenzintervall	1. Schritt multivariat OR (p-Wert) Konfidenzintervall	2. Schritt multivariat OR (p-Wert) Konfidenzintervall
Auffälligkeiten in der c-MRT	23.8 (0.005) 3.7 – 473	46.7 (0.003) 5.2 – 1136.1	56.3 (0.002) 6.4 – 1349.8
Primär retardierte Entwicklung	6.0 (0.011) 1.6 – 26.3	11.0 (0.010) 2.0 – 80.2	12.5 (0.005) 2.4 – 85.0
Tonische Anfälle	4.8 (0.010) 1.5 – 16.6	7.2 (0.027) 1.4 – 48.2	8.1 (0.008) 1.9 – 44.6
Myoklonisch-atonische Anfälle bei Erstmanifestation	0.19 (0.047) 0.03 – 0.92	0.14 (0.063) 0.01 – 1.0	
Auffälligkeiten während der Schwangerschaft	4.3 (0.014) 1.4 – 14.3	3.2 (0.117) 0.78 – 14.9	
Zeit Therapiebeginn bis Anfallsfreiheit > 12 Monate	3.2 (0.036) 1.1 – 9.6	0.85 (0.822) 0.19 – 3.7	

Tabelle 48 Univariate Analyse: Log-Rank-Test mit der Zielgröße „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“

Einflussgröße	Fallgröße	Anzahl	Median Monate⁴⁰	p-Wert
Tonische Anfälle: ja (nein)	50	16 (34)	34,5 (8,3)	0.001
Prognose: gut / mittel / ungünstig	49	12/20/17	5,5 / 19,7 / 28,0	0.004
Primäre MAE-Diagnose: ja (nein)	49	23 (26)	4,6 (22,9)	0.006
Auffälligkeiten in der c-MRT: ja (nein)	50	8 (42)	50,1 (10,5)	0.037
Alter bei MAE-Diagnose: > 3,5 (<=3,5) Jahre	49	23 (26)	20,8 (9,3)	0.082
EEG: Fokale hypersynchrone Aktivität nach Therapiebeginn: ja (nein)	50	28 (22)	22,4 (6)	0.082
Therapiebeginn mit Standard-Medikament: ja (nein)	50	39 (11)	10,7 (12)	0.150
EEG: Generalisierte hypersynchrone Aktivität nach Therapiebeginn: ja (nein)	50	46 (4)	12,3 (3,9)	0.172
Myoklonisch-atonische Anfälle bei Erstmanifestation: ja (nein)	50	7 (43)	4,5 (14,5)	0.181
Positive Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades (Epilepsie/Fieberkrämpfe): negativ (positiv)	50	43 (7)	10,7 (31,4)	0.240
Fieberkrämpfe: ja (nein)	50	11 (39)	25 (10)	0.287
EEG: Verlangsamter Grundrhythmus zu Beginn der Epilepsie: ja (nein)	37	10 (27)	28,3 (9,8)	0.291
EEG: Verlangsamter Grundrhythmus nach Therapiebeginn: ja (nein)	47	29 (18)	12,6 (15,5)	0.376
Epileptische Staten: ja (nein)	50	10 (40)	22,4 (10,3)	0.376

⁴⁰ Mediane Zeit (Monate) von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zum Erreichen der Anfallsfreiheit bzw. bis zum last follow up bei noch nicht anfallsfreien Patienten.

Auftreten von Rezidiven: ja (nein)	35	12 (23)	8 (8)	0.404
Auffälligkeiten in der Perinatalperiode: ja (nein)	50	21 (29)	12 (11)	0.494
Angeborene Fehlbildungen: ja (nein)	50	11 (39)	20,5 (10,3)	0.533
Medikamente im Kindesalter (nicht Antikonvulsiva): ja (nein)	50	5 (45)	25 (11)	0.636
Auffälligkeiten während der Schwangerschaft: ja (nein)	50	15 (35)	20,5 (10,3)	0.639
EEG: Fokale hypersynchrone Aktivität zu Beginn der Epilepsie: ja (nein)	47	9 (38)	10 (11,5)	0.647
EEG: Generalisierte hypersynchrone Aktivität zu Beginn der Epilepsie: ja (nein)	48	21 (27)	13 (10,7)	0.650
Komplikationen während der Geburt: ja (nein)	50	20 (30)	11 (12,8)	0.676
Migrationshintergrund: ja (nein)	49	5 (44)	25 (10,8)	0.699
EEG: Fotosensibilität: ja (nein)	50	7 (43)	12,6 (11)	0.753
Fokale Anfälle bei Erstmanifestation: ja (nein)	50	4 (46)	9,4 (12,3)	0.796
Anfallsfrequenz bei Erstmanifestation: vereinzelt (täglich)	48	17 (31)	9,8 (11)	0.843
Alter bei Erstmanifestation: >36 (<=36) Monate	50	21 (29)	10 (12)	0.868
Primär retardierte Entwicklung: ja (nein)	49	10 (39)	16,2 (10,7)	0.876
Komplex-fokale Anfälle: ja (nein)	50	14 (36)	11,4 (11,5)	0.880
Generalisiert-tonisch klonische Anfälle bei Erstmanifestation: ja (nein)	50	14 (36)	6,8 (12,3)	0.887
Primär auffälliges Verhalten: ja (nein)	36	7 (29)	24,4 (12)	0.981
Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung bei Erstmanifestation: ja (nein)	49	13 (36)	10 (11,8)	0.983

Tabelle 49 Multivariate Analyse: Cox-Regression mit der Zielgröße „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“

Einflussgröße	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall für Hazard Ratio	Vergleich: univariat (p-Wert)
1. Schritt				
Tonische Anfälle	0.0002	0.18	0.08 – 0.45	0.001
Primäre MAE-Diagnose	0.005	2.8	1.4 – 5.9	0.006
Auffälligkeiten in der c-MRT	0.103	0.38	0.12 – 1.2	0.037
2. Schritt				
Tonische Anfälle	0.0002	0.19	0.08 – 0.45	
Primäre MAE-Diagnose	0.0005	3.5	1.7 – 7.1	

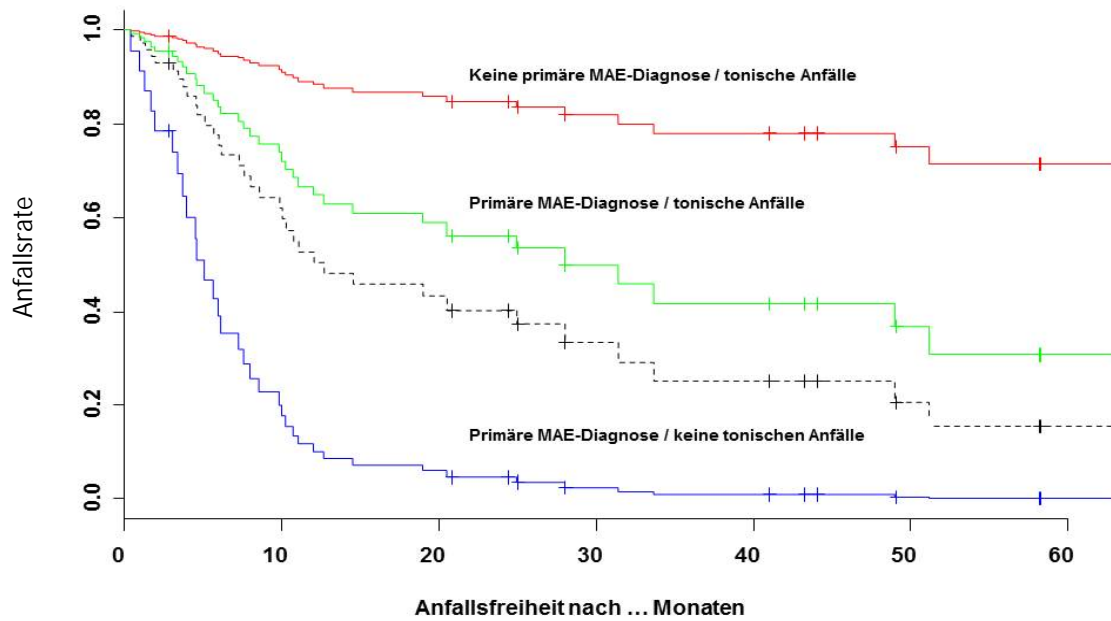


Abbildung 31 Multivariate Analyse: Cox-Regression mit der Zielgröße „Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit“

10.10 Einteilung der Patienten nach der Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zur Anfallsfreiheit⁴¹

Tabelle 50 Anfallsfreiheit in 3 Monaten nach Erstmanifestation (5 Patienten)

Pat.	Med. ⁴²	Eigenanamnese	Familienanamnese	Diagnostik	Verlauf	Anfallstypen	Entwicklung / Verhalten
18	Valproat Etho- suximid Nach Rezidiv: Leve- tiracetam (4)	<u>SS</u> : Wehen ab dem 8. SSM, medikamentöse Tokolyse <u>Geburt</u> : Frühgeburt (35. SSW), Aufzucht im Wärmebett, Ikterus <u>Erkr.</u> : Infektionen	<u>Epilepsie</u> : Verwandter 2. Grades	<u>EEG</u> : GSW	<u>1. Anfall</u> : 3 8/12 Jahre (GTCS) <u>Th.-Ende</u> : Nach 8 Jahren <u>Rezidiv</u> : 2 GTCS nach 13 Jahren: 2. Med.	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS, Absencen	<u>Primäre VS</u> <u>Epilepsieverlauf</u> : ES, starke VS, jeweils Besserung bei Anfallsfreiheit Prognose <i>ungünstig</i>
31	Valproat (1)	<u>Erkr.</u> : Neurodermitis	<u>Epilepsie</u> : Verwandte 2. Grades	<u>EEG</u> : GSW	<u>1. Anfall</u> : 2 10/12 Jahre (aton.) <u>Th.-Ende</u> : Nach 3 Jahren	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS	<u>Epilepsieverlauf</u> : Leichte Sprach-ES, (reversibel), sonst normale Entwicklung Prognose <i>gut</i>
32	Valproat	<u>Geburt</u> : Sectio bei	<u>FK</u> : Vater	<u>N.-Untersuchung</u> :	<u>1. Anfall</u> :	Myokl.- aton.,	<u>Epilepsieverlauf</u> :

⁴¹ SS: Schwangerschaft, PP: Perinatalperiode, Erkr.: Erkrankungen des Kindesalters, FK: Fieberkrämpfe, GTCS: Generalisiert tonisch-klonische Anfälle, N.-Untersuchung: Neurologische Untersuchung zu Beginn der Epilepsie, Th.-Dauer: Therapiedauer, Th.-Ende: Therapieende, GSW: Generalisierte spike-waves, PSW: Polyspike-waves, FSW: Fokale spike-waves, ES: Entwicklungsstörungen, VS: Verhaltensstörungen.

⁴² Medikament zum Erreichen der Anfallsfreiheit. Dahinter in Klammern: Anzahl der insgesamt verabreichten Medikamente im Verlauf bis zur Anfallsfreiheit.

	(1)	Beckenendlage <u>Erkr.:</u> Bronchitiden <u>Medikamente:</u> Intal	<u>Neurolog.:</u> Migräne: Verwandte 2. Grades	Muskuläre Hypotonie <u>MRT:</u> V.a. FCD <u>EEG:</u> GSW	3 Jahre (myokl.-aton.) <u>Th.-Ende:</u> Nach 4,5 Jahren	myokl.	Leichte ES, Besserung bei Therapieende Prognose <i>gut</i>
38	Valproat (1)	<u>Geburt:</u> 41.+3. SSW Einleitung + Saugglocke <u>Erkr.:</u> Phimose nach Balanitis, Zirkumzision	Keine	<u>EEG:</u> PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 3,5 Jahre (aton.) <u>Th.-Ende:</u> Nach 1,2 Jahren	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS	Keine ES oder VS Prognose <i>gut</i>
40	Valproat (1) Nach EEG: Lamo- trigin (1)	<u>Erkr.:</u> Neurodermitis / Allergie gegen Eier + Weizenmehl, Kopfumfang oberhalb der Norm <u>Medikamente:</u> Orale Antihistaminika und Cortison im 1. Lebensjahr	<u>Epilepsie:</u> Verwandte 2. Grades	<u>MRT:</u> V.a. Dandy- Walter-Variante, global erweitertes, links betontes Ventrikelsystem <u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 2 10/12 Jahre (FK) <u>Einmaliges</u> <u>Rezidiv:</u> Nach 4,5 Jahren (Med.- Reduktion) <u>Th.-Ende:</u> Nach 9 Jahren, 3 Jahre später 2. Med. (EEG)	Myokl.-aton., myokl., aton., FK	<u>Epilepsieverlauf:</u> Deutliche ES, Besserung bei Anfallsfreiheit Prognose <i>ungünstig</i>

Tabelle 51 Anfallsfreiheit in 3 bis 6 Monaten nach Erstmanifestation (8 Patienten)

Pat.	Med.	Eigenanamnese	Familien- anamnese	Diagnostik	Verlauf	Anfallstypen	Entwicklung / Verhalten
6	Valproat	<u>SS:</u> Oligohydramnion	<u>Neurolog.:</u>	<u>N.-Untersuchung:</u>	<u>1. Anfall:</u>	Myokl.-aton.,	<u>Primäre</u> ES / VS,

	(3)	<u>Geburt:</u> Frühgeburt (36. SSW), Vakuum-extraktion, vorzeitiger Blasensprung <u>Erkr.:</u> Bronchitiden + Pseudo-Krupp	Geistige Retardierung, V.a. Autismus: Verwandter 2. Grades	Retardierung, fehlende Sprache, muskuläre Hypotonie <u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	2,5 Jahre (myokl.-aton.) <u>Einmaliges Rezidiv:</u> Nach 11,5 Monaten	myokl.	jeweils Besserung bei Anfallsfreiheit Prognose <i>mittel</i>
9	Lamotrigin (2)	<u>Geburt:</u> Sekundäre Sectio bei Geburtsstillstand <u>APGAR:</u> 6/8/9 <u>Erkr.:</u> Pendelhoden	<u>Epilepsie, FK+geistige Retardierung:</u> Mutter <u>Epilepsie:</u> 3 Verwandte 2. Grades	<u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 2,5 Jahre (GTCS mit Fieber)	Myokl.-aton., myokl., GTCS, Absencen, kompl.-fok., epileptische Staten, andere Anfälle	<u>Epilepsieverlauf:</u> ES, Besserung bei Anfallsfreiheit, VS Prognose <i>mittel</i>
14	Ethosuximid (3)	<u>Geburt:</u> Sectio bei Geburtsstillstand	<u>Neurolog.:</u> Psychose: Verwandter 2. Grades	<u>N.-Untersuchung:</u> Tremor, Ataxie <u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 2 Jahre (myokl.-aton.) <u>Einmaliges Rezidiv:</u> Nach 6 Monaten (Med.-Erbrechen)	Myokl.-aton., myokl., aton.	<u>Epilepsieverlauf:</u> Wenig beeinträchtigte Entwicklung Prognose <i>gut</i>
22	Valproat Ethosuximid Levetiracetam	<u>SS:</u> Nikotinabusus, Zwillingss-SS (1 Zwilling früh abgestorben)	<u>Neurolog.:</u> Psychische Probleme + Aborte:	<u>MRT:</u> Erweiterung Cella media bds., V.a. Hippocampusklerose	<u>1. Anfall:</u> 4 Jahre (GTCS) <u>Rezidiv:</u> Nach 11 Jahren	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS, ton., Absencen,	<u>Epilepsieverlauf:</u> ES bis mentale Retardierung, VS, keine Besserung bei

	cetam (5)	<u>Geburt</u> : Einleitung	Mutter Alkohol- abusus: Eltern	ohne Bestätigung <u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	(Med.-Reduktion), dann wieder anfallsfrei	kompl.-fok.	Anfallsfreiheit Prognose <i>ungünstig</i>
28	Valproat (2)	<u>Geburt</u> : 42. SSW <u>PP</u> : Ikterus mit Fototherapie <u>Erkr.</u> : Hypotonie, Adipositas	Keine	<u>EEG</u> : GSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 2,5 Jahre (myokl.-aton.) <u>Th.-Ende</u> : Nach 5,5 Jahren	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS	Keine ES, VS während aktiver Phase der Epilepsie Prognose <i>gut</i>
29	Etho- suximid (2)	<u>PP</u> : Ikterus <u>Erkr.</u> : Kephalhämatom	Keine	<u>N.-Untersuchung</u> : Kein Zehen- und Hackengang <u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 3 3/12 Jahre (GTCS)	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS	<u>Primäre Sprach-ES</u> <u>Epilepsieverlauf</u> : ES / VS Prognose <i>ungünstig</i>
43	Valproat (1)	Keine	Keine	<u>N.-Untersuchung</u> : Unruhiges Kind <u>EEG</u> : GSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 4 9/12 Jahre (myokl.-aton.)	Myokl.-aton.	Keine ES, VS nach der Epilepsie, Prognose <i>gut</i>
52	Lamo- trigin (3)	<u>SS</u> : Oligohydramnion <u>Geburt</u> : Vorzeitige Einleitung, Vakuum- extraktion <u>PP</u> : Stationär bis Gewicht von 2500g	Keine	<u>N.-Untersuchung</u> : Motorische Unruhe, Sprachentwicklungs- verzögerung <u>EEG</u> : GSW+PSW	<u>1. Anfall</u> : 4 2/12 Jahre (GTCS)	Myokl.-aton., myokl., GTCS, epileptische Staten	<u>Primäre Sprach-ES /</u> VS, ADHS <u>Epilepsieverlauf</u> : ES, Besserung bei Anfallsfreiheit Prognose <i>mittel</i>

Tabelle 52 Anfallsfreiheit in 6 bis 9 Monaten nach Erstmanifestation (6 Patienten)

Pat.	Med.	Eigenanamnese	Familienanamnese	Diagnostik	Verlauf	Anfallstypen	Entwicklung / Verhalten
3	Lamotrigin (3)	<u>Geburt</u> : Sectio bei Beckenendlage <u>Erkr.</u> : Neurodermitis	Keine	<u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 4 3/12 Jahre (kompl.-fok.)	Myokl.-aton., GTCS, Absencen, kompl.-fok.	<u>Epilepsieverlauf</u> : Expressive Sprachstörung, VS Prognose <i>mittel</i>
4	Lamotrigin (5)	<u>Geburt</u> : Plazenta- insuffizienz	<u>FK und</u> <u>Epilepsie</u> : Verwandter 2. Grades	<u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 2,75 Jahre (GTCS)	Myokl., aton., GTCS, Absencen, kompl.-fok.	<u>Epilepsieverlauf</u> : ES, Besserung bei Anfallsfreiheit, VS Prognose <i>mittel</i>
8	Lamotrigin (4)	Keine	Keine	<u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 2 10/12 Jahre (sek. GTCS)	Myokl.-aton., myokl., GTCS, kompl.-fok.	<u>Epilepsieverlauf</u> : ES Prognose <i>mittel</i>
15	Lamotrigin (4)	<u>PP</u> : Fototherapie bei Ikterus ohne Komplikationen <u>Erkr.</u> : Persistierendes offenes Foramen ovale	Keine	<u>MRT</u> : Häufung der Virchow-Robin- Räume <u>EEG</u> : GSW, PSW	<u>1. Anfall</u> : 2,5 Jahre (aton.)	Aton., GTCS, ton., atypische Absencen	<u>Migrationshinter-</u> <u>grund, primäre</u> Sprach-ES <u>Epilepsieverlauf</u> : Mentale Retardierung / VS Prognose <i>ungünstig</i>
37	Valproat (1)	<u>Geburt</u> : Not-Sectio bei Fieber der Mutter und	Keine	<u>EEG</u> : Keine hypersynchrone	<u>1. Anfall</u> : 2 2/12 Jahre (GTCS)	Myokl.-aton., myokl., GTCS	<u>Migrationshinter-</u> <u>grund, Epilepsie-</u>

		Bradykardie des Kindes		Aktivität	<u>Einmaliges</u> <u>Rezidiv:</u> FK nach 15 Monaten		<u>verlauf:</u> Leichte VS, motorische ES (reversibel) Prognose <i>gut</i>
41	Etho- suximid (3)	Keine	<u>Epilepsie+</u> <u>geistige</u> <u>Retar-</u> <u>dierung:</u> Verwandter 2. Grades	<u>EEG:</u> GSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 3 2/12 Jahre (aton.) <u>Th.-Ende:</u> Nach 3,5 Jahren	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS, Absencen	<u>Epilepsieverlauf:</u> ES / VS (beides reversibel) Prognose <i>gut</i>

Tabelle 53 Anfallsfreiheit in 9 bis 12 Monaten nach Erstmanifestation (5 Patienten)

Pat.	Med.	Eigenanamnese	Familien- anamnese	Diagnostik	Verlauf	Anfallstypen	Entwicklung / Verhalten
5	Lamo- trigin (9)	<u>Erkr.:</u> Atopisches Ekzem	<u>Diverse</u> <u>Allergien:</u> Eltern	<u>Gen. Untersuchung:</u> <i>SCN1B</i> -Gen Variante <u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW <u>MRT:</u> Virchow- Robin-Raum	<u>1. Anfall:</u> 4 Jahre (kompl.-fok.) <u>Diagnose:</u> Schwierige Klassifikation (atypische MAE)	Myokl., aton., GTCS, kompl.- fok., epileptische Staten	<u>Epilepsieverlauf:</u> Kurzfristig ES, schnell reversibel, normale kognitive Entwicklung Prognose <i>gut</i>
19	Etho- suximid	<u>SS:</u> Tokolyse (32. SSW) <u>Geburt:</u> Einleitung bei	<u>Neurolog.:</u> Mentale	<u>MRT:</u> Leichte Erweiterung rechter	<u>1. Anfall:</u> 2 Jahre (myokl.)	Myokl.-aton., myokl., aton.,	<u>Epilepsieverlauf:</u> Schwere ES bis

	Levetiracetam (6)	Blutungen, <u>PP</u> : Ikterus, <u>Erkr.</u> : Neurodermitis, Kuhmilch-Allergie, Kopfumfang oberhalb der Norm	Retardierung: Verwandter 2.Grades	Temporallappen <u>N.-Untersuchung</u> : Plumpe Grobmotorik <u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>Rezidiv</u> : 3 Anfälle nach 12 Jahren (Absetzen der Medikamente)	GTCS, Absencen, kompl.-fok.	mentale Retardierung / VS Prognose <i>ungünstig</i>
23	Ethosuximid (9)	<u>Erkr.</u> : Diabetes mellitus Typ I	<u>Epilepsie</u> : Verwandter 2. Grades <u>Neurolog.</u> : Schizophrenie: Verwandter 2. Grades	<u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 2,75 Jahre (myokl-aton.) <u>Evtl. einmaliges</u> <u>Rezidiv</u> : Nach 6 Jahren, V.a. Tic <u>Th.-Ende</u> : Nach 4,5 Jahren	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS, klon., Absencen	<u>Epilepsieverlauf</u> : Leichte ES, Besserung nach Anfallsfreiheit und nochmalige Stabilisierung nach Therapieende Prognose <i>mittel</i>
30	Valproat (3)	Keine	<u>FK und</u> <u>Epilepsie</u> : Verwandter 2. Grades	<u>MRT</u> : Erweiterte Virchow-Robin- Räume <u>EEG</u> : GSW+PSW	<u>1. Anfall</u> : 2,5 Jahre (FK)	Myokl., aton., GTCS, Absencen, FK	<u>Epilepsieverlauf</u> : ES Prognose <i>gut</i>
47	Valproat Ethosuximid (2)	<u>Geburt</u> : Einleitung (Todgeburt in letzter SS bei Plazenta- insuffizienz), <u>Erkr.</u> : Otitiden, Milchallergie	Keine	<u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 4 Jahre (Absence) <u>Th.-Ende</u> : Nach 7 Jahren	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS, ton., klon., FK, Absencen	<u>Epilepsieverlauf</u> : ES, Besserung im Verlauf, VS nach aktiver Epilepsie Prognose <i>mittel</i>

Tabelle 54 Anfallsfreiheit in 12 bis 48 Monaten nach Erstmanifestation (9 Patienten)

Pat.	Med.	Eigenanamnese	Familienanamnese	Diagnostik	Verlauf	Anfallstypen	Entwicklung / Verhalten
1	Valproat (3)	<u>SS</u> : Streptokokkeninfektion, Antibiotikagabe <u>Geburt</u> : Vorzeitiger Blasensprung	<u>FK</u> : Schwester	<u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 7 Monate (myokl.) <u>Diagnose</u> : MAE nach BMEI	Myokl.-aton., myokl., aton.	<u>Migrationshintergrund</u> , <u>Epilepsieverlauf</u> : ES, VS, jeweils Besserung bei Anfallsfreiheit Prognose <i>mittel</i>
7	Valproat Lamotrigin (5)	<u>Erkr.</u> : Pierre-Robin-Sequenz	<u>FK</u> : Eltern, Verwandter 2. Grades (GEFS+) <u>Epilepsie</u> : Vater	<u>MRT</u> : Unspezifische Gliosen <u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 3 Jahre (aton.) <u>Rezidiv</u> : Nach 9 Monaten mehrere fiebergebundene GTCS	Myokl., aton., GTCS, Absencen, epileptische Staten, FK	<u>Primäre ES</u> <u>Epilepsieverlauf</u> : VS, ES bis mentale Retardierung, jeweils Besserung bei Anfallsfreiheit Prognose <i>ungünstig</i>
11	Valproat Lamotrigin (4)	<u>Geburt</u> : Vorzeit. Blasensprung + Nabelschnurumschlingung <u>Erkr.</u> : Syndaktylie Zehe, juvenile Fibromatose, Milchunverträglichkeit <u>APGAR</u> : 8/9/10	<u>Epilepsie</u> : Verwandter 2. Grades	<u>EEG</u> : GSW+PSW	<u>1. Anfall</u> : 4 3/12 Jahre (aton.)	Myokl., aton., GTCS, ton., Absencen, epileptische Staten, fok., sonstige Anfälle	<u>Epilepsieverlauf</u> : ES / VS, Besserung bei Anfallsfreiheit, dann befriedigende kognitive Entwicklung Prognose <i>gut</i>

13	Lamo- trigin (2)	<u>Geburt</u> : Sectio bei Beckenendlage	Keine	<u>EEG</u> : GSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 1,5 Jahre (FK) <u>Einmaliges</u> <u>Rezidiv</u> : Nach 1 Jahr	Myokl.-aton., myokl., FK, Absencen, kompl.-fok., Affektkrämpfe	<u>Epilepsieverlauf</u> : VS, leichte kognitive und motorische Störungen Prognose <i>mittel</i>
17	Valproat Lamo- trigin (7)	<u>PP</u> (+1. Lebensjahr): V.a. KISS-Syndrom <u>Erkr.</u> : Phimose, Hodenhochstand, Pseudo-Krupp	Keine	<u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 2 ¼ Jahre (aton.) <u>Einmaliges</u> <u>Rezidiv</u> : Nach 6 Monaten bei Fieber	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS, Absencen	<u>Primäre VS</u> , <u>Epilepsieverlauf</u> : VS / ES, Besserung bei Anfallsfreiheit Tic-Störung Prognose <i>mittel</i>
21	Valproat Lamo- trigin (3)	<u>SS</u> : Vorzeitige Wehen (30. SSW), <u>Geburt</u> : Sectio (Amnion- infektionssyndrom), <u>PP</u> : Resp. Anpassungs- störungen, Ikterus <u>Erkr.</u> : Pylorushyper- trophie, Mund- und Genitalsoor, Schädelasymmetrie, Spontanmotorik-Störung	<u>Epilepsie</u> : Zwei Verwandte 2. Grades	<u>EEG</u> : GSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 17 Monate (GTCS)	Myokl., aton., GTCS, ton., Absencen, kompl.-fok., epileptische Staten, hemiklonischer Anfall	<u>Primäre ES</u> <u>Epilepsieverlauf</u> : ES / VS, jeweils Besserung bei Anfallsfreiheit Prognose <i>mittel</i>
25	Lamo-	<u>SS</u> : Arterielle Hypertonie,	<u>Epilepsie</u> :	<u>MRT</u> : Kleine Gliosen	<u>1. Anfall</u> :	Myokl.-aton.,	<u>Epilepsieverlauf</u> :

	trigin (4)	medikamentöse Therapie <u>Geburt:</u> 41.+5. SSW, Gewicht: 5250g	Zwei Verwandte 2. Grades	rechts frontal <u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	3,5 Jahre (myokl.+aton.) <u>Th.-Ende:</u> Nach 6 Jahren	myokl., aton., GTCS, Absencen, andere Anfälle	ES, Besserung bei Anfallsfreiheit Prognose <i>mittel</i>
33	Valproat (3)	Keine	<u>FK und</u> <u>Epilepsie:</u> Verwandte 2. Grades	<u>N.-Untersuchung:</u> Muskuläre Hypotonie <u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 1 8/12 Jahre (FK) <u>Th.-Ende:</u> Nach 7,5 Jahren	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS, Absencen, FK	<u>Epilepsieverlauf:</u> ES / VS Asperger-Syndrom Prognose <i>mittel</i>
51	Etho- suximid (4)	<u>SS:</u> Oligohydramnion <u>Geburt:</u> Einleitung, Frühgeburt <u>Erkr.:</u> Strabismus, Schulterabszess	<u>Neurolog.:</u> Sprachent- wicklungs- störung	<u>N.-Untersuchung:</u> Muskuläre Hypo- tonie, Speichelfluss <u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 2 2/12 Jahre (atypische Absence, aton.)	Aton., atyp. Absencen	<u>Primäre ES</u> <u>Epilepsieverlauf:</u> ES bis mentale Retardierung Prognose <i>ungünstig</i>

Tabelle 55 Anfallsfreiheit in mehr als 48 Monaten nach Erstmanifestation (4 Patienten)

Pat.	Med.	Eigenanamnese	Familien- anamnese	Diagnostik	Verlauf	Anfallstypen	Entwicklung / Verhalten
12	Lamo- trigin (3)	<u>SS:</u> Frühe Blutung, Anorexie der Mutter, SS erst im 6. SSM entdeckt <u>Geburt:</u> Postnatale	<u>Epilepsie:</u> Verwandter 2. Grades	<u>MRT:</u> Unspezifische Gliose <u>EEG:</u> PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 3,5 Jahre (aton.)	Myokl., aton., GTCS, Absencen	<u>Primäre VS,</u> <u>Epilepsieverlauf:</u> ES, ADHS, mentale Retardierung, keine Besserung bei

		Dehydrierung					Anfallsfreiheit Prognose <i>ungünstig</i>
35	Zweiter Versuch mit Lamotrigin (17)	<u>SS</u> : Nikotinabusus <u>Geburt</u> : Sectio bei Geburtsstillstand und mütterlichem Fieber <u>APGAR</u> : 5/10/10	Keine	<u>MRT</u> : Hinweis auf frontalen Fokus und zerebelläre Diachisis <u>EEG</u> : GSW+PSW	<u>1. Anfall</u> : 2,5 Jahre (aton.) <u>Diagnose</u> : Nicht eindeutig klassifiziert <u>Selbständiges Absetzen</u> der Medikamente	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS, ton., Absencen, kompl.-fok., epileptische Staten, Um-dämmerungszustände	<u>Epilepsieverlauf</u> : ES bis mentale Retardierung / VS, jeweils geringe Besserung bei Anfallsfreiheit Prognose <i>ungünstig</i>
36	Levetiracetam (3)	<u>Geburt</u> : Einleitung, vorzeitiger Blasensprung <u>APGAR</u> : 7/7/7 <u>Erkr.</u> : Ösophagusatresie, Ventrikelseptumdefekt, restriktive Ventilationsstörung <u>Medikamente</u> : versch.	<u>FK</u> : Verwandter 2. Grades	<u>EEG</u> : Verlangsamter Grundrhythmus, keine hypersynchrone Aktivität	<u>1. Anfall</u> : 1,5 Jahre (GTCS) <u>MAE-Diagnose</u> : Bisher nicht sicher erfolgt <u>Rezidiv</u> : Sehr unregelmäßig	Myokl.-aton., aton., GTCS, Absencen, FK	<u>Epilepsieverlauf</u> : ES / VS Prognose <i>gut</i>
46	Valproat Levetiracetam	<u>Erkr.</u> : Spastik linker Fuß, Dermoidzyste am Hals	Keine	<u>N.-Untersuchung</u> : Sprachstörung, Ataxie <u>MRT</u> : Asymmetrie	<u>1. Anfall</u> : 1 Jahr (FK) <u>Dauerhafte Anfallsfreiheit</u> :	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS, ton., Absencen, FK	<u>Migrationshintergrund</u> <u>Primäre ES</u> <u>Epilepsieverlauf</u> :

	(8)			der Temporalhörner, verzögerte Myelinisierung <u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	10 Jahre nach Therapiebeginn, davor wiederholt Monate anfallsfrei		Mentale Retardierung Prognose <i>ungünstig</i>
--	-----	--	--	--	---	--	---

Tabelle 56 Bisher keine dauerhafte Anfallsfreiheit (13 Patienten)⁴³

Pat.	Med.	Eigenanamnese	Familienanamnese	Diagnostik	Verlauf	Anfallstypen	Entwicklung / Verhalten
2	4 Med. Th.- Dauer: fast 5 Jahre	<u>Geburt</u> : Frühgeburt (34. SSW) mit guter Adaptation	<u>FK</u> : Mutter	<u>MRT</u> : Hippocampusmalrotation, frühkindlicher Parencymschaden <u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 6 Monate (BNS-Anfall) <u>Diagnose</u> : West-Syndrom – BMEI - MAE <u>Max. anfallsfreie Zeit</u> : Monate	Myokl.-aton., aton., Absencen, kompl.-fok., BNS-Anfälle	<u>Epilepsieverlauf</u> : Sprach-ES, motorische Störungen, VS, jeweils Besserung in anfallsfreier Zeit Prognose <i>mittel</i>
10	6 Med. Th.- Dauer: fast 2	Keine	Keine	<u>EEG</u> : GSW+PSW	<u>1. Anfall</u> : 3 9/12 Jahre (myokl.) <u>Max. anfallsfreie</u>	Myokl., aton., Absencen, ton.	<u>Epilepsieverlauf</u> : Motorische Störungen / VS Prognose <i>mittel</i>

⁴³ Medianer Beobachtungszeitraum: Anfallsfreie Pat.: 4,5 Jahre (min. 3 Monate, max. 15,3 Jahre), nicht anfallsfreie Pat.: 3,6 Jahre (min. 2,8 Monate, max. 14,8 Jahre).

	Jahre				Zeit: Tage		
24	9 Med. Th.- Dauer: 16,5 Jahre	<u>SS</u> : Gestationsdiabetes, Insulintherapie, EPH- Gestose <u>Geburt</u> : Sectio bei Makrosomie	Keine	<u>N.-Untersuchung</u> : Muskuläre Hypotonie, Ataxie, fehlende Sprache, <u>MRT</u> : Cerebelläre Volumenvermin- derung + Ventrikel- asymmetrie <u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 2 8/12 Jahre (mykl.-aton.) <u>Max. anfallsfreie</u> <u>Zeit</u> : Monate	Mykl.-aton., myokl., aton., epileptische Staten	<u>Primäre ES / VS</u> <u>Epilepsieverlauf</u> : ES bis mentale Retardierung / VS, leichte Besserung im Verlauf Prognose <i>ungünstig</i>
26	7 Med. Th.- Dauer: 3,5 Jahre	<u>Geburt</u> : Sectio nach langer Wehentätigkeit <u>Erkr.</u> : Rezidivierende Otitiden + pulmonale Obstruktion <u>Medikamente.</u> : Cortison	<u>FK und</u> <u>Epilepsie</u> : Zwei Verwandte 2. Grades, (GEFS+)	<u>MRT</u> : Arachnoidal- zyste <u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 3,5 Jahre (kompl.-fok.) <u>Diagnose</u> : Noch nicht sicher MAE <u>Max. anfallsfreie</u> <u>Zeit</u> : Wochen	Mykl.-aton., myokl., GTCS, ton., FK, Absencen, kompl.-fok., gen. klon.-ton.	<u>Epilepsieverlauf</u> : ES, Besserung in anfallsfreier Zeit, VS Prognose <i>mittel</i>
27	11 Med. Th.- Dauer: 5 Jahre	Keine	Keine	<u>MRT</u> : Läsion der Vierhügelplatte <u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 3 9/12 Jahre (gen. ton.) <u>Diagnose</u> : Noch nicht sicher MAE	Mykl.-aton., myokl., aton., GTCS, ton., kompl.-fok., epileptische	<u>Epilepsieverlauf</u> : ES, Besserung in anfallsfreier Zeit, VS Prognose <i>ungünstig</i>

					<u>Max. anfallsfreie Zeit:</u> Wochen	Staten, Umdämmerungszustände, dialeptische A.	
34	2 Med. Th.- Dauer: fast 8 Monate	<u>Erkr.:</u> PFO, RSV-Bronchitits mit obstruktiver Bronchitis + respiratorischer Insuffizienz	<u>Epilepsie+</u> <u>Lernbe-</u> <u>hinderung:</u> Verwandter 2. Grades	<u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 2,5 Jahre (GTCS) <u>Max. anfallsfreie Zeit:</u> Wochen	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS, Absencen	Keine Angaben zur Entwicklung nach Epilepsiebeginn
39	15 Med. Th.- Dauer: fast 5 Jahre	<u>Geburt:</u> 41.+3. SSW, Einleitung <u>Erkr.:</u> Allergische Rhinitis	<u>FK:</u> Mutter	<u>EEG:</u> GSW+PSW	<u>1. Anfall:</u> 4 9/12 Jahre (GTCS) <u>Max. anfallsfreie Zeit:</u> 2,5 Wochen	Myokl.-aton., myokl., aton., GTCS, ton., Absencen	<u>Epilepsieverlauf:</u> ES bis mentale Retardierung / VS, Besserung an anfallsfreien Tagen Prognose <i>ungünstig</i>
42	7 Med. Th.- Dauer: 2 Jahre	<u>SS:</u> Gestationsdiabetes, Insulintherapie <u>Erkr.:</u> Asthma bronchiale, rez. Bronchitiden <u>Medikamente:</u> Budesonid, Salbutamol	Keine	<u>EEG:</u> GSW+PSW	<u>1. Anfall:</u> 3 4/12 Jahre (FK) <u>Max. anfallsfreie Zeit:</u> unbekannt, Anfälle vor allem im Schlaf	Myokl., aton., GTCS, FK	<u>Migrations-</u> <u>hintergrund</u> <u>Epilepsieverlauf:</u> Sprach-ES / VS Prognose <i>mittel</i>
44	12 Med. Th.-	<u>Erkr.:</u> Leistenhoden	<u>Epilepsie:</u> Vater	<u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 2,5 Jahre (GTCS)	Myokl.-aton., myokl., aton.,	<u>Epilepsieverlauf:</u> ES bis mentale

	Dauer: fast 9 Jahre				<u>Max. anfallsfreie Zeit:</u> Wochen, vor allem nächtliche GTCS	GTCS, ton., Absenzen	Retardierung / VS Prognose <i>ungünstig</i>
45	9 Med. Th.- Dauer: 2,3 Jahre	<u>Geburt:</u> Sekundäre Sectio bei Steißlage <u>Erkr.:</u> Neurodermitis	Keine	<u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 2 Jahre (aton.) <u>Max. anfallsfreie Zeit:</u> 2 Wochen	Myokl., aton., GTCS, ton., Absenzen, FK	<u>Epilepsieverlauf:</u> ES / VS Prognose <i>ungünstig</i>
48	14 Med. Th.- Dauer: 3,5 Jahre	<u>PP:</u> Ikterus	<u>Epilepsie:</u> Verwandte 2. Grades	<u>MRT:</u> Verwaschener Temporalpol + Kleinhirnwurm- atrophie <u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 3 3/4 Jahre (GTCS, ton.) <u>Max. anfallsfreie Zeit:</u> 1 Monat	Myokl., aton., GTCS, ton.	<u>Epilepsieverlauf:</u> Motorische ES, altersgemäße kognitive Entwicklung, VS anfallsabhängig Prognose <i>mittel</i>
49	12 Med. Th.- Dauer: 2 Jahre	<u>SS:</u> HELLP-Symptomatik im letzten Trimenon <u>Geburt:</u> Sectio (HELLP + erhöhter Blutdruck) <u>Erkr.:</u> Rezidivierende Otitiden	<u>Epilepsie:</u> Verwandte 2. Grades	<u>N.-Untersuchung:</u> Muskuläre Hypotonie, Ataxie <u>MRT:</u> Volumen- minderung links temporal <u>EEG:</u> GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall:</u> 4 3/12 Jahre (GTCS) <u>Max. anfallsfreie Zeit:</u> Wochen	Myokl.-aton., myokl., GTCS, Absenzen, epileptische Staten, ton.	<u>Primäre ES / VS</u> <u>Epilepsieverlauf:</u> ES / VS, Besserung Verhalten während anfallsfreier Zeit Prognose <i>ungünstig</i>

50	8 Med. Th.- Dauer: 3,5 Jahre	<u>SS</u> : Hyperemesis <u>Geburt</u> : Sectio bei Zustand nach Sectio bei Steißbeinbruch bei vorheriger Geburt <u>Erkr.</u> : Fallhand links	Keine	<u>MRT</u> : V.a. FCD <u>EEG</u> : GSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 1,5 Jahre (aton.) <u>Diagnose</u> : Noch nicht sicher MAE <u>Max. anfallsfreie</u> <u>Zeit</u> : Keine	Myokl., aton., ton., Absencen	<u>Epilepsieverlauf</u> : ES / VS, Besserung der Entwicklung während anfallsfreier Zeit Prognose <i>mittel</i>
----	---------------------------------------	--	-------	---	--	----------------------------------	---

Tabelle 57 Keine Informationen über die Anfallsfreiheit (2 Patienten)

Pat.	Med.	Eigenanamnese	Familien- anamnese	Diagnostik	Verlauf	Anfallstypen	Entwicklung / Verhalten
16	5 Med. (3 Med. besser- ten die Anfälle)	Keine	<u>FK und</u> <u>Epilepsie</u> : Bruder <u>Neurolog.</u> : Migräne: Mutter	<u>N.-Untersuchung</u> : Muskuläre Hypotonie, Sprachentwicklungs- verzögerung <u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 2 Jahre (Absence)	Myokl., aton., Absencen	<u>Primäre Sprachent-</u> <u>wicklungsver-</u> <u>zögerung</u> <u>Epilepsieverlauf</u> : ES / VS Prognose <i>mittel</i>
20	4 Med. ohne Besser- ung der Anfälle	<u>SS</u> : Pathologisches CTG, vorzeitige Wehen <u>Geburt</u> : Sectio 28. SSW <u>Erkr.</u> : Dyslalie, Feinmotorikstörungen	Keine	<u>EEG</u> : GSW, PSW+FSW	<u>1. Anfall</u> : 6 Jahre (myokl)	Myokl., aton., GTCS, Absencen, FK	<u>Epilepsieverlauf</u> : ES / VS Prognose <i>mittel</i>

11. DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei der Arbeitsgruppe Epilepsiegenetik der Klinik für Neuropädiatrie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein für die Bereitstellung des interessanten Themas und die Unterstützung bei meiner Doktorarbeit bedanken. Herr Prof. Dr. Stephani als Leiter der Abteilung gab mir die Möglichkeit an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen und unterstützte mich bei der Rekrutierung von Patienten und bei meiner Reise nach Süddeutschland zur Datenaufnahme. Ein sehr herzlicher Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. S. von Spiczak für ihren engagierten Einsatz. Sie stand mir jederzeit für Fragen zur Verfügung und unterstützte mich mit ihren zahlreichen Anmerkungen, Verbesserungsvorschlägen und dem ständigen Kontakt zu den beteiligten Epilepsiezentren und Kliniken für Neuropädiatrie. Die Aufklärung über den genetischen Teil der Studie musste von Frau von Spiczak als Ärztin übernommen werden. Für diese zeitaufwendige Aufgabe möchte ich mich besonders bedanken. Herr Prof. Dr. I. Helbig gab mir praktische Hilfestellungen zur Auswertung und Darstellung der umfangreichen klinischen Daten. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau PD Dr. H. Muhle und Frau Dr. J. A. Jähn, an die ich mich bei Fragen jederzeit wenden konnte. Ein großer Dank gilt auch Herrn J. Hedderich und Herrn O. Vollrath aus dem Institut für Medizinische Informatik und Statistik des UK S-H, Campus Kiel, für ihren Einsatz bei der statistischen Auswertung. Des Weiteren danke ich allen teilnehmenden Zentren und Kliniken für die angenehme Zusammenarbeit vor Ort: Norddeutsches Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche Raisdorf: Herr PD Dr. R. Boor, Frau Dr. C. Doege, Frau C. Dreiwes; UK S-H, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin: Frau Dr. J. Spiegler; Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie: Herr Dr. M. Wolff, Frau Dr. J. Gburek-Augustat; Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie: Prof. Dr. R. Korinthenberg, Frau PD Dr. J. Jacobs; Epilepsiezentrum Kork, Klinik für Kinder und Jugendliche: Herr PD Dr. T. Bast, Frau Dr. A. Wiemer-Kruel; Schön Klinik Vogtareuth, Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche: Herr PD Dr. G. Kluger, Frau Dr. C. von Stülpnagel; Helios Klinik Geesthacht, Fachklinik für Neurologie und Neurologisches Rehabilitationszentrum für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene: Frau Dr. C. Reutlinger; Imland Klinik Rendsburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin: Herr Dr. Steiner.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich jederzeit umfassend unterstützen und mir als interessierte Leser meiner Arbeit wertvolle Hinweise für ein besseres Verständnis des komplexen Themas gaben.

12. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Rebecca Kleiss
Geboren am 19.10.1982 in Eckernförde

Schulbildung

06.2006 Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung

09.2000-06.2003 Fa. Punker GmbH, Eckernförde
Berufsabschluss Industriekauffrau

Studium

10.2006-05.2013 Humanmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Hochschulabschluss Staatsexamen, Note 2
Dissertation „Klinische und genetische Aspekte der myoklonisch-atonischen Epilepsie“ von 2010 bis 2015

Praktisches Jahr

02.2012-06.2012 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Innere Medizin
06.2012-10.2012 Helios Klinikum Schleswig, Chirurgie
10.2012-01.2013 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Neurologie

Berufstätigkeit

06.2003-08.2003 Kaufmännische Sachbearbeiterin, Fa. Punker, Eckernförde
Seit 09.2013 Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie, Diakonissenanstalt zu Flensburg

PUBLIKATIONEN**„Clinical characterization of myoclonic-astatic epilepsy“**

Neuropediatrics 2012; 43 - PS19_05, DOI: 10.1055/s-0032-1307152

Kleiss R, Muhle H, Boor R, Bast T, Kluger G, Jacobs J, Wolff M, Steiner G, Reutlinger C, Spiegler J, Stephani U, Helbig I, von Spiczak S

„Tonic Seizures As a Prognostic Factor for Seizure Freedom and Development in Myoclonic Astatic Epilepsy“

Neuropediatrics 2014; 45 - p086, DOI: 10.1055/s-0034-1390658

von Spiczak S, Kleiss R, Vollrath O, Boor R, Muhle H, Jacobs-Le Van J, Bast T, Wolff M, Kluger G, Steinbeis-von Stülpnagel C, Spiegler J, Reutlinger C, Steiner G, Neubauer B, Møller R, Larsen J, Hjalgrim H, Stephani U, Hedderich J, Helbig I

„The role of *SLC2A1* mutations in Myoclonic Astatic Epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT-1 deficiency syndrome“

Epilepsia, in Revision

Larsen J, Johannesen K, Ek J, Tang S, Marini C, Blichfeldt S, Kibæk M, von Spiczak S, Weckhuysen S, Frangu M, Neubauer BA, Uldall P, Striano P, Zara F, MAE working group of the EuroEPINOMICS RES Consortium, Kleiss R, Simpson MA, Muhle H, Nikanorova M, Jepsen B, Tommerup N, Stephani U, Guerrini R, Duno M, Hjalgrim H, Pal D, Helbig I, Møller RS