

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie)

**Epilepsien mit generalisierten Anfällen im
Kindes- und Jugendalter:
Phänotypisierung und Komorbiditäten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Nusche geb. Dentler, Andrea Maria

2017

Dekan:	Professor Dr. I.B. Autenrieth
1. Berichterstatterin:	Professor Dr. I. Krägeloh-Mann
2. Berichterstatter:	Professor Dr. Y. Weber
Tag der Disputation:	20.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung.....	1
1.1. Hintergrund.....	1
1.2. Epilepsie	1
1.2.1. Definitionen	1
1.2.2. Klassifikation von Epilepsien und epileptischen Anfällen nach der ILAE-Klassifikation von 2010.....	2
1.2.3. EEG bei Epilepsien	3
1.2.4. Elektroklinische Syndrome nach der ILAE-Klassifikation von 2010 ...	6
1.2.5. Häufigkeit der Epilepsien	16
1.2.6. Medikamentöse Dauertherapie bei Epilepsien.....	16
1.2.7. Komorbiditäten bei Patienten mit Epilepsien.....	16
1.3. Ionenkanalerkrankungen und genetische Epilepsien.....	17
1.4. Fragestellung	22
2. Patienten und Methoden	23
2.1. Auswahl der Patienten.....	23
2.2. Datenerhebung	24
2.2.1. Ablauf der Datenerhebung	24
2.2.2. Datenerhebungsbogen.....	25
2.2.3. EEG-Analyse	29
2.2.4. Einteilung in Gruppen.....	30
2.3. Datenauswertung.....	30
3. Ergebnisse	31
3.1. Das Kollektiv	31
3.2. Epilepsiesyndrome und Komorbiditäten.....	31
3.2.1. Frühkindliche Absence-Epilepsie	31

3.2.2. Absence-Epilepsie des Schulalters	36
3.2.3. Juvenile Absence-Epilepsie	40
3.2.4. Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen	42
3.2.5. Frühkindliche Grand mal Epilepsie.....	44
3.2.6. Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	47
3.2.7. Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen.....	50
3.2.8. Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit.....	53
3.2.9. Juvenile myoklonische Epilepsie.....	54
3.2.10. Epilepsien unklarer Zuordnung	56
3.3. Vergleiche zwischen den verschiedenen Epilepsieformen	62
3.3.1. Erste medikamentöse Therapie	62
3.3.2. Schulbesuch als Indikator für die geistige Entwicklung	63
3.3.3. Spezielle Förderung	64
3.3.4. Komorbiditäten	65
3.3.5. Vergleich zwischen der frühkindlichen Absence-Epilepsie und der Absence-Epilepsie des Schulalters	67
4. Diskussion	69
4.1. Das Spektrum der Epilepsie-Syndrome	69
4.1.1. Syndrome die nicht in der ILAE-Klassifikation berücksichtigt werden	70
4.2. Komorbiditäten.....	75
4.2.1. Migräne	75
4.2.2. Herzrhythmusstörungen	76
4.2.3. Muskelschwäche	76
4.2.4. Paroxysmale Bewegungsstörungen	77
4.2.5. Paroxysmale Lähmungen	77
5. Zusammenfassung	79
6. Anhang	81
6.1. Datenerhebungsbogen	81
6.2. Grenzsteine der Entwicklung	83

6.3. Beispiel EEGs.....	84
7. Literaturverzeichnis	87
Erklärung zum Eigenanteil.....	93
Danksagung	94
Lebenslauf.....	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: a) Spike; b) Polyspike; c) Spike-Wave; d) Polyspike-Wave	3
Abbildung 2: Auszug aus Bernard [Bernard und Shevell 2008] „Abbildung 1: <i>Kanalopathien: Klassifikation anhand defekter Kanäle/Liganden</i> “	18
Abbildung 3: Erster Abschnitt des Datenerhebungsbogens	25
Abbildung 4: Zweiter Abschnitt des Datenerhebungsbogens	25
Abbildung 5: Dritter Abschnitt des Datenerhebungsbogens	26
Abbildung 6: Vierter Abschnitt des Datenerhebungsbogens	27
Abbildung 7: Fünfter Abschnitt des Datenerhebungsbogens	28
Abbildung 8: Sechster Abschnitt des Datenerhebungsbogens	29
Abbildung 9: EEG-Datenerhebungsbogen	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Elektroklinische Syndrome nach der ILAE-Klassifikation von 2010, nach Manifestationsalter geordnet*, Auszug aus Berg [Berg, et al. 2010]	7
Tabelle 2: Übersicht über verschiedene Ionenkanalerkrankungen, Auszug aus Lehmann-Horn [Lehmann-Horn, et al. 2000] Tabelle „Übersicht über <i>die bekannten Ionenkanalerkrankungen der Skelettmuskulatur, des Nervensystems und der Herzmuskulatur</i> “ leicht modifiziert und gekürzt	19
Tabelle 3: Auszug aus Weber [Weber und Lerche 2008] „ <i>Table I. Susceptibility loci and affected genes described for various idiopathic epilepsy syndromes</i> “ (frei übersetzt aus dem Englischen)	20
Tabelle 4: Überblick über Alter, Geschlecht, Erkrankungsalter und Fieberkrämpfe des Kollektivs	32
Tabelle 5: Die Anfallstypen im Patientenkollektiv im Überblick	32
Tabelle 6: EEG-Merkmale bei Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie	33
Tabelle 7: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie	33

Tabelle 8: Komorbiditäten bei frühkindlicher Absence-Epilepsie	34
Tabelle 9: EEG-Merkmale bei Patienten mit Absence-Epilepsie des Schulalters	36
Tabelle 10: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit Absence- Epilepsie des Schulalters	37
Tabelle 11: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit Absence- Epilepsie des Schulalters	38
Tabelle 12: EEG-Merkmale bei Patienten mit juveniler Absence-Epilepsie.....	40
Tabelle 13: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit juveniler Absence-Epilepsie	41
Tabelle 14: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit juveniler Absence-Epilepsie	42
Tabelle 15: EEG-Merkmale bei Patienten mit dem Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen.....	43
Tabelle 16: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit dem Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen	43
Tabelle 17: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit dem Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen	44
Tabelle 18: EEG-Merkmale bei Patienten mit frühkindlicher Grand mal Epilepsie	45
Tabelle 19: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit frühkindlicher Grand mal Epilepsie.....	46
Tabelle 20: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit frühkindlicher Grand mal Epilepsie.....	47
Tabelle 21: EEG-Merkmale bei Patienten mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.....	49
Tabelle 22: Erste medikamentöse Therapie bei der Epilepsie mit ausschließlich tonisch-klonischen Anfällen.	49
Tabelle 23: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien, die an einer Epilepsie mit ausschließlich tonisch-klonischen Anfällen leiden.....	50
Tabelle 24: EEG-Merkmale bei der Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen	51

Tabelle 25: Erste medikamentöse Therapie bei der Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen	51
Tabelle 26: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit einer Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen	52
Tabelle 27: EEG-Merkmale bei Patienten mit einer myoklonischen Epilepsie der frühen Kindheit	53
Tabelle 28: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit einer myoklonischen Epilepsie der frühen Kindheit	53
Tabelle 29: EEG-Merkmale bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie	55
Tabelle 30: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie	55
Tabelle 31: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit juveniler myoklonischer Epilepsie	56
Tabelle 32: Anfallstypen bei Kindern mit Epilepsien unklarer Zuordnung	57
Tabelle 33: Komorbiditäten bei Patienten mit Epilepsien unklarer Zuordnung .	57
Tabelle 34: Komorbiditäten in den Familien der Patienten mit Epilepsien unklarer Zuordnung	58
Tabelle 35: Erste medikamentöse Therapie und klinisches Ansprechen	63
Tabelle 36: Anteil der Schüler, die eine Förderschule oder Schule für Geistigbehinderte besuchten	64
Tabelle 37: Anzahl der Patienten die Ergotherapie, Logopädie, Frühförderung, Physiotherapie oder Psychomotorik erhielten	65
Tabelle 38: Migräne bei Studienpatienten und deren Angehörigen	66
Tabelle 39: Vergleich der EEG-Merkmale von Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie und Absence-Epilepsie des Schulalters	68
Tabelle 40: Vergleich des besuchten Schultyps bei Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie und Kindern mit Absence-Epilepsie des Schulalters	68

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroenzephalographie
ETP	Epilepsietypische Potentiale
GEFS+	Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus
GLUT1-Defekt	Glukosetransporter1-Defekt
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ILAE	International League Against Epilepsy
LQT1	Long QT Syndrom 1
LQT2	Long QT Syndrom 2
LQT3	Long QT Syndrom 3
mg/kg KG/d	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag
MRT	Magnetresonanztomographie
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen haben ursächlich einen vorwiegend genetischen Hintergrund. In den letzten Jahren sind verschiedene Epilepsie-Gene beschrieben worden, die zu Funktionsstörungen in Ionenkanälen führen können. Entsprechend kann eine solche Genmutation nicht nur bestimmte Anfallstypen oder EEG-Muster verursachen, sondern auch andere paroxysmale oder neurologische Symptome, wenn diese auf einer Störung der Funktion von Ionenkanälen beruhen. Die möglichst genaue Phänotypisierung der epileptischen Symptome und - soweit möglich - Zuordnung zu einem definierten klinischen Syndrom sowie das Erkennen etwaiger spezifischer Komorbiditäten ist für das Verständnis der Genotyp-Phänotyp-Korrelation daher von großer Bedeutung.

1.2. Epilepsie

1.2.1. Definitionen

Die Internationale Liga gegen Epilepsie und das Internationale Büro für Epilepsie definieren 2005 einen epileptischen Anfall als „[...] *das vorübergehende Auftreten von krankhaften Befunden und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn*“ [Fisher, et al. 2005].

Eine Epilepsie wird definiert als „[...] *eine Störung des Gehirns, die durch eine dauerhafte Neigung zur Entwicklung epileptischer Anfälle sowie durch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen dieses Zustands gekennzeichnet ist. Die Definition einer Epilepsie setzt das Auftreten mindestens eines epileptischen Anfalls voraus*“ [Fisher, et al. 2005].

1.2.2. Klassifikation von Epilepsien und epileptischen Anfällen nach der ILAE-Klassifikation von 2010

Epilepsien sind ein Überbegriff für eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie werden laut Berg [Berg, et al. 2010] in ‚genetische‘, ‚strukturell/metabolische‘ und ‚unbekannte‘ Epilepsien unterteilt.

Bei den genetischen Epilepsien wird davon ausgegangen, dass die epileptischen Anfälle *„[...] das direkte Ergebnis eines [...] bekannten oder vermuteten genetischen Defekts sind, bei dem die epileptischen Anfälle das führende Symptom der Erkrankung sind“* [Berg, et al. 2010].

Die strukturell/metabolischen Epilepsien werden durch Erkrankungen oder Zustände verursacht, die ein deutlich erhöhtes Epilepsie-Risiko mit sich bringen. Hierzu zählen beispielsweise Hirnläsionen nach Infarkten, Hirntumore und Infektionen, aber auch genetische Erkrankungen wie die Tuberöse Sklerose [Berg, et al. 2010].

Bei der Gruppe der Epilepsien unbekannter Ursache, ist die *„[...] Art der zugrunde liegenden Ursachen bislang nicht geklärt“* [Berg, et al. 2010], somit ist nicht bekannt, ob es sich um genetische oder strukturell/metabolische Epilepsien handelt.

Des Weiteren werden fokale und generalisierte epileptische Anfälle unterschieden.

Fokale epileptische Anfälle gehen *„von auf eine Großhirnhemisphäre beschränkten neuronalen Netzwerken“* [Berg, et al. 2010] aus. Der Entstehungsort der epileptischen Krampfpotentiale ist von Patient zu Patient unterschiedlich, jedoch beim jeweiligen Patienten bei jedem Anfall identisch [Berg, et al. 2010].

Generalisierte epileptische Anfälle gehen *„von einem bestimmten Punkt eines beide Großhirnhemisphären beteiligenden neuronalen Netzwerks“* [Berg, et al. 2010] aus und breiten sich schnell aus. Der Entstehungsort der epileptischen Krampfpotentiale variiert - im Gegensatz zu den fokalen Epilepsien - bei den Anfällen eines Patienten [Berg, et al. 2010].

1.2.3. EEG bei Epilepsien

Mit Hilfe des EEGs können unter anderem generalisierte und fokale Epilepsien, Verlangsamungsherde und Veränderungen der Grundaktivität des ZNS charakterisiert werden.

Vier wichtige EEG-Merkmale werden im Folgenden dargestellt:

- Epilepsietypische Potentiale (ETP):

Sowohl während eines epileptischen Krampfanfalls als auch interiktal kann man mit Hilfe einer EEG-Ableitung fokale oder generalisierte epilepsietypische Potentiale (ETP) ableiten. In Abbildung 1 sind die verschiedenen Formen der ETP abgebildet. Spikes sind steil ansteigende und abfallende Wellen, deren maximale Dauer 80 ms beträgt. Bei Polyspikes treten mindestens zwei Spikes direkt hintereinander auf. Kommt es zu einem Spike und unmittelbar im Anschluss zu einer langsamen Welle, wird dies als Spike-Wave bezeichnet. Analog hierzu gehen, bei einem Polyspike-Wave, einer langsamen Welle Polyspikes voraus (vgl. [Weinmann 1986] S. 29). Sharp-Waves und Sharp-Slow-Waves stellen weitere Formen der ETP dar.

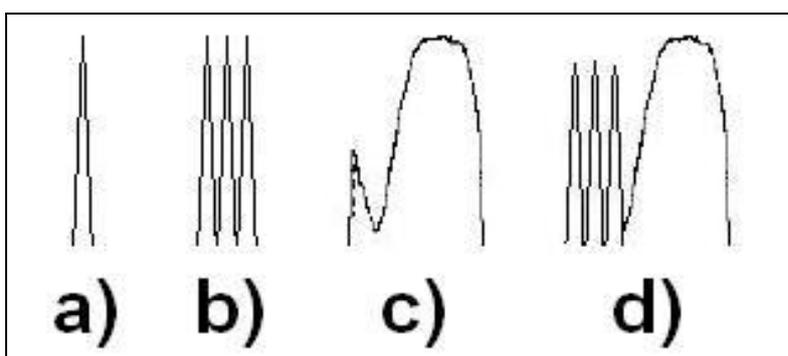


Abbildung 1: a) Spike; b) Polyspike; c) Spike-Wave; d) Polyspike-Wave

Zur Veranschaulichung sind im Anhang drei EEGs dargestellt: ein EEG mit Thetarhythmisierung, ein EEG während einer typischen Absence und ein EEG während eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls.

Laut King [King, et al. 1998] sind bei 68 % der Patienten mit einer generalisierten Epilepsie ETP im ersten interiktalen EEG zu finden.

Erkennt man in der EEG-Ableitung jedoch keine Veränderungen, können ETP und gegebenenfalls eine Verlangsamung der Hirnaktivität mit Hilfe von Provokationsfaktoren wie Hyperventilation, intermittierender Fotostimulation und Schlafentzug getriggert werden. Während bei Absence-Epilepsien die Hyperventilation der wichtigste Triggerfaktor ist, sind bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und Myoklonien die Fotostimulation und der Schlafentzug diagnostisch bedeutsam (vgl. [Siemes 2009] S. 241). Gelegentlich zeigen sich ETP bei idiopathisch generalisierten Epilepsien jedoch erst im Verlauf der Erkrankung [Doose, et al. 1998].

Zu beachten ist, dass laut Mizrahi [Mizrahi 1984] bei circa 3 % der Kinder, die nicht an einer Epilepsie leiden, ETP im EEG zu beobachten sind. Metrakos [Metrakos und Metrakos 1961] beschreibt, dass bei gesunden Verwandten von Patienten mit primär generalisierten Epilepsien ebenfalls gehäuft ETP und Theta-Rhythmisierungen im EEG zu erkennen sind.

- Theta-Aktivität/Theta-Rhythmen:

Theta-Wellen haben eine Frequenz von 4 bis 7 Hertz und gehören zu den langsamen Wellen. Sie treten bei zwei bis fünf Jahre alten Kindern regelmäßig im Wachzustand auf. Bei Erwachsenen sind sie im Wachzustand sehr selten.

Bei Patienten mit genetischen Epilepsien und ihren Verwandten treten Theta-Rhythmen häufiger auf, als bei gleichaltrigen gesunden Personen [Metrakos und Metrakos 1961]. Treten bei einem Epilepsiepatienten auch im Erwachsenenalter gehäuft Theta-Rhythmen auf, ist die Prognose der Epilepsie schlechter und die Anfälle sind häufiger therapieresistent (vgl. [Doose 2002] S. 24-30).

Im Anhang ist ein EEG mit Theta-Rhythmen dargestellt.

- Grundaktivität:

Die Grundaktivität bezeichnet das dominante Wellenmuster in bestimmten Regionen des Gehirns während des Beobachtungszeitraums ([Wellach 2015] S. 113-115).

Die Grundaktivität der Hirnströme ist abhängig von Alter und Wachheitsgrad. Im Säuglingsalter treten im Wachzustand bei geöffneten Augen vorwiegend Delta-Wellen (1-3 Hz) und Theta-Wellen (4-7 Hz) auf. Im Laufe der Entwicklung des Gehirns nimmt die Frequenz der Wellen zu. Im Alter von 15 Jahren herrscht bei geschlossenen Augen im entspannten Wachzustand der Alphanrhythmus (8-12 Hz), bei geöffneten Augen der Betarhythmus (13-30 Hz) vor. Eine Verlangsamung der Hirnströme kann fokal oder generalisiert auftreten und wird unter anderem durch metabolische Ursachen, Müdigkeit, Medikamente, ZNS-Tumore, Enzephalitis oder Enzephalopathien verursacht. Auch postiktal ist häufig eine Verlangsamung der Grundaktivität zu beobachten (vgl. [Siemes 2009] S. 58/S. 62).

- Grundrhythmus:

Der Grundrhythmus bezeichnet den Rhythmus, der über parieto-occipitalen Hirnregionen bei normaler physiologischer Aktivität dominiert und durch Blockierungsmanöver (z.B. Augenöffnen) unterbrochen werden kann. Der Grundrhythmus ist intraindividuell beim Erwachsenen sehr stabil ([Wellach 2015] S. 113-115).

Typisch für die Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien sind Spike-Waves im EEG, die bilateral-synchron, symmetrisch und generalisiert imponieren [Gibbs, et al. 1935]. Auch Polyspikes, Polyspike-Waves und intermittierende occipitale rhythmische Verlangsamungen sind häufig zu finden [Seneviratne, et al. 2012]. Gelegentlich werden auch atypische Merkmale wie Asymmetrie, irreguläre Spikes-Waves und fokale Betonung beobachtet [Markand 2003], wodurch die Diagnosestellung erschwert werden kann. Die Grundaktivität ist in der Regel altersentsprechend.

Bei verschiedenen Epilepsieformen treten unterschiedliche zum Teil charakteristische EEG-Veränderungen auf. Diese EEG-Veränderungen werden zusammen mit anderen Merkmalen zur Zuordnung der Epilepsieformen zu definierten elektroklinischen Syndromen verwendet. Sie sind im folgenden Abschnitt beschrieben.

1.2.4. Elektroklinische Syndrome nach der ILAE-Klassifikation von 2010

Elektroklinische Syndrome werden durch die Kombination aus klinischen Symptomen und EEG-Parametern beschrieben. Wichtige Symptome sind das Alter beim ersten Auftreten der Anfälle, die Anfallsform, spezifische EEG-Merkmale wie bestimmte Spike-Wave-Formen und Provokationsbefunde sowie eventuell eine Bildgebung des Gehirns. Des Weiteren sind Angaben zur Entwicklung des Kindes und deren Familiengeschichte hilfreich. In Tabelle 1 sind die elektroklinischen Syndrome nach der ILAE-Klassifikation von 2010 aufgeführt.

In der vorliegenden Arbeit soll zunächst untersucht werden, welche Epilepsien aus der Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien sich mit Hilfe der ILAE-Klassifikation von 2010 hinreichend klassifizieren, das heißt einem Syndrom zuordnen lassen und ob es weitere relevante Untergruppen gibt, die bislang nicht in der ILAE-Klassifikation berücksichtigt werden. In der ILAE-Klassifikation von 2010 werden folgende idiopathisch generalisierte Epilepsien berücksichtigt:

- Kindliche Absence-Epilepsie (KAE)
- Juvenile Absence-Epilepsie (JAE)
- Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
- Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen
- Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit (MEI)
- Juvenile myoklonische Epilepsie (JME)

Tabelle 1: Elektroklinische Syndrome nach der ILAE-Klassifikation von 2010, nach Manifestationsalter geordnet*, Auszug aus Berg [Berg, et al. 2010]

<p>„Neugeborenenzeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benigne familiäre neonatale Epilepsie (BFNE) - Frühe myoklonische Enzephalopathie (FME) - Ohtahara-Syndrom (OS) <p>Kleinkindalter</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsie der frühen Kindheit mit migratorischen fokalen Anfällen - West-Syndrom (WS) - Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit (MEI) - Benigne frühkindliche Epilepsie (BFE) - Benigne familiäre frühkindliche Epilepsie (BFFE) - Dravet-Syndrom (DS) - Myoklonische Enzephalopathie bei nicht-progredienten Störungen <p>Kindheit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebergebundene Anfälle plus (FA+; „Fieberkrämpfe“ plus; können in der frühen Kindheit bzw. im Kleinkindalter beginnen) - Panayiotopoulos-Syndrom - Epilepsie mit myoklonisch-atonischen (früher: -astatisch) Anfällen - Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BEZTS; Rolando-Epilepsie) - Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE) - Spät beginnende kindliche Okzipitallappenepilepsie (Gastaut-Typ) - Epilepsie mit myoklonischen Absencen - Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) - Epileptische Enzephalopathie mit kontinuierlichen Spike-und-Wave Entladungen im Schlaf (CSWS)** - Landau-Kleffner-Syndrom (LKS) - Kindliche Absence-Epilepsie (KAE) <p>Adoleszenz – Erwachsenenalter</p> <ul style="list-style-type: none"> - Juvenile Absence-Epilepsie (JAE) - Juvenile myoklonische Epilepsie (JME) - Epilepsie mit nur generalisierten tonisch-klonischen Anfällen - Progressive Myoklonusepilepsien (PME) - Autosomal-dominante fokale Epilepsie mit akustischen Merkmalen (ADFEAM) - Andere familiäre Temporallappenepilepsien <p>Weniger spezifische Altersbeziehung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Herden (Kindheit bis Erwachsenenalter) - Reflexepilepsien <p>* Diese Einordnung erfolgt ohne Bezug zur Ätiologie ** Diese Epilepsieform wird manchmal auch als Epilepsie mit Status Epileptici im Schlaf (ESES) bezeichnet“ [Berg, et al. 2010]</p>
--

Es werden in der vorliegenden Arbeit zusätzlich die frühkindliche Absence-Epilepsien, das Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen (Jeavons-Syndrom) und die frühkindliche Grand mal Epilepsie als jeweils eigene Entität untersucht. Diese Syndrome sind in der Literatur beschrieben, sie sind bislang jedoch nicht in der ILAE-Klassifikation vertreten.

Die aufgeführten Epilepsiesyndrome stellen genetische Epilepsien mit generalisierten Anfällen dar, die sich in der Regel in der Kindheit oder Adoleszenz manifestieren und familiär gehäuft auftreten können. In den folgenden Abschnitten werden sie beschrieben.

Kindliche Absence-Epilepsie (KAE):

Während die ILAE-Klassifikation die frühkindliche Absence-Epilepsie und die Absence-Epilepsie des Schulalters zur kindlichen Absence-Epilepsie zusammenfasst, werden diese beiden Gruppen in dieser Dissertation getrennt untersucht. Diese Unterteilung wird unter Epilepsie-Experten weltweit diskutiert. Doose beispielsweise hält eine Unterteilung in eine frühkindliche Absence-Epilepsie und eine Absence-Epilepsie des Schulalters für wichtig, da die Erkrankungen sich in Verlauf und Prognose voneinander unterscheiden (vgl. [Neubauer und Hahn 2012] S. 89).

Frühkindliche Absence-Epilepsie:

Die frühkindliche Absence-Epilepsie manifestiert sich meist im Alter von ein bis fünf Jahren. Neben Absencen¹ treten bei circa der Hälfte der Patienten generalisierte tonisch-klonische oder myoklonisch-atone Anfälle auf. In diesen Fällen gelingt die Abgrenzung zur Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen und zu der generalisierten Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+) nicht immer eindeutig.

Die frühkindliche Absence-Epilepsie hat einen schlechteren Verlauf als die Absence-Epilepsie des Schulalters. Das Ansprechen auf Antikonvulsiva ist

¹ Für Erläuterungen zu den verschiedenen Formen der epileptischen Anfälle siehe beispielsweise Siemes H (2009) Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber.

schlechter, die Rezidivrate höher und eine Entwicklungsretardierung häufiger als bei der Absence-Epilepsie des Schulalters.

Ein GLUT1-Defekt als Ursache für die Krampfanfälle sollte aufgrund der großen klinischen Relevanz immer ausgeschlossen werden.

Im EEG sind bei allen typischen Absencen während eines Anfalls und zum Teil im Intervall bilateral-synchrone Spike-Waves, teils als Paroxysmus über beiden Hemisphären, mit frontaler Betonung der ETP zu erkennen. In der Regel treten Einzelspike-Waves auf, Doppelspike-Waves sind gelegentlich, Polyspike-Waves selten zu beobachten. Treten bei Absence-Epilepsien gehäuft irreguläre Spike-Waves oder Polyspike-Waves auf, ist das Risiko für das Auftreten eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls erhöht. Die Frequenz der Spike-Waves ist bei der frühkindlichen Absence-Epilepsie mit initial 2,5 Spike-Waves pro Sekunde niedriger als bei der Absence-Epilepsie des Kindesalters oder der juvenilen Absence-Epilepsie. Im Verlauf eines Paroxysmus wird die Frequenz oft niedriger. Im Schlaf treten gelegentlich Spike-Wave-Muster auf, die teilweise eine wechselnde Seitenbetonung aufweisen und dann als ‚Pseudo-Foci‘ bezeichnet werden. Sie treten vor allem im Non-REM-Schlaf auf.

Die Grundaktivität der Hirnströme ist bei Absence-Epilepsien meist altersgerecht, bei einer Verlangsamung ist die Prognose ungünstiger. Bei der frühkindlichen Absence-Epilepsie sind gelegentlich Theta-Rhythmen als Zeichen der Verlangsamung vorhanden, die sich unter medikamentöser Therapie meist zurückbilden. Generell gilt bei Absence-Epilepsien, dass eine arrhythmische Grundaktivität, ohne erkennbare dominante Frequenz, eine erhöhte Anfallsbereitschaft anzeigt.

Die Hyperventilation ist der am besten geeignete Provokationsfaktor bei Absence-Epilepsien. Auch Schlafentzug und bei fotosensiblen Patienten die Fotostimulation können gelegentlich Anfälle auslösen.

Das EEG kann bei allen Absence-Epilepsien im Intervall, das heißt zwischen den Absencen, gänzlich unauffällig sein.

(Vgl. [Siemes 2009] S. 250 und [Doose 2002] S. 151-170)

Absence-Epilepsie des Schulalters:

Die Absence-Epilepsie des Schulalters ist die häufigste Anfallsform der Gruppe der idiopathischen Epilepsien. Sie beginnt meist zwischen dem vierten und zehnten Lebensjahr. Es treten pro Tag bis zu 100 - zum Teil sogar über 100 - meist typische Absencen von bis zu 30 Sekunden Dauer auf. Hyperventilation und starke Emotionen, seltener Fotostimulation provozieren das Auftreten von Absencen. Im Verlauf können tonisch-klonische Anfälle vorkommen. Nach Wirrell [Wirrell, et al. 1996] geht in circa 15 % der Fälle die kindliche Absence-Epilepsie in die juvenile myoklonische Epilepsie über.

Der EEG-Befund weist Unterschiede zu den Befunden bei frühkindlichen Absence-Epilepsien auf: Die Spikes-Waves sind regelmäßiger und deren Frequenz mit 3 Spike-Waves pro Sekunde etwas schneller als bei der frühkindlichen Absence-Epilepsie. Zudem ist die Grundaktivität deutlich seltener als bei der frühkindlichen Absence-Epilepsie verlangsamt. Gelegentlich treten, durch Augenöffnen blockierbare, occipitale Deltarhythmen auf, sie sprechen für eine günstige Prognose (vgl. [Siemes 2009] S. 246-250 und [Doose 2002] S. 151-170).

Juvenile Absence-Epilepsie (JAE):

Die Patienten erkranken meist zwischen dem elften und dreizehnten Lebensjahr. Es treten typische Absencen auf, deren Häufigkeit über den Tag verteilt geringer, die Anfallsdauer jedoch länger ist als bei der kindlichen Absence-Epilepsie. 80 % haben zusätzlich tonisch-klonisch generalisierte Anfälle, 15 % leiden an myoklonischen Anfällen. Die Anfälle lassen sich durch Schlafentzug und Alkoholkonsum provozieren und treten gehäuft in der Aufwachphase auf.

Das EEG entspricht weitgehend dem EEG der anderen Absence-Epilepsien. Jedoch ist die Frequenz der ETP mit circa 4 Spike-Waves pro Sekunde schneller, sie nimmt während eines Paroxysmus ab. Die Spike-Waves sind unregelmäßiger und Polyspikes sind häufiger als bei der Absence-Epilepsie des Schulalters. Die Patienten sind häufig fotosensibel. Ist die Grundaktivität

verlangsamt, ist das Risiko, einen Grand mal Anfall zu erleiden, erhöht (vgl. [Siemes 2009] S. 253 und [Doose 2002] S. 151-170).

Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen (Jeavons-Syndrom):

Das Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen wird in der ILAE-Klassifikation von 2010 nicht berücksichtigt. Es zählt zu den myoklonischen Epilepsien. Nach Gburek-Augustat [Gburek-Augustat, et al. 2010] ist die korrekte Syndromzuordnung unter anderem aufgrund des therapeutischen Vorgehens und der Prognose wichtig.

Meist erkranken die Patienten mit sechs bis acht Jahren am Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen. Es kommt zu Augenlidmyoklonien mit oder ohne Absencen. Die Absencen sind meist kurz und die Bewusstseinsbeschränkung ist gering. Es treten gelegentlich zusätzlich generalisierte tonisch-klonische oder myoklonisch Anfälle auf. Die Patienten leiden unter einer starken Fotosensibilität [Neubauer, et al. 2005]. Die Symptome sind häufig therapierefraktär und bestehen oft das ganze Leben lang. Im EEG sind lidschlussinduzierte Spike-Waves oder Polyspike-Waves mit einer Frequenz von drei bis fünf Hertz zu beobachten (vgl. [Siemes 2009] S. 250-251).

Frühkindliche Grand mal Epilepsie:

Auch die frühkindliche Grand mal Epilepsie wird in der ILAE-Klassifikation von 2010 nicht aufgeführt.

In ihrer initialen Präsentation weist die frühkindliche Grand mal Epilepsie Gemeinsamkeiten mit der schweren myoklonischen Epilepsie (Dravet-Syndrom) auf (vgl. [Neubauer und Hahn 2012] S. 74 und [Guerrini und Aicardi 2003]), einige Autoren wie zum Beispiel Diener [Diener und Mayer 1996] fassen mehrere Krankheitsbilder mit frühkindlichen Grand mal Anfällen unter dem Namen ‚idiopathisch generalisierte Epilepsie mit frühkindlichem Grand mal‘ zusammen, eine ihrer Untergruppen entspricht der Gruppe der frühkindlichen Grand mal Epilepsie.

Bei der frühkindlichen Grand mal Epilepsie kommt es zu febrilen und afebrilen generalisierten Anfällen im Kleinkindalter. Die Anfälle sind selten - meist unter

zehn Grand mal Anfälle insgesamt - und die Prognose ist günstig, da die Anfälle unter Therapie oder mit Ende des Kleinkindalters meist sistieren. Nach dem Absetzen der medikamentösen Therapie bleiben 80 % der Kinder mit frühkindlicher Grand mal Epilepsie anfallsfrei. Die Kinder haben kaum oder keine Intelligenzdefizite, gelegentlich treten leichte Koordinationsstörungen und Hypotonie im Säuglingsalter auf, sonst in der Regel keine neurologischen Auffälligkeiten ([Diener und Mayer 1996] S. 233).

Dagegen treten beim Dravet-Syndrom bereits im ersten Lebensjahr viele zum Teil prolongierte febrile und afebrile Anfälle auf, über 100 Grand mal Anfälle sind keine Seltenheit. Der Verlauf ist ungünstig. Nur selten werden diese Kinder anfallsfrei, häufig werden sie im Verlauf geistig retardiert (vgl. [Neubauer und Hahn 2012] und [Diener und Mayer 1996] S. 232-234). Bei einem Teil der Patienten treten im Verlauf Absencen, myoklonische oder myoklonisch-atone Anfälle hinzu. Diese Patienten werden letztlich einem anderen Syndrom zugeteilt.

Das EEG der Patienten ist initial meist unauffällig, im Verlauf treten Theta-Rhythmisierungen und unregelmäßige Spike-Waves auf, Polyspike-Waves werden nicht beobachtet. Eine einseitige Verlangsamung der Grundaktivität ist möglich. Die Patienten sind gelegentlich fotosensibel (vgl. [Siemes 2009] S. 257, [Diener und Mayer 1996] S. 233 und [Doose 2002] S. 128-130). Es tritt keine pathologische Aktivität im Schlaf auf.

(Vgl. [Siemes 2009] S. 257, [Diener und Mayer 1996] S. 232-234, [Doose 2002] S. 128-130, [Neubauer und Hahn 2012] S. 74 und [Guerrini und Aicardi 2003])

Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen:

Im Alter zwischen sechs und 24 Jahren manifestiert sich die Erkrankung mit tonisch-klonischen Anfällen. Die Anfälle treten vor allem in den ersten beiden Stunden nach dem Aufstehen, selten abends auf. Teilweise werden die Anfälle durch einzelne Myoklonien oder kurze Absencen eingeleitet. Triggerfaktoren sind Schlafmangel, übermäßiger Alkoholgenuss, Stress, Flackerlicht und Menstruation. Nach Absetzen der medikamentösen Therapie kommt es in bis

zu 90 % der Fälle zu erneuten Anfällen, so dass häufig eine lebenslange medikamentöse Therapie notwendig ist.

Im EEG zeigen sich generalisierte, irreguläre, bilateral-synchrone Spike-Waves sowie Polyspikes und Polyspike-Waves. Typisch für die Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ist die Kombination aus generalisiertem Alparhythmus und generalisierten Spike-Waves. Eine pathologische Lidschlussreaktion ist gelegentlich zu beobachten. Es kommt hierbei nach Lidschluss beispielsweise zu Spike-Waves mit eingestreuten langsamen Wellen, zu Spike-Waves mit überlagertem Alparhythmus oder zu Polyspikes. Eine Frontalisierung der Spike-Waves gilt als ungünstiges Zeichen, das Auftreten von parieto-occipitalen Deltarhythmen ist prognostisch günstig. Die Patienten sind meist fotosensibel. Ist der Grundrhythmus verlangsamt, ist die Gefahr eines Rezidivs auch nach längerer Anfallsfreiheit erhöht (vgl. [Siemes 2009] S. 256/257 und [Doose 2002] S. 181-189).

Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen:

Die Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen macht circa zwei Prozent aller Epilepsien aus. Die Anfälle beginnen meist zwischen dem ersten und dem fünften Lebensjahr. Es treten axiale myoklonische, myoklonisch-atone oder atone Anfälle auf. 75 % der Patienten entwickeln im Verlauf generalisierte tonisch-klonische Anfälle, 50 % entwickeln Absencen. Die Prognose ist sehr variabel und reicht von sehr gutem bis zu schlechtem kognitiven Outcome. Ätiologisch sollte ein GLUT1-Defekt ausgeschlossen werden [Mullen, et al. 2011]. Beginnt die Erkrankung mit großen generalisierten Anfällen, ist das EEG initial oft unauffällig, im Verlauf zeigen sich Theta-Rhythmisierungen. Ab dem Auftreten von kleinen Anfällen kommt es zu unregelmäßigen, generalisierten 2-3/s Spike-Waves, die häufig von langsamen Wellen unterbrochen werden. Es treten Polyspikes auf, die mit Myoklonien korrelieren. Nach den myoklonischen Anfällen kann es zu einer passageren Unterbrechung der Muskelaktivität kommen, weshalb die Patienten stürzen. Auch bei tonischen Anfällen kommt es zu Polyspikes mit einer Frequenz von 15-20 Hertz. Leidet der Patient unter typischen Absencen, sind regelmäßige Spike-Wave-Paroxysmen mit niedriger

Frequenz im EEG ableitbar; der Übergang zu den frühkindlichen Absence-Epilepsien ist hierbei fließend. Bei schweren Verläufen sind rhythmische Verlangsamung (5-7 Hz), sehr irreguläre Spike-Waves und das Fehlen des occipitalen Alphas rhythmus zu beobachten. Die ETP werden im Schlaf nicht aktiviert, es treten aber vor allem beim Übergang von REM- zu Nicht-REM-Schlaf gehäuft gruppierte irreguläre Spike-Waves auf. Laut Neubauer [Neubauer, et al. 2005] sind 30-40 % der Patienten fotosensibel.

Treten tonische Anfälle in der Nacht auf, ist die Prognose ungünstig. Das Risiko, in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall zu erleiden, ist bei Persistenz von Theta-Rhythmen deutlich erhöht. Das Vorherrschen eines Alphas rhythmus ist prognostisch günstig (vgl. [Siemes 2009] S. 243-245 und [Doose 2002] S. 138-149).

Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit (MEI):

Die Krankheit manifestiert sich im Alter von vier Monaten bis drei Jahren. Es kommt zu Myoklonien des Kopfes, der oberen Extremität und des Rumpfes, zum Teil gefolgt von einer kurzen Phase der Atonie. Die Anfälle treten mehrmals täglich auf und dauern ein bis drei Sekunden, das Bewusstsein bleibt in der Regel erhalten. Gelegentlich leiden diese Patienten unter Fieberkrämpfen, selten auch unter afebrilen Grand mal Anfällen. Triggerfaktoren sind plötzliche, unerwartete Reize in Form von Geräuschen oder Berührungen sowie Lichtreize. Bei Müdigkeit und im Schlaf treten die Anfälle gehäuft auf. Die Prognose ist meist gut, eine kognitive Retardierung ist jedoch möglich.

Im EEG herrscht eine normale Grundaktivität. Irreguläre generalisierte Spike-Waves treten meist nur während eines Anfalls auf. Ein Teil der Patienten ist fotosensibel. Im Gegensatz zur frühkindlichen Grand mal Epilepsie und dem Dravet-Syndrom ist bei der myoklonischen Epilepsie der frühen Kindheit keine kortikale Übererregbarkeit erkennbar (vgl. [Siemes 2009] S. 241/242 und [Neubauer und Hahn 2012] S. 81/82).

Juvenile myoklonische Epilepsie (JME):

Die juvenile myoklonische Epilepsie beginnt meist im Alter von zwölf bis 18 Jahren. Es kommt zu symmetrischen, myoklonischen Anfällen ohne Bewusstseinsverlust, besonders betroffen sind die Schultern, die Arme und der Kopf, seltener die Beine. Die Patienten machen schleudernde Bewegungen, zum Teil kommt es aufgrund von Beugemyoklonien zum Verlust des Gleichgewichts und die Patienten stürzen. In den Morgenstunden treten die Anfälle gehäuft auf. Nachts werden keine Anfälle beobachtet. Nach Panayiotopoulos [Panayiotopoulos, et al. 1994] sind Schlafentzug, Müdigkeit, Flackerlicht, Menstruation, starke Konzentration und Stress Triggerfaktoren. Bei etwa 80 bis 95 % der Patienten kommt es zusätzlich zu tonisch-klonischen Anfällen, bei bis zu 30 % zu Absencen [Panayiotopoulos, et al. 1994]. Die Prognose ist günstig, allerdings ist meist eine lebenslange medikamentöse Therapie nötig. Die kognitive Entwicklung ist nicht gestört.

Das EEG zeigt während des Anfalls, aber auch interiktal, generalisierte irreguläre Polyspike-Waves und Polyspikes, wobei die Häufigkeit des Auftretens, die Dauer und die Morphologie der ETP unterschiedlich sind. Bei klinisch erkennbaren Anfällen sind die Polyspike-Wave-Paroxysmen meist zwei bis fünf Sekunden lang. Selten treten kurze regelmäßige Spike-Wave- oder Polyspike-Wave-Paroxysmen auf, die sich mehrmals hintereinander wiederholen; es kann zu Bewusstseinsstörungen kommen. Eine Abgrenzung zur juvenilen Absence-Epilepsie ist dann oft schwierig. Eine pathologische Lidschlussreaktion ist, wie bei der Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, häufig zu beobachten. Parieto-occipitale Deltarhythmen treten jedoch nicht auf. Meist findet sich ein generalisiertes Alpha-EEG. Prognostisch ungünstig ist eine persistierende Verlangsamung des Grundrhythmus. Die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit der Fotosensibilität schwanken zwischen circa 30 % bei Neubauer (2005) [Neubauer, et al. 2005] und 90 % bei Appleton [Appleton, et al. 2000]. (Vgl. [Doose 2002] S. 173-180 und [Siemes 2009] S. 253 und S. 256)

1.2.5. Häufigkeit der Epilepsien

Nach Hauser [Hauser 1994] erleiden circa 5 % der Bevölkerung bis zu ihrem 20. Lebensjahr mindestens einen epileptischen Anfall.

An einer Epilepsie erkranken circa 0,5 % der Kinder in Industriestaaten [Camfield, et al. 1996].

20 % der Epilepsien mit Beginn im Kindes- und Jugendalter sind primär generalisierte Epilepsien. Am häufigsten sind hierbei die Absence-Epilepsie des Kindesalters und die frühkindliche Absence-Epilepsie (zusammen 60 %), die juvenile Absence-Epilepsie (12 %) und die juvenile myoklonische Epilepsie (10 %) [Berg, et al. 1999].

1.2.6. Medikamentöse Dauertherapie bei Epilepsien

Abhängig von Epilepsiesyndrom, Anfallstypen, Alter, Geschlecht und Komorbiditäten des Patienten werden verschiedene Antikonvulsiva zur medikamentösen Dauertherapie der Patienten eingesetzt [Yadegari und Bahrami 2013].

Neben Valproinsäure gehören Ethosuximid, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramamat zu den häufig verwendeten Antikonvulsiva bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien [Curatolo, et al. 2009].

Bei therapierefraktären Epilepsien kann eine Kombinationstherapie mit mehreren Antikonvulsiva oder eine Vagusnervstimulation erwogen werden [Yadegari und Bahrami 2013].

Neben der medikamentösen Dauertherapie sind ein geregelter Schlaf-Wach-Rhythmus sowie das Meiden anfallsauslösender Umstände wie zum Beispiel Schlafentzug oder übermäßiger Alkoholkonsum wichtig.

1.2.7. Komorbiditäten bei Patienten mit Epilepsien

Einige Erkrankungen werden bei Patienten, die an einer Epilepsie leiden, überdurchschnittlich häufig beobachtet. Während bei strukturellen und metabolischen Epilepsien die häufigste Komorbidität die geistige

Entwicklungsstörung ist, wird bei idiopathisch generalisierten Epilepsien davon ausgegangen, dass es zu keiner langfristigen geistigen Beeinträchtigung kommt [Sturniolo und Galletti 1994] [Farwell, et al. 1985] [Pellock 2004].

Häufige Komorbiditäten bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien sind Migräne [Kelley, et al. 2012], ADHS [Idiazabal-Alecha und Kosno 2012] [Stollhoff, et al. 2004], Schulleistungsschwäche bei normaler Intelligenz [Seidenberg, et al. 1986] [Sturniolo und Galletti 1994], Teilleistungsstörungen [Mayer 1999], Verhaltensstörung und im Verlauf Depressionen und Angststörungen [Gaitatzis, et al. 2004] [Doron, et al. 2013]. Es wird vermutet, dass die Komorbiditäten zu einem Teil eine psychoreaktive Ursache haben und zum anderen Teil aber auch durch Ionenkanaldefekte verursacht werden.

1.3. Ionenkanalerkrankungen und genetische Epilepsien

Ionenkanalerkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die vor allem die Muskulatur und das Nervensystem betreffen. Abbildung 2 ist ein Schaubild von Bernard [Bernard und Shevell 2008]. Es stellt verschiedene Ionenkanäle dar, deren Veränderungen bestimmte dort aufgeführte Krankheiten verursachen. Häufig ist eine Epilepsie assoziiert. In Tabelle 2 sind weitere Ionenkanalerkrankungen aufgeführt.

1995 wurde von Steinlein [Steinlein, et al. 1995] die nächtliche Frontallappenepilepsie als erste monogen bedingte Epilepsie, die durch einen Ionenkanaldefekt verursacht wird, identifiziert. In den folgenden Jahren wurden für weitere Epilepsiesyndrome Mutationen in Genen entdeckt, die für Ionenkanäle und den GABA-Rezeptor kodieren.

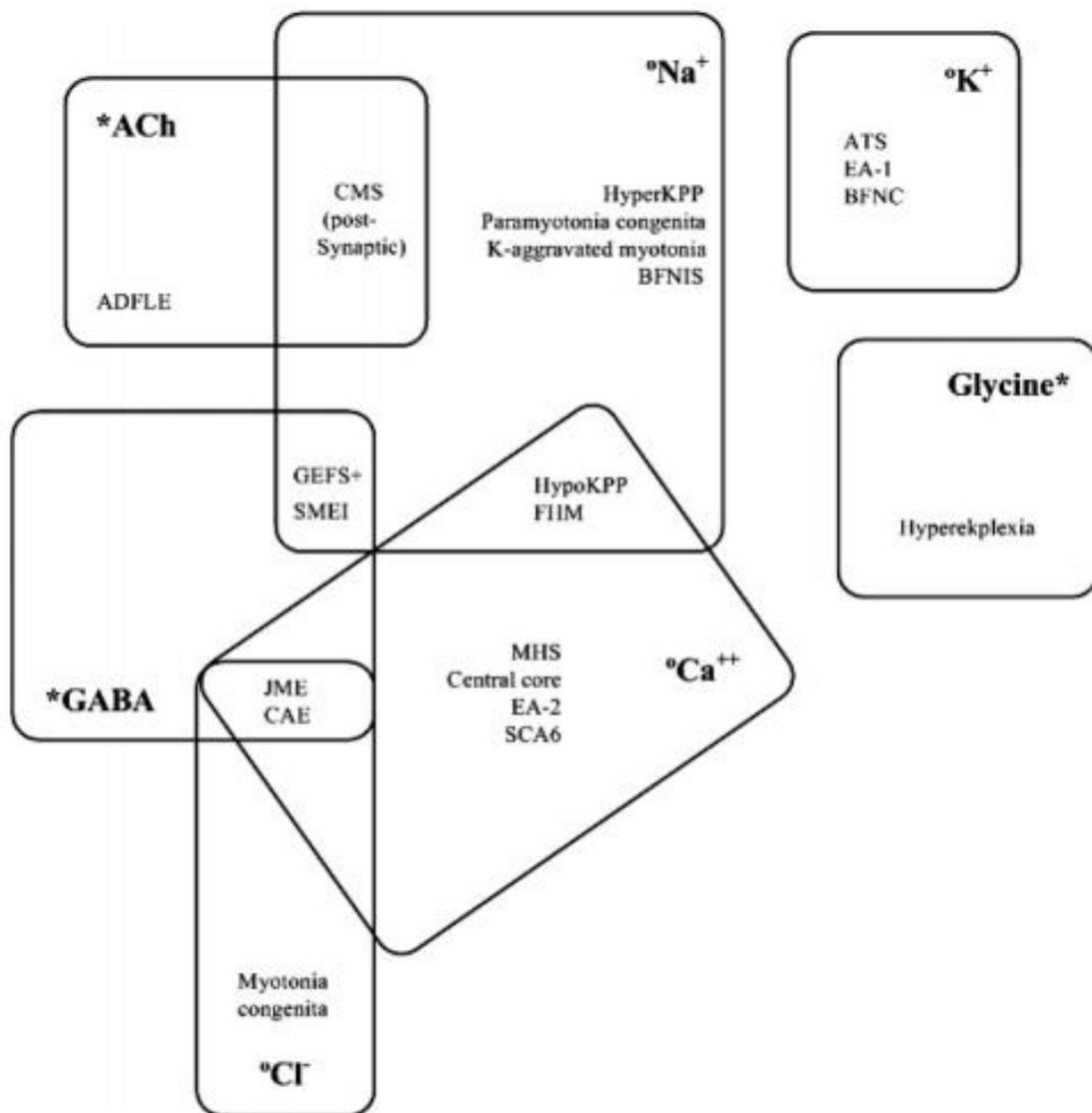


Abbildung 2: Auszug aus Bernard [Bernard und Shevell 2008] „Abbildung 1: Kanalopathien: Klassifikation anhand defekter Kanäle/Liganden“.

Legende:

ADFLE = autosomal-dominante nächtliche Frontallappen Epilepsie; ATS = Andersen-Tawil-Syndrom (Long-QT-Syndrom Typ 7); BFNC = Benigne familiäre neonatale Krampfanfälle; BFNIS = Benigne familiäre neonatal-infantile Krampfanfälle; CAE= Absence-Epilepsie des Kindesalters; CMS = Kongenitale myasthene Syndrome; EA-1 = Episodische Ataxie Type 1; EA-2 = Episodische Ataxie Type 2; FHM = Familiäre hemiplegische Migräne; GEFS = Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus; HyperKPP = Hyperkaliämische periodische Paralyse; HypoKPP = Hypokaliämische periodische Paralyse; JME = Juvenile myoklonische Epilepsie; MHS = Maligne Hyperthermie; SMEI =Dravet-Syndrom
 Ach = Acetylcholin; GABA = Aminobuttersäure; K⁺ = Kalium; Na⁺ = Natrium; Cl⁻ = Chloride; Ca²⁺ = Calcium. °Spannungsgesteuert; *Ligandengesteuert

Tabelle 2: Übersicht über verschiedene Ionenkanalerkrankungen, Auszug aus Lehmann-Horn [Lehmann-Horn, et al. 2000] Tabelle „Übersicht über die bekannten Ionenkanalerkrankungen der Skelettmuskulatur, des Nervensystems und der Herzmuskulatur“ leicht modifiziert und gekürzt.

Erkrankung	Gen	Symptomatik
Myotonia congenita Becker und Thomsen	CLCN1	Generalisierte Myotonie, Warm-up-Phänomen, Muskelhypertrophie, transiente Schwäche (Becker)
Paramyotonia congenita	SCN4A	Paradoxe Myotonie, in Kälte Muskelsteifigkeit gefolgt von Schwäche/Lähmungen
Kaliumsensitive Myotonie	SCN4A	Generalisierte Myotonie variabler Ausprägung, Aggravation nach Kaliumgabe, keine Schwäche
Hyperkaliämische periodische Paralyse	SCN4A	Episodisch auftretende, meist generalisierte Lähmungen, in der Attacke erhöhtes Serumkalium, Trigger durch Ruhe nach körperlicher Anstrengung oder Kaliumgabe
Hypokaliämisch periodische Paralyse	CACNA1S	Episodisch auftretende, meist generalisierte Lähmungen, in der Attacke erniedrigtes Serumkalium, Trigger durch glukosereiche Nahrung oder auch nach körperlicher Anstrengung
Maligne Hyperthermie	RYR1 CACNA1S	Durch Inhalationsnarkotika oder depolarisierende Muskelrelaxantien getriggerte Tachykardie, generalisierte Tonuserhöhung, Temperaturerhöhung und metabolische Azidose
Central Core Myopathie	RYR1	Kongenitale Strukturmyopathie mit charakteristischen „central cores“, Hypotonie, Schwäche, knöchernen Deformitäten und Anlage zu Malignen Hyperthermie
Kongenitale myasthene Syndrome	CHRNA1, CHRNA1, CHRNE	Kongenitale, generalisierte oder lokale Muskelschwäche
Episodische Ataxie Typ 1	KCNA1	Kinesiogen induzierte Episoden mit Ataxie von Minutendauer, interiktale Myokymien
Episodische Ataxie Typ 2	CACNA1A	Stressinduzierte Episoden mit Ataxie und Vertigo von Stundendauer, interiktal Nystagmus und manchmal Ataxie mit Kleinhirndegeneration
Familiäre hemiplegische Migräne	CACNA1A	Migräne mit hemisymptomatischer bis zu hemiplegischer Aura, selten Ataxie und Kleinhirndegeneration

Spinozerebelläre Ataxie Typ 6	CACNA1A	Langsam progrediente, rein zerebelläre Ataxie mit Nystagmus, Vertigo, Gangstörung und Kleinhirndegeneration
Kongenitale stationäre Nachtblindheit	CACNAF	Nachtblindheit, Myopie, Strabismus
Familiäre Hyperekplexie/Startle-Erkrankung	GLRA1	Kongenitale Flexorhypertonie im Wachzustand im ersten Lebensjahr, verstärkter Schreckreflex, Hypokinesie, nächtliche Myklonien
Long-QT-Syndrom	KCNQ1, KCNE1, HERG, SCN5A	(Romano-Ward-Syndrom); Verlängerung des QT-Intervalls und manchmal Torsade de Pointes im EKG, Episoden von ventrikulären Arrhythmien bis zum Kammerflimmern mit Synkopen und eventuell plötzlichem Herztod; bei rezessivem Erbgang von LQT1 und LQT5: zusätzlich Innenohrtaubheit
Brugada-Syndrom	SCN5A	Ventrikuläre Arrhythmien/Kammerflimmern mit Synkopen und plötzlichem Herztod

Für die Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien gelang es bisher nur für wenige Syndrome, einen Genlokus zu finden. Es wird vermutet, dass die meisten Epilepsiesyndrome nicht mendelnd (= monogen) sondern polygen vererbt werden [Gardiner 2005]. Pathogenetisch spielen bei diesen genetischen Ursachen Defekte in Ionenkanälen vermutlich die größte Rolle [Lerche, et al. 2005; Weber und Lerche 2008]. In Tabelle 3 sind einige Beispiele aufgeführt.

Tabelle 3: Auszug aus Weber [Weber und Lerche 2008] „*Table 1. Susceptibility loci and affected genes described for various idiopathic epilepsy syndromes*“ (frei übersetzt aus dem Englischen)

Bezeichnung	Chromosom	Gen	Betroffene Struktur
Benign familial neonatal seizures	20q13.3 8q24	KCNQ2 KCNQ3	K ⁺ Kanal
Benign familial neonatal/infantile seizures	2q23–24.2	SCN2A	Na ⁺ Kanal
Benign familial infantile seizures	19q 16p12–q12	– –	– –
BFIS with familial hemiplegic migraine	1q21–23	ATP1A2	Na ⁺ /K ⁺ ATPase
Infantile convulsions and choreoathetosis syndrome	16p12–q12	–	–

Rolandic epilepsy, PED, writers'cramp	16q12–p11.2	–	–
Benign epilepsy with centro-temporal spikes	15q24	–	–
Generalized epilepsy with febrile seizures plus	19q13.1	<i>SCN1B</i>	Na ⁺ Kanal
	2q24	<i>SCN1A</i>	Na ⁺ Kanal
	5q31.1–33.1	<i>GABRG2</i>	GABAA Rezeptor
	2p24	–	–
Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet)	1p36.3	<i>GABRD</i>	GABAA Rezeptor
	2q24	<i>SCN1A</i>	Na ⁺ Kanal
Intractable childhood epilepsy with generalized tonic–clonic seizures	2q24	<i>SCN1A</i>	Na ⁺ Kanal
Febrile seizures	8q13–21	–	–
	19p13.3	–	–
	2q24	–	–
	5q14	<i>MASS1</i>	VLGR1
	6q22–24	–	–
	18p11.2	–	–
Idiopathic generalized epilepsy (IGE)	8q24	–	–
	14q23	–	–
	9q32–33	–	–
	10q25–26	–	–
	3q26	<i>CLCN2</i>	Cl ⁻ Kanal
Childhood absence epilepsy (CAE)	8q24	–	–
	5q31.1–33.1	<i>GABRG2</i>	GABAA Rezeptor
	3q26	<i>CLCN2</i>	Cl ⁻ Kanal
	5q34–35	<i>GABRA1</i>	GABAA Rezeptor
Juvenile myoclonic epilepsy (JME)	6p12–11	<i>EFHC1</i>	Ca ²⁺ Tauscher
	15q14	–	–
	6p21	–	–
	5q34–35	<i>GABRA1</i>	GABAA Rezeptor
	2q22–23	<i>CACNB4</i>	Ca ²⁺ Kanal
Benign adult familial myoclonic epilepsy	8q24	–	–
	2p11.1–q12.2	–	–
Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy	20q13	<i>CHRNA4</i>	Acetylcholin Rezeptor
	15q24		
	1q21	<i>CHRN2</i>	
	8p21	<i>CHRNA2</i>	
Lateral temporal lobe epilepsy (ADLTE)	10q23–26	<i>LGI1</i>	Funktion unklar
Familial partial epilepsy with variable foci	22q11–12	–	–
Generalized epilepsy/paroxysmal dyskinesia	10q22.3	<i>KCNMA1</i>	K ⁺ Kanal

1.4. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist

- a) zu untersuchen, wie gut sich das Spektrum der idiopathisch generalisierten Epilepsien phänotypisch charakterisieren lässt und
- b) aufzuzeigen, ob bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien sowie deren Familien in nennenswertem Umfang spezifische Komorbiditäten vorkommen, die pathogenetisch – wie die Epilepsien selbst – durch Funktionsstörungen von Ionenkanälen erklärt werden könnten.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Welcher Anteil an Epilepsien aus der Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien lässt sich mit Hilfe der ILAE-Klassifikation von 2010 hinreichend klassifizieren? Gibt es weitere Untergruppen, die syndromatologisch bestimmbar sind und somit eine exakte Phänotypisierung erleichtern?
2. Sind bestimmte Komorbiditäten der Patienten und deren Familien als weitere mögliche Symptome einer zugrundeliegenden Funktionsstörung (z.B. Ionenkanalstörung) gehäuft anzutreffen?

Die Arbeit war Teil eines Projekts, das in Zusammenarbeit mit Prof. Y. Weber und Prof. H. Lerche (Neurologische Universitätsklinik und Hertie-Institut, Tübingen) durchgeführt wurde. Im Rahmen von ‚EuroEPINOMICS: Komplexe Genetik idiopathischer Epilepsien (CoGIE)‘ wurde systematisch Material zur genetischen Untersuchung von Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien gewonnen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Auswahl der Patienten

Die Zusammenstellung des Patientenkollektivs erfolgte anhand der Befundkodierungen nach ICD-10-GM. Patienten mit der Befundkodierung ‚G40.3: Generalisierte idiopathische Epilepsie‘ und epileptische Syndrome, die in den Jahren 2009 und 2010 in der Neuropädiatrischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen gesehen wurden, wurden berücksichtigt. Zusätzlich wurden die Arztbriefe der Neuropädiatrischen Ambulanz, des Sozialpädiatrischen Zentrums, der neurologischen und der allgemeinpädiatrischen Stationen, die in den Jahren 2009 und 2010 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen verfasst wurden, nach den Schlagwörtern „Grand-Mal-Epilepsie“, „Grand-Mal-Anfälle“, „Aufwach-Grand-Mal“, „GEFS“, „generalisierte Epilepsie“, „Pyknolepsie“, „Absence Epilepsie“, „myoklonisch astatisch“, „juvenile myoklonische“, „idiopathisch generalisierte“, „benigne myoklonische“, „Janz-Syndrom“, „Jeavons-Syndrom“ durchsucht. Im Anschluss wurde anhand der Akten überprüft, ob diese Patienten die Einschlusskriterien der Studie erfüllen und ob Ausschlusskriterien vorlagen.

Einschlusskriterien:

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die in den Jahren 2009 und 2010 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen in Behandlung waren, zu diesem Zeitpunkt das 19. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten und bei denen die Diagnose einer idiopathischen generalisierten Epilepsie gestellt wurde.

Zudem musste am Ende der Datenerhebung ein von den Patienten vollständig beantworteter Datenerhebungsbogen vorliegen.

Ausschlusskriterien:

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die im Jahre 2009 das 19. Lebensjahr bereits vollendet hatten. Patienten mit fokalen Epilepsien, Epilepsien anderer Ursache sowie epileptischen Enzephalopathien wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und hatte keine Konsequenzen für die folgende Therapie. Die Patienten erhielten keine Vergütung oder Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an der Studie.

2.2. Datenerhebung

2.2.1. Ablauf der Datenerhebung

Zunächst wurden aus den Patientenakten die Stammdaten, Informationen über den Verlauf und die Anfallssemiologie, die durchgeführten diagnostischen Maßnahmen, die Therapie und die Entwicklung der Patienten erfasst. Anschließend wurde in einem Patientengespräch der Datenerhebungsbogen (vgl. 2.2.2. Datenerhebungsbogen) vervollständigt und die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie eingeholt.

53 Patienten wurden im Laufe des Jahres 2011 während ihrer Vorstellung in der EEG-Ambulanz der Tübinger Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin rekrutiert, weitere 113 Patienten wurden im Jahr 2011 postalisch angeschrieben und anschließend telefonisch aufgeklärt und befragt.

Des Weiteren wurden die im Universitätsklinikum Tübingen durchgeführten EEGs der Patienten anhand eines weiteren Datenerhebungsbogens (vgl. 2.2.3. EEG-Analyse) ausgewertet.

2.2.2. Datenerhebungsbogen

In Abbildung 3 ist der erste Abschnitt des Datenerhebungsbogens abgebildet.

Name:	Vorname:	
Geschlecht:	Geburtsdatum:	
Straße:		Telefonnummer:
Postleitzahl:	Wohnort:	
Ethnischer Hintergrund:		

Abbildung 3: Erster Abschnitt des Datenerhebungsbogens

Es wurden patientenbezogene Daten wie Name, Anschrift, Telefonnummer, Geschlecht, Geburtsdatum und ethnische Herkunft erfasst.

Der zweite Abschnitt bezieht sich auf die Epilepsie und ist in Abbildung 4 dargestellt.

<u>Epilepsie-Diagnose:</u>		
<u>Fieberkrämpfe:</u>		
<i>Wenn ja:</i>	Erstereignis:	Ende: Häufigkeit:
Semiologie:		
<u>Afebrile Anfälle:</u>		
<u>Anfallstyp 1:</u>		
Erstereignis:	Letztes Ereignis:	Initiale Häufigkeit:
Anfallsdauer:	Auslöser/Triggerfaktoren:	
Sind die Anfälle einer bestimmten Tageszeit zuzuordnen?		
Semiologie:		
<u>Anfallstyp 2:</u>		
Erstereignis:	Letztes Ereignis:	Initiale Häufigkeit:
Anfallsdauer:	Auslöser/Triggerfaktoren:	
Sind die Anfälle einer bestimmten Tageszeit zuzuordnen?		
Semiologie:		

Abbildung 4: Zweiter Abschnitt des Datenerhebungsbogens

Zunächst wurde nach Fieberkrämpfen gefragt. Durch das Erfragen von Beginn, Ende, Dauer, Häufigkeit, Häufung zu einer bestimmten Tageszeit, möglichen Triggerfaktoren und Semiologie der afebrilen Krampfanfälle wurde die Erkrankung näher beschrieben. Zusammen mit der Erfassung aller Anfallstypen und der EEG-Beurteilung diente dies der Zuordnung der Erkrankungen zu den jeweiligen Epilepsiesyndromen.

Ein weiterer Baustein für die korrekte Syndromzuordnung war die Beurteilung des Ansprechens der epileptischen Anfälle auf die Therapie mit Antikonvulsiva. Dies wurde im dritten Abschnitt des Datenerhebungsbogens erfragt und ist in Abbildung 5 zu sehen.

1. Medikamentöse Therapie: Maximale Dosierung des 1. Medikaments (in mg/KG/d):	Ansprechen auf Therapie: <i>Wenn ja, wann?</i>
Wurde ein MRT des Schädels durchgeführt? Gab es bei der Bildgebung Auffälligkeiten?	

Abbildung 5: Dritter Abschnitt des Datenerhebungsbogens

Zudem wurde nach dem Ansprechen der Epilepsie auf das zuerst verordnete Antikonvulsivum sowie der maximalen Dosierung des Medikaments gefragt. Zur Erfassung der Ausschlussdiagnostik wurde im dritten Abschnitt des Datenerhebungsbogens (vgl. Abbildung 5) nach durchgeführten MRTs des Schädels gefragt. Wenn MRTs des Schädels durchgeführt wurden, wurden die Befunde aus den Akten der Patienten übernommen.

Abbildung 6 zeigt den vierten Abschnitt des Datenerhebungsbogens, in dem die Entwicklung der Patienten erfasst wurde.

Der Vergleich der Entwicklung des Patienten gegenüber der allgemeinen Bevölkerung sowie gegenüber seinen Eltern und Geschwistern diente der Einschätzung der körperlichen und geistigen Entwicklung. Bei Vorschulkindern wurde diese Einschätzung anhand des Alters beim Erlangen von fünf Meilensteinen der Entwicklung, dem freien Sitzen, dem freien Laufen, dem Sprechen des ersten Wortes außer Mama und Papa, den ersten

Zweiwortsätzen sowie dem Treppensteigen (freihändig und alternierend) erhoben. Die Meilensteine der Entwicklung dienen der Überprüfung der Entwicklung von Kindern bis zum Ende des Vorschulalters. Im Anhang ist eine Auflistung zu finden, in der aufgeführt ist, in welchem Alter 90 % der Kinder die entsprechenden Fähigkeiten besitzen [Largo, et al. 1986].

Zusätzlich wurde erfragt, ob das Kind einen Regelkindergarten oder einen Förderkindergarten besuchte.

Bei Schulkindern wurde die Entwicklung anhand des Kindergartens und des Schultyps erfragt. Des Weiteren wurde erfasst, ob der Patient spezielle Förderung benötigt hatte.

<u>Entwicklung:</u>		
<i>NUR BEI VORSCHULKINDERN:</i>		
<i>Bitte geben Sie an, in welchem Alter der Patient folgende Fähigkeiten erlernte:</i>		
Freies Sitzen	1. Wort (außer Mama & Papa):	Freies Gehen:
2-Wortsätze:	Treppen-Gehen freihändig und alternierend:	
Welche Form von Kindergarten besucht/besuchte der Patient?		
Welchen Schultyp besucht der Patient?		
Erhielt/erhält der Patient spezielle Förderung? Wenn ja, welche?		
Ausbildungsgrad der Eltern:		Beruf der Eltern:
Schultyp, den Geschwister des Patienten besuchen:		

Abbildung 6: Vierter Abschnitt des Datenerhebungsbogens

Die Eigen- und Familienanamnese bezüglich Krampfanfällen/Anfallsleiden und andere Erkrankungen, die im Zusammenhang mit Ionenkanalerkrankungen zu sehen sind wie Bewegungsstörungen, Synkopen, Herzrhythmusstörungen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, paroxysmale Lähmungen, Nachtblindheit, Taubheit und Migräne, wurden im fünften Abschnitt in einem Gespräch mit den Patienten und deren Angehörigen erfragt. Der Abschnitt ist in Abbildung 7 dargestellt. Des Weiteren wurden kognitive Erkrankungen, Lernstörungen und sonstige Erkrankungen erfasst. In die Familienanamnese einbezogen wurden Eltern, Geschwister, Großeltern, Tanten und Onkel, Cousinen und Cousins des Patienten.

<u>Eigen- und Familienanamnese</u>		
Leidet/litt der Patient oder Familienangehörige des Patienten an folgenden Symptomen/Krankheiten:		
<i>Zur Familie zählen Großeltern, Eltern, Tanten, Onkel, Geschwister, Cousinsen/Cousins des Patienten.</i>		
<i>Bitte geben Sie an, wer in der Familie des Patienten darunter leidet/litt.</i>		
	Patient	Familie
Krampfanfälle/ Anfallsleiden:		
Bewegungsstörungen:		
Synkopen:		
Herzrhythmusstörungen:		
Muskelkrämpfe:		
Muskelschwäche:		
Paroxysmale Lähmungen:		
Nachtblindheit:		
Taubheit:		
Migräne:		
Kognitive Erkrankung/ Lernstörungen:		
Sonstiges:		
Falls Stammbaumskizze erforderlich, bitte separates Blatt verwenden.		

Abbildung 7: Fünfter Abschnitt des Datenerhebungsbogens

Der letzte Abschnitt des Datenerhebungsbogens in Abbildung 8 diente der Nachvollziehbarkeit der gewonnenen Daten.

Hierbei wurde der Tag der Datengewinnung aus den Akten, der Tag der Befragung des Patienten und seiner Eltern sowie der Name des rekrutierenden Arztes erfasst. Zusätzlich wurde eingetragen, ob eine Blutentnahme für eine genetische Analyse des Erbgutes für eine weitere Studie stattfand.

<p>Fand eine Blutentnahme statt? Anmerkung?</p> <p>Tag der Datenerhebung aus Akten: Tag der Erhebung durch den Fragebogen: Rekrutierender Arzt:</p>

Abbildung 8: Sechster Abschnitt des Datenerhebungsbogens

2.2.3. EEG-Analyse

Die EEGs der rekrutierten Patienten wurden ebenfalls anhand eines standardisierten Erhebungsbogens (vgl. Abbildung 9) analysiert.

Nachname:	Vorname:	Geburtsdatum:
Treten Paroxysmen auf?	Wenn ja welche?	
Sind die ETPs posterior oder frontal betont?		
Treten fokale ETPs auf?		
Treten multifokale ETPs auf?		
Ist die Grundaktivität altersgerecht?		
Wenn nein, verlangsamt, wie langsam?		
Vermehrte Thetaaktivität/Thetarhythmisierung?		
Kommt es zur Aktivierung von ETPs bei Hyperventilation?		
Ist eine Fotosensibilität erkennbar?		
Treten ETP im Schlaf auf?		
Wenn ja, kommt es zu einer Aktivierung der ETP im Schlaf?		
Gibt es Anmerkungen?		

Abbildung 9: EEG-Datenerhebungsbogen

Um den EEG-Datenerhebungsbogen dem richtigen Patienten zuordnen zu können, wurden Name, Vorname und Geburtsdatum eingetragen. Das Auftreten von Paroxysmen und deren Morphologie sowie die Betonung der ETP wurden erfasst. Es wurde geprüft, ob einzelne fokale oder multifokale ETP im

EEG erkennbar waren und ob der Grundrhythmus altersentsprechend war. Vermehrte Theta-Aktivität und Theta-Rhythmisierung sind Ausdruck einer gesteigerten Erregbarkeit der Neurone und somit ein wichtiger Marker für die Beurteilung eines EEGs in Bezug auf eine erhöhte Krampfbereitschaft, weshalb im Datenerhebungsbogen auch die Frage nach vermehrter Theta-Aktivität und Theta-Rhythmisierung zu finden war. Es wurde geprüft, ob eine Aktivierung der ETP durch die Triggerfaktoren Hyperventilation und Fotosensibilität vorhanden war. Ein weiterer diagnostischer Hinweis auf die verschiedenen Epilepsiesyndrome ist die Häufigkeit und das Verhalten epilepsietypischer Potentiale im Schlaf. Es wurde erfasst, ob ETP im Schlaf auftreten und ob diese gegenüber dem Wachzustand aktiviert wurden. Zur Erfassung der Daten wurden alle in der Datenbank der Universitätskinderklinik Tübingen vorhandenen EEGs der Patienten aufgerufen und durchgesehen. Die Nachbefundung der EEGs bei unklaren Befunden erfolgte in Zusammenarbeit mit erfahrenen Fachärzten.

2.2.4. Einteilung in Gruppen

Die Epilepsien der Patienten wurden anhand der erhobenen Befunde, soweit möglich, definierten Syndromen zugeordnet. Dabei wurden die Syndrome der ILAE-Klassifikation von 2010 sowie weitere in der Literatur beschriebene Syndrome (siehe Einleitung) berücksichtigt.

Patienten, deren Epilepsie nicht eindeutig einer der Syndrome zuzuordnen waren, wurden als nicht zuordenbare Epilepsien zusammengefasst.

2.3. Datenauswertung

Es erfolgten die Erfassung von Merkmalshäufigkeiten, ein Vergleich zwischen den Syndromen, die Erfassung von Komorbiditäten der Patienten sowie der Vergleiche zwischen den Gruppen. Des Weiteren wurde die Häufigkeit von Familienerkrankungen erfasst und die Häufigkeit des Auftretens zwischen den Gruppen verglichen.

3. Ergebnisse

3.1. Das Kollektiv

172 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, 132 nahmen an der Studie teil, 34 Patienten und/oder deren Erziehungsberechtigte lehnten eine Befragung ab und 6 Patienten konnten nicht ausfindig gemacht werden.

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der verschiedenen Epilepsieformen, das Geschlechterverhältnis, das Erkrankungsalter im Median und die Anzahl der Fieberkrämpfe im Patientenkollektiv.

Die Geschlechter waren gleichermaßen vertreten. Insgesamt litten 22 % der Probanden an Fieberkrämpfen. Komplizierte Fieberkrämpfe traten bei 2 % der Probanden auf.

In der Tabelle 5 sind die Anfallstypen, an denen die Patienten litten, dargestellt.

3.2. Epilepsiesyndrome und Komorbiditäten

Auf den nächsten Seiten werden die Ergebnisse der Studie nach Epilepsiesyndromen getrennt dargestellt.

3.2.1. Frühkindliche Absence-Epilepsie

An einer frühkindlichen Absence-Epilepsie waren 14 Kinder, zehn (71 %) Mädchen und vier (29 %) Jungen, erkrankt. Sie erkrankten im Alter von 1,3 bis 4,0 Jahren, der Median des ersten Anfalls lag bei 2,6 Jahren. Zwei Kinder (14 %) litten an unkomplizierten Fieberkrämpfen.

Kraniales MRT

Bei sechs Patienten (43 %) wurde ein kraniales MRT durchgeführt. Vier (67 %) der kranialen MRTs waren unauffällig, zwei (33 %) zeigten für die Epilepsie nicht relevante Veränderungen in Form einer Myelinisierungsverzögerung und einer Zyste.

Tabelle 4: Überblick über Alter, Geschlecht, Erkrankungsalter und Fieberkrämpfe des Kollektivs

	Anzahl		Weiblich		Männlich		Erkrankungsalter in Jahren (Median):	Fieberkrampf Insgesamt		Komplizierter Fieberkrampf	
Frühkindliche Absence-Epilepsie	14	11 %	10	71 %	4	29 %	2,6 (1,3-4,0)	2	14%		
Absence-Epilepsie des Schulalters	33	25 %	16	48 %	17	52 %	6,9 (3,2-11,2)	3	9%		
Juvenile Absence-Epilepsie	10	8 %	7	70 %	3	30 %	10,3 (9,0-14,4)	2	20%		
Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen	5	4 %	4	80 %	1	20 %	5,8 (1,9-11,6)				
Frühkindliche Grand mal Epilepsie	22	17 %	7	32 %	15	68 %	2,2 (0,5-4,7)	9	41%	1	5%
Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	21	16 %	11	52 %	10	48 %	14,3 (7,5-18,1)	3	14%	1	5%
Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen	8	6 %	1	13 %	7	88 %	3,1 (1,9-4,8)	3	38%		
Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit	1	1 %	1	100 %			0,8				
Juvenile myoklonische Epilepsie	5	4 %	4	80 %	1	20 %	15,1 (14,0-16,2)	1	20%		
Epilepsie unklarer Zuordnung	13	10 %	8	62 %	5	38 %	4,4 (0,5-11,3)	7	54%	1	8%
Insgesamt	132	100 %	69	52 %	63	48 %		29	22%	3	2%

Tabelle 5: Die Anfallstypen im Patientenkollektiv im Überblick

	Absencen		Tonisch +/-klonisch		Lidmyoklonien	Myoklonien	Myoklonisch-atone / Atone			
Frühkindliche Absence-Epilepsie	14	100 %	5	36 %						
Absence-Epilepsie des Schulalters	33	100 %	7	21 %	vereinzelt					
Juvenile Absence-Epilepsie	10	100 %	5	50 %						
Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen	2	40 %	2	40 %	5	100%				
Frühkindliche Grand mal Epilepsie			21	100 %						
Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen			21	100 %						
Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen	3	38 %	3	38 %		3	38 %	8	100 %	
Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit						1	100 %			
Juvenile myoklonische Epilepsie			4	80 %		5	100 %			
Epilepsie unklarer Zuordnung	8	62 %	9	69 %	2	15 %	3	23 %	3	23 %

EEG

Bei 13 Patienten (93 %) wurden ETP in mindestens einem EEG registriert. Diese waren bei zwölf Patienten (92 %) bilateral frontal und bei einem Patienten (8 %) posterior betont. Paroxysmen wurden bei zwölf Patienten (86 %) beobachtet. Davon traten bei neun (75 %) reguläre Spike-Wave-Paroxysmen, bei zwei (17 %) irreguläre Spike-Wave-Paroxysmen und bei einem (8 %) Polyspike-Waves auf.

In Tabelle 6 findet sich eine Auflistung weiterer EEG-Merkmale. Ein Schlaf-EEG wurde bei zwölf Kindern (86 %) durchgeführt. Hierbei beobachtete man bei neun Kindern (75 %) ETP, die bei fünf (42 %) im Schlaf aktiviert wurden. Elf Kinder (79 %) wurde auf ihre Fotosensibilität untersucht. Zwei (18 %) von ihnen waren fotosensibel. Ein Hyperventilations-EEG wurde bei neun Patienten (64 %) durchgeführt. Bei acht (89 %) zeigte sich eine Aktivierung der ETP.

Tabelle 6: EEG-Merkmale bei Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie

	Ja	Nein	Nicht durchgeführt
Altersentsprechende Grundaktivität	12 86 %	2 14 %	-
Theta-Rhythmisierung	11 79 %	3 21 %	-
ETP im Schlaf	9 64 %	3 21 %	2 14 %
Aktivierung der ETP im Schlaf	5 36 %	7 50 %	2 14 %
Fotosensibilität	2 14 %	9 64 %	3 21 %
Aktivierung der ETP bei Hyperventilation	8 57 %	1 7 %	5 36 %
Fokale ETP	3 21 %	11 79 %	-
Multifokale ETP	2 14 %	12 86 %	-

Erste medikamentöse Therapie

In Tabelle 7 sind die ersten medikamentösen Therapien und das Ansprechen der Patienten auf diese Therapien aufgeführt.

Tabelle 7: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie

Erste medikamentöse Therapie	Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhielten	Anzahl der Patienten, die anfallsfrei wurden
Valproinsäure	12	7 58 %
Ethosuximid	2	2 100 %

Eigenanamnese der Patienten:

Psychomotorische Entwicklung:

Es gab ein Vorschulkind; es erfüllte die erfragten Grenzsteine der Entwicklung. Vier (29 %) der 13 Schüler besuchten die Regelgrundschule, ein Kind (7 %) das Gymnasium und jeweils zwei (14 %) die Realschule, Hauptschule, Förderschule und Schule für Geistigbehinderte.

Spezielle Förderung:

Je fünf Patienten (36 %) erhielten Ergotherapie und Logopädie. Zwei Patienten (14 %) waren in physiotherapeutischer Behandlung und je ein Patient (7 %) bekam Frühförderung, osteopathische Therapie und heilpädagogisches Reiten.

Familienanamnese:

Epilepsie:

Neben den Studienpatienten war in zwei Familien je eine weitere Person an einer idiopathischen Epilepsie erkrankt.

Psychomotorische Entwicklung:

Bis auf zwei Elternteile (7%) hatten alle Eltern einen Schulabschluss. In der Familienanamnese waren zwei Familienmitglieder lernbehindert.

Komorbiditäten in Eigen- und Familienanamnese:

Tabelle 8: Komorbiditäten bei frühkindlicher Absence-Epilepsie

	Patient	Anzahl der Familien mit positiver Familienanamnese
Bewegungsstörungen	2 ^a	1 ^b
Migräne	2	6
Herzrhythmusstörungen seit der Jugend		
Paroxysmale Lähmungen		

^a Ein Patient: Unerschöpfliche Kloni; ein Patient: belastungsabhängige paroxysmale Dystonie.

^b Myoklonien

Fallbeispiel 1:

Diagnose: Frühkindliche Absence-Epilepsie

Krampfanfälle:

- 1,5 Jahre: 4 Fieberkrämpfe
- 1,8 Jahre bis 2,3 Jahre: 15 x täglich kurze Absenzen mit Dauer von 3 bis 10 Sekunden, plötzlichem Innehalten und fehlender Ansprechbarkeit ohne Tonusverlust
- 2,3 Jahre bis 2,9 Jahre: 6 afebrile tonisch-klonische Krampfanfälle mit Dauer von 5 bis 10 Minuten

EEG:

- regelrechte Grundaktivität
- keine Fotosensibilität
- keine ETP im Schlaf
- im Verlauf fokale Spike-Wave-Komplexe

Medikamentöse Therapie:

Valproinsäure, darunter sistieren der Krampfanfälle

Weitere Erkrankungen/ Symptome (Follow-up bis zum Alter von 5,3 Jahren):

Synkopen unklarer Genese

Körperliche und geistige Entwicklung unauffällig

Familienanamnese:

- Bruder und zwei Cousins väterlicherseits: Fieberkrämpfe
- Tante väterlicherseits: in ihrer Jugend mehrere "starre Ohnmachtsanfälle" (Genese unbekannt)
- Großvater väterlicherseits: Tremor (Genese unbekannt)
- Vater, Tante väterlicherseits (die auch Ohnmachtsanfälle hatte) und Cousin väterlicherseits: Migräne
- Großmutter mütterlicherseits, Onkel und Großvater väterlicherseits: Herzrhythmusstörungen (Genese unbekannt)

Bei diesem Patienten hatten viele Familienmitglieder unterschiedliche Symptome, jedoch wurde bislang keine zugrundeliegende Ursache herausgefunden. Eine genetische Untersuchung wurde veranlasst.

3.2.2. Absence-Epilepsie des Schulalters

An einer Absence-Epilepsie des Schulalters litten 33 Patienten des Studienkollektivs. 16 (48 %) waren weiblich, 17 (52 %) männlich. Der Beginn der Erkrankung lag in einem Alter von 3,2 bis 11,2 Jahren. Der Median des Erkrankungsbeginns lag bei 6,9 Jahren.

Drei Patienten (9 %) litten unter unkomplizierten Fieberkrämpfen.

Kraniales MRT

Bei zwölf Patienten (36 %) wurde ein kraniales MRT durchgeführt. Elf (92 %) der kranialen MRTs waren unauffällig, das Ergebnis einer Bildgebung (8 %) war nicht eruierbar.

EEG

Bei 31 Patienten (94 %) wurden ETP beobachtet, hiervon fand sich bei 29 Patienten (94 %) eine bilaterale frontale Betonung der ETP, bei zwei Patienten (6 %) waren die ETP posterior betont.

Paroxysmen wurden bei 27 Patienten (82 %) beobachtet, hiervon hatten 24 Patienten (89 %) reguläre Spike-Wave-Paroxysmen und drei Patienten (11 %) irreguläre Spike-Wave-Paroxysmen.

In Tabelle 9 sind weitere EEG-Merkmale der Patienten dargestellt. Bei 27 Patienten (82 %) wurde ein Schlaf-EEG durchgeführt. Hierbei zeigten sich bei acht Patienten (30 %) ETP im Schlaf, bei 19 Kindern (70 %) wurden keine ETP im Schlaf festgestellt. Zu einer Aktivierung der ETP im Schlaf kam es bei zwei

Tabelle 9: EEG-Merkmale bei Patienten mit Absence-Epilepsie des Schulalters

	Ja	Nein	Nicht durchgeführt
Altersentsprechende Grundaktivität	31 94 %	2 6 %	
Theta-Rhythmisierung	20 61 %	13 39 %	
ETP im Schlaf	8 24 %	19 58 %	6 18 %
Aktivierung der ETP im Schlaf	2 6 %	25 76 %	6 18 %
Fotosensibilität	6 18 %	21 64 %	6 18 %
Aktivierung der ETP bei Hyperventilation	22 67 %	7 21 %	4 12 %
Fokale ETP	6 18 %	27 82 %	
Multifokale ETP	1 3 %	32 97 %	

Kindern (7 %). Ein Fotostimulations-EEG wurde bei 27 Kindern (82 %) durchgeführt. Dabei wurden bei sechs Patienten (22 %) ETP getriggert. Bei 29 Patienten (88 %) wurde ein Hyperventilations-EEG durchgeführt. ETP wurden hierbei bei 22 Patienten (76 %) aktiviert.

Erste medikamentöse Therapie

Eine Auflistung der ersten medikamentösen Therapie und das Ansprechen auf diese Therapie findet sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit Absence-Epilepsie des Schulalters

Erste medikamentöse Therapie	Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhielten	Anzahl der Patienten, die anfallsfrei wurden	
Valproinsäure	24	15	63 %
Lamotrigin	4	1	25 %
Ethosuximid	3	2	67 %
Levetiracetam	1	1	100 %
Oxcarbazepin	1	0	0 %

Eigenanamnese:

Psychomotorische Entwicklung:

13 Kinder (39 %) besuchten die Regelgrundschule, sechs Kinder (18 %) das Gymnasium, fünf (15 %) die Realschule, drei (9 %) die Werkrealschule, ebenfalls drei (9 %) die Hauptschule, zwei (6 %) eine Förderschule, ein Patient (3 %) eine Waldorfschule und kein Patient eine Schule für Geistigbehinderte.

Spezielle Förderung:

Ergotherapie erhielten zwölf Patienten (36 %), vier Kinder (12 %) Logopädie, ein Kind (3 %) Physiotherapie.

Familienanamnese:

Epilepsie:

Neben den Studienpatienten hatten vier Geschwister und weitere zwölf Verwandte eine Epilepsie. Zusätzlich erlitten drei Familienangehörige einen einmaligen afebrilen Krampfanfall.

Psychomotorische Entwicklung:

Alle Eltern hatten einen Schulabschluss. In der Familienanamnese waren zwei Familienmitglieder geistig behindert.

Komorbiditäten in Eigen- und Familienanamnese:

Tabelle 11: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit Absence-Epilepsie des Schulalters

	Patient	Anzahl der Familien mit positiver Familienanamnese
Bewegungsstörungen	1 ^a	1 ^a
Migräne	3	18
Herzrhythmusstörungen seit der Jugend	^b	
Paroxysmale Lähmungen		

^aParoxysmale anstrengungsinduzierte Dystonie mit dystonen Bewegungsstörungen, Kraftlosigkeit und Koordinationsproblemen bei einem Patienten. Belastungsinduzierte Schwäche bei seiner Mutter und der Großmutter mütterlicherseits; seine Schwester litt unter muskulärer Hypotonie und Dystonien (s. Fallbeispiel 2).

^b Bei keinem Familienmitglied waren Herzrhythmusstörungen in jüngerem Alter aufgetreten, bei sechs traten Herzrhythmusstörungen frühestens im Erwachsenenalter auf, die Genese hiervon geht nicht aus den Studiendaten hervor.

Fallbeispiel 2:

Diagnose: Absence-Epilepsie des Schulalters

Krampfanfälle:

- 4 Jahre bis 4,3 Jahre: 15 x täglich kurze Absenzen mit Dauer von 3 bis 10 Sekunden, plötzlichem Innehalten, starrem Blick und Amnesie für das Ereignis
- 15,3 Jahren: tonisch-klonischer Krampfanfall, Dauer 2-5 Minuten, zu diesem Zeitpunkt nicht medikamentös behandelt

EEG im Alter von 4 Jahren:

- regelrechte Grundaktivität
- bilateral frontal betonte irreguläre Spike-Wave-Paroxysmen (Frequenz von circa drei Hertz über 2-3 Sekunden)
- ETP durch Hyperventilation aktiviert
- keine ETP im Schlaf
- nicht fotosensibel
- keine fokalen oder multifokalen ETP

Medikamentöse Therapie:

Valproinsäure, darunter Sistieren der Absencen, nach Absetzen von Valproinsäure: tonisch-klonischer Krampfanfall

Weitere Erkrankungen/ Symptome (Follow-up bis zum Alter von 16,8 Jahren):

- Paroxysmale anstrengungsinduzierte Dystonie mit dystonen Bewegungsstörungen, Kraftlosigkeit und Koordinationsproblemen
- Migräne
- Aufmerksamkeitsstörung und Lernbehinderung (Besuch einer Förderschule)

Familienanamnese:

- ein Familienmitglied mütterlicherseits: epileptische Anfälle
- Mutter und Großmutter mütterlicherseits: belastungsinduzierten Schwäche
- Schwester: Dystonie
- Mutter: kann nachts sehr schlecht sehen (Nachtblindheit war ärztlich nicht untersucht worden)
- einziges Geschwister besuchte Förderschule

Bei der Suche nach der Ursache der Komorbiditäten wurde bei diesem Studienpatienten nach Beendigung der Datenerhebung für diese Studie ein GLUT1-Defekt festgestellt.

3.2.3. Juvenile Absence-Epilepsie

Zehn Patienten litten unter einer juvenilen Absence-Epilepsie, sieben (70 %) der Patienten waren weiblich, drei (30 %) männlich.

Die Patienten erkrankten im Alter zwischen 9,0 und 14,4 Jahren. Der Median des ersten Anfalls lag bei 10,3 Jahren. Bei zwei Patienten (20 %) traten unkomplizierte Fieberkrämpfe auf.

Kraniales MRT

Bei sechs Patienten (60 %) wurde ein kraniales MRT durchgeführt. Fünf der kranialen MRTs (83 %) zeigten einen Normalbefund. Ein kranialer MRT-Befund konnte nicht eruiert werden.

EEG

Bei allen Patienten wurden bilateral frontal betonte ETP im EEG beobachtet. Acht Patienten (80 %) wiesen Paroxysmen auf. Vier Patienten (40 %) hatten Spike-Wave-Paroxysmen, bei drei Patienten (30 %) traten Polyspike-Wave-Paroxysmen auf und bei einem Patienten (10 %) wurden irreguläre Polyspike-Waves registriert.

In Tabelle 12 findet sich eine Auflistung weiterer EEG-Merkmale. Bei neun Patienten wurde ein Schlaf-EEG durchgeführt. Hierbei traten bei sechs Patienten (67 %) ETP während des Schlafs auf. Eine Aktivierung der ETP während des Schlafs fand sich bei vier Patienten (44 %).

Tabelle 12: EEG-Merkmale bei Patienten mit juveniler Absence-Epilepsie

	Ja	Nein	Nicht durchgeführt
Altersentsprechende Grundaktivität	10 100 %		
Theta-Rhythmisierung	3 30 %	7 70 %	
ETP im Schlaf	6 60 %	3 30 %	1 10 %
Aktivierung der ETP im Schlaf	4 40 %	6 60 %	
Fotosensibilität	4 40 %	6 60 %	
Aktivierung der ETP bei Hyperventilation	1 10 %	9 90 %	
Fokale ETP	2 20 %	8 80 %	
Multifokale ETP	1 10 %	9 90 %	

Erste medikamentöse Therapie

Alle zehn Patienten wurden medikamentös therapiert (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit juveniler Absence-Epilepsie

Erste medikamentöse Therapie	Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhielten	Anzahl der Patienten, die anfallsfrei wurden	
Lamotrigin	8	3	38 %
Valproinsäure	2	2	100 %

Eigenanamnese:

Psychomotorische Entwicklung:

Zwei Patienten (20 %) besuchten das Gymnasium, fünf (50 %) die Realschule und drei (30 %) die Hauptschule. Kein Patient besuchte eine Förderschule oder Schule für Geistigbehinderte.

Spezielle Förderung:

Zwei Patienten (20 %) erhielten Ergotherapie, vier Patienten (40 %) wurden logopädisch gefördert.

Familienanamnese:

Epilepsie:

Neben den Studienpatienten hatte eine weitere Person in der Familie eine Epilepsie.

Psychomotorische Entwicklung:

Die Eltern der Patienten hatten alle einen Schulabschluss. In der Familienanamnese war bei einem Familienmitglied eine angeborene geistige Behinderung vorhanden.

Komorbiditäten in Eigen- und Familienanamnese:

Tabelle 14: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit juveniler Absence-Epilepsie

	Patient	Anzahl der Familien mit positiver Familienanamnese
Bewegungsstörungen Migräne Herzrhythmusstörungen seit der Jugend Paroxysmale Lähmungen		3 ^a

^a Bei keinem Familienmitglied sind Herzrhythmusstörungen in jüngerem Alter aufgetreten, bei zwei traten Herzrhythmusstörungen frühestens im Erwachsenenalter auf, die Genese hiervon geht nicht aus den Studiendaten hervor.

3.2.4. Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen

Fünf Patienten, vier Mädchen (80 %) und ein Junge (20 %), waren an dem Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen erkrankt. Die Patienten erkrankten im Alter von 1,9 bis 11,6 Jahren, der Median des ersten Anfalls lag bei 5,8 Jahren. Keiner der Patienten litt unter Fieberkrämpfen.

Kraniales MRT

Bei zwei Patienten (40 %) wurde ein kraniales MRT durchgeführt; diese wurden beide als unauffällig beurteilt.

EEG

Im EEG aller Patienten waren ETP vorhanden. Bei drei Patienten (60 %) waren sie bilateral frontal und bei zwei Patienten (40 %) posterior betont. Bei allen Patienten wurden Paroxysmen beobachtet. Bei zwei (40 %) traten Spike-Wave-Paroxysmen, bei drei (60 %) Polyspike-Wave-Paroxysmen auf.

In Tabelle 15 findet sich eine Auflistung weiterer EEG-Merkmale. Bei vier Patienten (80 %) wurde ein Schlaf-EEG durchgeführt. ETP zeigten sich bei zwei dieser Patienten (25 %), die ETPs wurden bei beiden durch den Schlaf aktiviert.

Bei vier (80 %) wurde ein Hyperventilations-EEG geschrieben, bei zwei Patienten (50 %) wurden hierdurch ETP aktiviert.

Tabelle 15: EEG-Merkmale bei Patienten mit dem Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen

	Ja	Nein	Nicht durchgeführt
Altersentsprechende Grundaktivität	5 100 %		
Theta-Rhythmisierung	2 40 %	3 60 %	
ETP im Schlaf	2 40 %	2 40 %	1 20 %
Aktivierung der ETP im Schlaf	2 40 %	2 40 %	1 20 %
Fotosensibilität	5 100 %		
Aktivierung der ETP bei Hyperventilation	2 40 %	2 40 %	1 20 %
Fokale ETP		5 100 %	
Multifokale ETP		5 100 %	

Erste medikamentöse Therapie

In Tabelle 16 sind die ersten medikamentösen Therapien und das Ansprechen der Patienten auf diese Therapien aufgeführt.

Tabelle 16: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit dem Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen

Erste medikamentöse Therapie	Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhielten	Anzahl der Patienten, die anfallsfrei wurden
Valproinsäure	1	1 100 %
Levetiracetam	3	2 67 %
Keine Medikamente	1	0 0 %

Eigenanamnese:

Psychomotorische Entwicklung:

Zwei Patienten (40 %) besuchten die Realschule; je ein Patient (20 %) besuchte die Regelgrundschule, die Hauptschule und die Sprachheilschule.

Bei drei der Studienpatienten (60 %) traten Lernstörungen auf: Ein Patient hatte eine kognitive Entwicklungsverzögerung, ein weiterer eine deutliche Sprachentwicklungsverzögerung und ein Patient musste

aufgrund seiner Lernschwierigkeiten die zweite Klasse der Regelgrundschule wiederholen.

Spezielle Förderung:

Je ein Patient (20 %) bekam Ergotherapie, Logopädie, Physiotherapie und Psychomotorik.

Familienanamnese:

Epilepsie:

Neben den Studienpatienten hatte ein Verwandter eine Epilepsie.

Psychomotorische Entwicklung:

Alle Elternteile hatten einen Schulabschluss.

Komorbiditäten in Eigen- und Familienanamnese:

Tabelle 17: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit dem Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen

	Patient	Anzahl der Familien mit positiver Familienanamnese
Bewegungsstörungen	1 ^a	2 ^b
Migräne		
Herzrhythmusstörungen seit der Jugend		
Paroxysmale Lähmungen		

^a Kortikaler Myoklonus

^b Bei keinem Familienmitglied waren Herzrhythmusstörungen in jüngerem Alter aufgetreten, bei dreien traten Herzrhythmusstörungen im höheren Erwachsenenalter auf; die Genese hiervon geht nicht aus den Studiendaten hervor.

3.2.5. Frühkindliche Grand mal Epilepsie

22 Patienten litten an einer frühkindlichen Grand mal Epilepsie, sieben (32 %) der Patienten waren weiblich, 15 Patienten (68 %) waren männlich. Zwischen 0,5 und 4,7 Jahren erkrankten die Patienten. Der Median des ersten Anfalls lag bei 2,2 Jahren. Neun Patienten (41 %) litten unter Fieberkrämpfen, bei einem von ihnen traten komplizierte Fieberkrämpfe auf.

Bei der Datenerhebung waren im Median 3 Jahre und 6 Monate seit dem ersten Anfall vergangen. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit betrug 8 Monate, die längste 10 Jahre und 6 Monate.

Kraniales MRT

Im Laufe der Erkrankung erhielten 13 Patienten (59 %) ein kraniales MRT. Einen Normalbefund zeigten hiervon zehn kraniale MRTs (77 %). Drei kraniale MRTs (23 %) zeigten Zufallsbefunde, die nicht Ursache der Epilepsie waren. Ein Patient hatte betonte innere und äußere Liquorräume ohne Nachweis einer Liquorzirkulationsstörung, der zweite wies kleinere Heterotopien beidseits an den medialen Rändern der Corpora nuclei caudati auf und der dritte Patient hatte ein Pineozytom.

EEG

ETP wurden bei zwölf Patienten (55 %) beobachtet. Hierbei waren bei elf (92 %) die ETP bilateral frontal betont, bei einem (8 %) ist die Betonung nicht eruierbar. Paroxysmen wurden bei sechs Patienten (27 %) beobachtet. Bei fünf (83 %) wurden Spike-Wave-Paroxysmen beobachtet, bei einem (17 %) irreguläre Spike-Wave-Paroxysmen.

In Tabelle 18 sind weitere EEG-Merkmale aufgelistet.

Tabelle 18: EEG-Merkmale bei Patienten mit frühkindlicher Grand mal Epilepsie

	Ja		Nein		Nicht durchgeführt	
Altersentsprechende Grundaktivität	21	95 %	1	5 %		
Theta-Rhythmisierung	12	55 %	10	45 %		
ETP im Schlaf	7	32 %	13	59 %	2	9 %
Aktivierung der ETP im Schlaf	5	23 %	15	68 %	2	9 %
Fotosensibilität			10	45 %	12	55 %
Aktivierung der ETP bei Hyperventilation	3	14 %	6	27 %	13	59 %
Fokale ETP	2	9 %	20	91 %		
Multifokale ETP	1	5 %	21	95 %		

Ein Schlaf-EEG wurde bei 20 Patienten (91 %) durchgeführt; hiervon traten bei sieben Patienten (35 %) ETP auf. Ein Provokationsversuch mittels Hyperventilations-EEG wurde bei neun Patienten (41 %) durchgeführt, eine Aktivierung der ETP wurde hierbei bei drei Patienten (33 %) beobachtet.

Erste medikamentöse Therapie

Eine Auflistung der ersten medikamentösen Therapie und die Ansprache der Patienten darauf finden sich in Tabelle 19.

Tabelle 19: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit frühkindlicher Grand mal Epilepsie

Erste medikamentöse Therapie	Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhielten	Anzahl der Patienten, die anfallsfrei wurden	
Valproinsäure	18	18	100 %
Topiramal	2	1	50 %
Keine Medikamente	2	0	0 %

Eigenanamnese:

Psychomotorische Entwicklung:

17 Patienten (77 %) besuchten den Regelkindergarten, drei Kinder (14 %) einen Förderkindergarten, eines (5 %) einen Sprachheilkindergarten und ein weiteres (5 %) war noch nicht im Kindergarten.

Zwölf Kinder (55 %) waren bei der Datenerhebung noch im Vorschulalter. Zehn dieser Kinder (83 %) hatten die Grenzsteine der Entwicklung altersgerecht erreicht oder in maximal einem Bereich ein Defizit, ein Kind (8 %) hatte Defizite in mehr als einem Bereich und bei einem Kind (8 %) wurden keine Angaben gemacht.

Zehn Patienten (45 %) besuchten bereits eine Schule. Fünf dieser Kinder (50 %) waren in einer Regelgrundschule, drei Kinder (30 %) besuchten eine Förderschule, ein Kind (10 %) besuchte eine Schule für Geistigbehinderte und ein Patient (10 %) eine Schule für Erziehungshilfe.

Spezielle Förderung:

13 Patienten (59 %) erhielten Logopädie, neun (41 %) Ergotherapie und je vier (18 %) Physiotherapie, Frühförderung und psychomotorische Förderung.

Familienanamnese:

Epilepsien:

Neben den Studienpatienten hatten ein Geschwister und vier weitere Verwandte eine Epilepsie.

Psychomotorische Entwicklung:

Außer einem Elternteil (2 %) hatten alle Eltern einen Schulabschluss. In der Familienanamnese waren drei Familienmitglieder entwicklungsverzögert, davon war einer geistig behindert.

Komorbiditäten in Eigen- und Familienanamnese:

Tabelle 20: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit frühkindlicher Grand mal Epilepsie

	Patient	Anzahl der Familien mit positiver Familienanamnese
Bewegungsstörungen	1 ^a	12 ^b
Migräne	1	
Herzrhythmusstörungen seit der Jugend		
Paroxysmale Lähmungen		

^a Intentionstremor

^b Bei keinem Familienmitglied waren Herzrhythmusstörungen in jüngerem Alter aufgetreten, bei sechs traten Herzrhythmusstörungen frühestens im höheren Erwachsenenalter auf; die Genese hiervon geht nicht aus den Studiendaten hervor.

3.2.6. Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

21 Patienten waren an einer Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erkrankt. Das Geschlechterverhältnis war mit elf

Mädchen (52 %) und zehn Jungen (48 %) ausgeglichen. Die Patienten erkrankten zwischen 7,5 und 18,1 Jahren. Im Median bekamen die Patienten im Alter von 14,3 Jahren den ersten Krampfanfall. Drei Patienten (14 %) litten unter Fieberkrämpfen, einer der Patient litt an komplizierten Fieberkrämpfen.

Bei der Datenerhebung waren im Median zwei Jahre und acht Monate seit dem ersten Anfall vergangen. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit betrug acht Monate, die längste sieben Jahre und fünf Monate.

Kraniales MRT

Bei 17 Patienten (81 %) wurde ein kraniales MRT durchgeführt. Hierbei waren 14 (82 %) unauffällig, bei 3 kranialen MRTs (18 %) wurden leichte Veränderungen festgestellt, die jedoch nicht als Ursache der epileptischen Anfälle gedeutet wurden. Es handelt sich hierbei beim ersten Patienten um eine kleine Signalanhebung rechts periventrikulär am Vorderhorn, beim zweiten um eine kleine Marklagerläsion links frontal und beim dritten um eine Arachnoidalzyste.

EEG

Bei 16 Patienten (76 %) wurden ETP beobachtet, die alle (100 %) bilateral frontal betont waren. Paroxysmen wiesen zwölf Patienten (57 %) auf. Sechs dieser Patienten (50 %) hatten reguläre Spike-Wave-Paroxysmen, fünf (42 %) irreguläre Spike-Wave-Paroxysmen und einer (8 %) Polyspike-Waves.

In Tabelle 21 findet sich eine Auflistung weiterer EEG-Merkmale.

Ein Schlaf-EEG wurde bei 19 Patienten (90 %) durchgeführt. Hierbei wurden bei zwölf Patienten (63 %) ETP gefunden. Eine Aktivierung der ETP fand bei sieben (37 %) statt. Eine Testung auf Fotosensibilität wurde bei 19 Patienten (90 %) durchgeführt. Vier (21 %) waren fotosensibel. Neun (47 %) der 19 Patienten, die unter EEG-Überwachung hyperventilierten, zeigten eine Aktivierung der ETP im Schlaf.

Tabelle 21: EEG-Merkmale bei Patienten mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

	Ja	Nein	Nicht durchgeführt	
Altersentsprechende Grundaktivität	20 95 %	1 5 %		
Theta-Rhythmisierung	9 43 %	12 57 %		
ETP im Schlaf	12 57 %	7 33 %	2	10 %
Aktivierung der ETP im Schlaf	7 33 %	12 57 %	2	10 %
Fotosensibilität	4 19 %	15 71 %	2	10 %
Aktivierung der ETP bei Hyperventilation	9 43 %	10 48 %	2	10 %
Fokale ETP	3 14 %	18 86 %		
Multifokale ETP		21 100 %		

Erste medikamentöse Therapie

In Tabelle 22 sind die ersten medikamentösen Therapien der Patienten aufgeführt.

Tabelle 22: Erste medikamentöse Therapie bei der Epilepsie mit ausschließlich tonisch-klonischen Anfällen.

Erste medikamentöse Therapie	Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhielten	Anzahl der Patienten, die anfallsfrei wurden
Valproinsäure	9	8 89 %
Lamotrigin	11	10 91 %
Levetiracetam	1	1 100 %

Eigenanamnese:

Psychomotorische Entwicklung:

Alle Patienten besuchten eine weiterführende Schule. Acht Kinder (38 %) besuchten das Gymnasium, sechs (29 %) die Realschule, zwei (10 %) die Werkrealschule, vier (19 %) die Hauptschule und ein Kind (5 %) die Förderschule.

Spezielle Förderung:

Zwei Patienten (10 %) erhielten Physiotherapie, jeweils ein Patient (5 %) Ergotherapie und Logopädie.

Familienanamnese:

Epilepsien:

Neben den Studienpatienten hatten ein Geschwister und acht weitere Verwandte eine Epilepsie. Zusätzlich erlitten zwei Familienangehörige einen einmaligen afebrilen Krampfanfall.

Psychomotorische Entwicklung:

Drei Mütter und drei Väter hatten in dieser Gruppe keinen Schulabschluss (14 %).

Laut Familienanamnese waren drei Familienmitglieder geistig behindert.

Komorbiditäten in Eigen- und Familienanamnese:

Tabelle 23: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien, die an einer Epilepsie mit ausschließlich tonisch-klonischen Anfällen leiden.

	Patient	Anzahl der Familien mit positiver Familienanamnese
Bewegungsstörungen		1 ^a
Migräne		10
Herzrhythmusstörungen seit der Jugend		1 ^b
Paroxysmale Lähmungen		

^a Zwei Familienmitglieder aus einer Familie litten an einem Aktionstremor

^b Bei einem Familienmitglied waren Herzrhythmusstörungen bereits in der Kindheit aufgetreten. Bei zwei Weiteren traten Herzrhythmusstörungen erst im höheren Erwachsenenalter auf; die Genese hiervon geht nicht aus den Studiendaten hervor.

3.2.7. Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen

Acht Patienten litten an der Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen. Betroffen waren ein Mädchen (13 %) und sieben Jungen (87 %). Die Patienten erkrankten im Alter von 1,9 bis 4,8 Jahren. Im Median war der erste Anfall im Alter von 3,1 Jahren. Drei Patienten (38 %) hatten unkomplizierte Fieberkrämpfe.

Kraniales MRT

Ein kraniales MRT wurde bei fünf Patienten (63 %) durchgeführt; es war bei allen Patienten (100 %) unauffällig.

EEG

Bei sieben Patienten (88 %) waren im EEG ETP zu beobachten. Sie waren bilateral frontal betont. Es wurden bei sechs Patienten (80 %) Paroxysmen beobachtet. Hierbei traten bei vier Patienten (67 %) Spike-Wave-Paroxysmen auf. Bei einem Patienten (17 %) waren die Spike-Wave-Paroxysmen irregulär und bei einem (17 %) traten Polyspike-Wave-Paroxysmen auf.

In Tabelle 24 findet sich eine Auflistung weiterer EEG-Merkmale.

Tabelle 24: EEG-Merkmale bei der Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen

	Ja	Nein	Nicht durchgeführt	
Altersentsprechende Grundaktivität	8 100 %			
Theta-Rhythmisierung	6 75 %	2 25%		
ETP im Schlaf	6 75 %	2 25%		
Aktivierung der ETP im Schlaf	4 50 %	4 50%		
Fotosensibilität		5 63%	3	38%
Aktivierung der ETP bei Hyperventilation	2 25 %	2 25%	4	50%
Fokale ETP		8 100%		
Multifokale ETP		8 100%		

Erste medikamentöse Therapie

In Tabelle 25 sind die ersten medikamentösen Therapien und das Ansprechen der Patienten auf diese Therapien aufgeführt.

Tabelle 25: Erste medikamentöse Therapie bei der Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen

Erste medikamentöse Therapie	Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhielten	Anzahl der Patienten, die anfallsfrei wurden
Valproinsäure	7	4 57 %
Clobazam	1	0 0 %

Eigenanamnese

Psychomotorische Entwicklung:

Vier der Patienten (50 %) waren bei der Datenerhebung noch in der Vorschule. Sie erreichten die erfragten Grenzsteine der Entwicklung alle zeitgerecht, so dass von einer normalen Entwicklung ausgegangen werden kann.

Von den vier Schulkindern (50 %) besuchten je zwei (50 %) die Fördergrundschule und die Schule für Geistigbehinderte. Bei drei der Patienten lag eine globale Entwicklungsverzögerung vor, bei zwei weiteren waren ausgeprägte Lernstörungen vorhanden.

Spezielle Förderung:

Sechs Patienten erhielten Ergotherapie (75 %), drei (38 %) Logopädie, je zwei (25 %) Physiotherapie und Psychomotorik und ein Patient (13 %) Frühförderung.

Familienanamnese

Epilepsie:

Neben den Studienpatienten litt ein Verwandter an einer Epilepsie.

Psychomotorische Entwicklung:

Zwei Elternteile hatten keinen Schulabschluss (13%). Eine Person in den Familien war geistig behindert, zusätzlich lebten in einer Familie mehrere Personen mit Lernbehinderung.

Komorbiditäten in Eigen- und Familienanamnese:

Tabelle 26: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit einer Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen

	Patient	Anzahl der Familien mit positiver Familienanamnese
Bewegungsstörungen		5
Migräne		
Herzrhythmusstörungen seit der Jugend		
Paroxysmale Lähmungen		

3.2.8. Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit

Eine weibliche Patientin litt unter einer myoklonischen Epilepsie der frühen Kindheit. Sie erlitt keine Fieberkrämpfe. Den ersten epileptischen Anfall erlitt sie mit neun Monaten.

Es wurde kein kraniales MRT durchgeführt.

EEG

Bei dieser Patientin wurden bilateral frontal betonte ETP im EEG beobachtet. Es wurde kein Paroxysmus festgestellt. In der Tabelle 27 finden sich weitere EEG-Merkmale.

Tabelle 27: EEG-Merkmale bei Patienten mit einer myoklonischen Epilepsie der frühen Kindheit

	Ja	Nein	Nicht durchgeführt
Altersentsprechende Grundaktivität	1 100 %		
Theta-Rhythmisierung	1 100 %		
ETP im Schlaf	1 100 %		
Aktivierung der ETP im Schlaf	1 100 %		
Fotosensibilität			1 100 %
Aktivierung der ETP bei Hyperventilation			1 100 %
Fokale ETP		1 100 %	
Multifokale ETP		1 100 %	

Erste medikamentöse Therapie

Die Patientin wurde unter Valproinsäure anfallsfrei (vgl. Tabelle 28).

Tabelle 28: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit einer myoklonischen Epilepsie der frühen Kindheit

Erste medikamentöse Therapie	Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhielten	Anzahl der Patienten, die anfallsfrei wurden
Valproinsäure	1	1 100%

Eigenanamnese

Die Patientin besuchte den Regelkindergarten. Sie war, nach den Grenzsteinen der Entwicklung beurteilt, altersgerecht entwickelt. Sie erhielt logopädische Förderung.

Sie hatte keine der im Datenerhebungsbogen erfassten Erkrankungen.

Familienanamnese

Beide Elternteile hatten einen Schulabschluss.

In der Familie gab es keine weiteren Epileptiker, keine kognitiven Erkrankungen und keine der im Datenerhebungsbogen erfassten Erkrankungen.

3.2.9. Juvenile myoklonische Epilepsie

An der juvenilen myoklonischen Epilepsie litten fünf Patienten. Vier Mädchen (80 %) und ein Junge (20 %) waren im Alter von 14,0 bis 16,2 Jahren erkrankt. Der Median des ersten Anfalls lag bei 15,1 Jahren.

Ein Patient (20 %) litt an unkomplizierten Fieberkrämpfen.

Kraniales MRT

Bei zwei Patienten (40 %) wurde ein kraniales MRT durchgeführt, das bei beiden Patienten unauffällig war.

EEG

Bei allen Patienten (100 %) wurden bilateral frontal betonte ETP in mindestens einem EEG registriert.

Paroxysmen wurden bei vier Patienten (80 %) beobachtet. Bei je einem (25 %) davon traten Spike-Wave-Paroxysmen und Polyspike-Wave-Paroxysmen auf und bei zwei (50 %) waren irreguläre Spike-Wave-Paroxysmen zu sehen.

In Tabelle 29 findet sich eine Auflistung weiterer EEG-Merkmale. Ein Schlaf-EEG wurde bei vier Patienten (80 %) durchgeführt. ETP wurden dabei bei einem Patienten (25 %) beobachtet, bei ihm wurden die ETP im Schlaf aktiviert. Vier Patienten (80 %) wurden auf ihre Fotosensibilität untersucht. Drei

(75 %) von ihnen waren fotosensibel. Ein Hyperventilations-EEG wurde bei vier Patienten (80 %) durchgeführt, es konnten bei keinem (0 %) ETP aktiviert werden.

Tabelle 29: EEG-Merkmale bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie

	Ja		Nein		Nicht durchgeführt	
Altersentsprechende Grundaktivität	5	100 %				
Theta-Rhythmisierung	3	60 %	2	40 %		
ETP im Schlaf	1	20 %	3	60 %	1	20 %
Aktivierung der ETP im Schlaf	1	20 %	3	60 %	1	20 %
Fotosensibilität	3	60 %	1	20 %	1	20 %
Aktivierung der ETP bei Hyperventilation			4	80 %	1	20 %
Fokale ETP			5	100 %		
Multifokale ETP			5	100 %		

Erste medikamentöse Therapie

In Tabelle 30 sind die ersten medikamentösen Therapien und das Ansprechen der Patienten auf diese Therapien aufgeführt.

Tabelle 30: Erste medikamentöse Therapie bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie

Erste medikamentöse Therapie	Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhielten	Anzahl der Patienten, die anfallsfrei wurden
Lamotrigin	3	1 33 %
keine Medikamente	2	0 0 %

Eigenanamnese

Psychomotorische Entwicklung:

Drei Patienten (60 %) besuchten das Gymnasium und jeweils ein Patient (20 %) die Realschule und die Schule für Geistigbehinderte.

Spezielle Förderung:

Ein Patient (20 %) erhielt Physiotherapie, keiner der anderen Patienten erhielt spezielle Förderung.

Familienanamnese

Epilepsien:

Neben den Studienpatienten hatte ein Verwandter eine Epilepsie.

Psychomotorische Entwicklung:

Die Eltern der Patienten hatten alle einen Schulabschluss.

Komorbiditäten in Eigen- und Familienanamnese:

Tabelle 31: Komorbiditäten bei Patienten und deren Familien mit juveniler myoklonischer Epilepsie

	Patient	Anzahl der Familien mit positiver Familienanamnese
Bewegungsstörungen		
Migräne		2
Herzrhythmusstörungen seit der Jugend		^a
Paroxysmale Lähmungen		

^a Ein Familienmitglied litt in höherem Alter unter Herzrhythmusstörungen; die Genese hiervon geht nicht aus den Studiendaten hervor.

3.2.10. Epilepsien unklarer Zuordnung

Diese heterogene Gruppe von Patienten, deren Erkrankungen nicht eindeutig einer der oben genannten Epilepsiesyndrome zuzuordnen waren, umfasste 13 Patienten. Acht (62 %) waren weiblich, fünf (38 %) männlich.

Die Patienten erkrankten im Alter zwischen 0,5 und 11,3 Jahren. Der Median des ersten Anfalls lag bei 4,4 Jahren.

Bei sieben Patienten (54 %) traten Fieberkrämpfe auf, bei einem (8 %) handelte es sich um einen komplizierten Fieberkrampf.

Kraniales MRT

Bei zehn Patienten (77 %) wurde ein kraniales MRT durchgeführt. Neun der kranialen MRTs (90 %) zeigten einen Normalbefund. Bei einem kranialen MRT wurde eine kleine Gliose im Bereich des rechten Temporallappens festgestellt, die jedoch nicht als Ursache der Epilepsie gewertet wurde.

Tabelle 32: Anfallstypen bei Kindern mit Epilepsien unklarer Zuordnung

	Absencen	tonisch +/- klonisch	Lidmyoklonien	Myoklonien	Myoklonisch- aton / aton
Patient 1		x			
Patient 2		x			
Patient 3				X	
Patient 4		x			x
Patient 5	X	x		X	x
Patient 6	X	x			
Patient 7	X	x			
Patient 8	X	x	x		
Patient 9	X			X	
Patient 10	X				
Patient 11	X	x	x		x
Patient 12	X				
Patient 13		x			

Tabelle 33: Komorbiditäten bei Patienten mit Epilepsien unklarer Zuordnung

	Migräne	kognitive Erkrankung
Patient 1		
Patient 2		Sprachentwicklungsverzögerung
Patient 3		Geistige Behinderung
Patient 4		Motorische Entwicklungsverzögerung
Patient 5		Sprachentwicklungs- und motorische Entwicklungsverzögerung
Patient 6	x	Lernbehinderung
Patient 7		
Patient 8		Kognitive Entwicklungsstörung
Patient 9		Geistige Behinderung
Patient 10		Sprachentwicklungsverzögerung, fein- und grobmotorische Koordinationsschwierigkeiten
Patient 11		
Patient 12		Sprachentwicklungsverzögerung
Patient 13		

Außer Migräne und kognitiven Erkrankungen traten keine weiteren untersuchten Komorbiditäten auf.

Tabelle 34: Komorbiditäten in den Familien der Patienten mit Epilepsien unklarer Zuordnung

Positive Familienanamnese	Krampfanfälle	Bewegungsstörungen	Migräne	Herzrhythmusstörungen seit der Jugend	Paroxysmale Lähmungen	kognitive Erkrankung
Patient 1	x					
Patient 2	x	x ^a	x			x
Patient 3						
Patient 4	x					
Patient 5						
Patient 6			x			
Patient 7						
Patient 8	x		x			x
Patient 9	x					
Patient 10	x		x			
Patient 11	x		x			
Patient 12	x		x			
Patient 13						

^aTremor

Eigenanamnese

Psychomotorische Entwicklung:

Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung Vorschulkinder, eines der beiden zeigte eine normale Entwicklung, das andere Kind wies eine sprachliche Entwicklungsverzögerung auf.

Elf Patienten (85 %) besuchten eine Schule. Hiervon besuchten zwei Patienten (18 %) die Regelgrundschule, je einer (9 %) das Gymnasium, die Werkrealschule und die Sprachheilschule, drei (27 %) die Förderschule und ebenfalls drei (27 %) die Schule für Geistigbehinderte.

Spezielle Förderung:

Neun Patienten (69 %) erhielten Ergotherapie, drei (23 %) Logopädie, zwei (15 %) Physiotherapie und je ein Patient (8 %) Frühförderung und Psychomotorik.

Familienanamnese

Epilepsie:

Patient 10, 11 und 12 sind Geschwister (vgl. Fallbeispiel 3). In acht Familien hatte mindestens ein weiteres Familienmitglied eine Epilepsie.

Psychomotorische Entwicklung:

Zwei Elternteile hatten keinen Schulabschluss.

Fallbeispiel 3:

Diagnose: Epilepsie unklarer Zuordnung bei 3 Geschwistern

Krampfanfälle:

1. Geschwister:

- 3,2 Jahre: 1 Fieberkrampf
- 5,1 bis 6,6 Jahre: 5-15 x täglich Absenzen, Dauer von 3-10 Sekunden, starrer Blick und fehlende Reaktion auf die Umgebung.

2. Geschwister:

- 10 bis 16,8 Jahre: Generalisierte zum Teil atonische zum Teil tonisch-klonische Krampfanfälle, Dauer 2-5 Minuten.
Atonischen Krampfanfälle: In sich Zusammensacken, Bewusstlosigkeit, Hypotonie, Amnesie für das Ereignis.
Tonisch-klonischen Krampfanfällen: Bewusstlosigkeit, im Liegen ganzer Körper steif, nach dorsal überstreckt, im Anschluss symmetrisches Zucken am ganzen Körper, Amnesie für das Ereignis.
- 12 bis 16,9 Jahre: 5-15 x täglich Absenzen, Dauer von 3-10 Sekunden, starrer Blick und fehlende Reaktion auf die Umgebung, zum Teil Lidmyoklonien, einmalig prolongierter Dämmerzustand über circa 30 Minuten
- Rezidivierende Lidmyoklonien
- Als Auslöser für die Krampfanfälle: Stress, Nervosität und Flackerlicht

3. Geschwister:

- 4,8 bis 4,9 Jahre: 4 febrile Krampfanfälle, plötzlich nicht mehr ansprechbar, sich steif gemacht
- 4,9 bis 5,3 Jahre: 5-15 x täglich Absenzen (Dauer 3-10 Sekunden) mit abruptem Innehalten, fehlender Ansprechbarkeit, starrem Blick. Trigger: Stress und Flackerlicht

EEG:

1. Geschwister:

- Altersentsprechender Grundaktivität
- Reguläre bilateral frontal betonte Spike-Wave-Paroxysmen (Frequenz 2,5-3 Hertz)
- Aktivierung der ETPs bei Fotostimulation und Hyperventilation
- Kein Schlaf-EEG durchgeführt
- Unifokale ETP

2. Geschwister:

- Altersentsprechender Grundaktivität
- Bilateral frontal betonte irreguläre Spike-Wave-Paroxysmen und irreguläre Polyspike-Wave-Paroxysmen (Frequenz von 3-4 Hertz)
- Aktivierung der ETP bei Fotostimulation und im Schlaf
- Keine Aktivierung der ETP bei Hyperventilation
- Keine fokalen ETP

3. Geschwister:

- Instabile Grundaktivität
- Bilateral frontal betonte reguläre Spike-Wave-Paroxysmen (Frequenz von drei Hertz)
- Aktivierung der ETP bei Fotostimulation und im Schlaf
- Keine Aktivierung der ETP bei Hyperventilation
- Keine fokalen ETP

Erste medikamentöse Therapie:

1. Geschwister: Valproinsäure: Nicht anfallsfrei
2. Geschwister: Valproinsäure: Anfallsfreiheit , aber Unverträglichkeit
3. Geschwister: Valproinsäure: Anfallsfreiheit

Weitere Erkrankungen/ Symptome:

1. Geschwister (Follow-up bis zum Alter von 9,3 Jahren):
 - Sprachentwicklungsverzögerung
 - Fein- und grobmotorische Koordinationsschwierigkeiten
2. Geschwister (Follow-up bis zum Alter von 19,1 Jahren):
 - Keine Erkrankungen oder Symptome
3. Geschwister (Follow-up bis zum Alter von 11,9 Jahren):
 - Sprachentwicklungsverzögerung im Verlauf Normalisierung der Sprachentwicklung

Kindergarten/ Schulbesuch:

1. Geschwister: KBF-Kindergarten, dann Sprachheilschule
2. Geschwister: Gymnasium
3. Geschwister: Regelgrundschule

Familienanamnese:

- Vater und ein weiterer Verwandter väterlicherseits: Generalisierte Epilepsie
- Eltern und mehrere Tanten und Onkel väterlicher- und mütterlicherseits: Migräneattacken
- Schwester: Taubstumm

Beim ersten Geschwister wurde ein Schädel-MRT durchgeführt, das unauffällig war.

Die genetische Untersuchung bei einem der Patienten ergab keine Mutation in den untersuchten Anteilen der Gene SCN1A, SCN1B, GABRG2 und SCN2A. Eine weitergehende Analyse wurde veranlasst.

3.3. Vergleiche zwischen den verschiedenen Epilepsieformen

Im folgenden Abschnitt werden die verschiedenen Epilepsieformen unter fünf Teilaspekten miteinander verglichen:

1. Erste medikamentöse Therapie
2. Besuchter Schultyp
3. Spezielle Förderung
4. Komorbiditäten
5. Vergleich zwischen der frühkindlichen Absence-Epilepsie und der Absence-Epilepsie des Schulalters

3.3.1. Erste medikamentöse Therapie

In diesem Abschnitt wird das Ansprechen der unterschiedlichen Epilepsien auf die vier am häufigsten verwendeten Antikonvulsiva verglichen.

Valproinsäure ist das am häufigsten verwendete Antikonvulsivum mit meist gutem Therapieerfolg. Lamotrigin wurde lediglich bei der juvenile myoklonische Epilepsie, der juvenilen Absence-Epilepsie und der Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen häufiger verwendet. Levetiracetam wurde bei dem Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen häufiger als Valproinsäure eingesetzt. Eine Therapie mit Ethosuximid fand ausschließlich bei der frühkindlichen Absence-Epilepsie und der Absence-Epilepsie der Kindheit statt.

Tabelle 35: Erste medikamentöse Therapie und klinisches Ansprechen

		Frühkindliche Absence-Epilepsie	Absence-Epilepsie des Schulalters	Juvenile Absence-Epilepsie	Syndrom der Lidmyoklonien mit Absenzen	Frühkindliche Grand mal Epilepsie	Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen	Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit	Juvenile myoklonische Epilepsie	Epilepsie unklarer Zuordnung
Valproinsäure	Patientenzahl die Medikament erhielten	12	24	2	1	18	9	7	1		10
	Patientenzahl die anfallsfrei wurden	7 58 %	15 63 %	2 100 %	1 100 %	18 100 %	8 89 %	4 100 %	1 100 %		5 50 %
Lamotrigin	Patientenzahl die Medikament erhielten		4	8			11			3	1
	Patientenzahl die anfallsfrei wurden		1 25 %	3 38 %			10 91 %			1 33 %	0 0 %
Ethosuximid	Patientenzahl die Medikament erhielten	2	3								
	Patientenzahl die anfallsfrei wurden	2 100 %	2 67 %								
Levetiracetam	Patientenzahl die Medikament erhielten		1		3		1				
	Patientenzahl die anfallsfrei wurden		1 100 %		2 67 %		1 100 %				

3.3.2. Schulbesuch als Indikator für die geistige Entwicklung

Insgesamt besuchten 25 der 112 Schulkinder (22 %) eine Förderschule oder eine Schule für Geistigbehinderte. Eine Übersicht erhalten Sie in Tabelle 36.

Der Anteil an Kindern, die eine Förderschule oder Schule für Geistigbehinderte besuchten, war bei der Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen am höchsten; es besuchte kein Schüler die Regelschule. Je zwei der vier Schüler gingen auf eine Förderschule beziehungsweise auf eine Schule für

Geistigbehinderte. Bei der Gruppe der Epilepsie unklarer Zuordnung und bei der frühkindlichen Grand mal Epilepsie ist der Anteil der Schüler, die eine Förderschule oder Schule für Geistigbehinderte besuchen, mindestens 50 %.

Tabelle 36: Anteil der Schüler, die eine Förderschule oder Schule für Geistigbehinderte besuchten.

	Schüler insgesamt	Schüler an einer Förderschule	Schüler an einer Schule für Geistigbehinderte
Frühkindliche Absence-Epilepsie	13	2	15%
Absence-Epilepsie des Schulalters	33	2	6%
Juvenile Absence-Epilepsie	10		
Lidmyoklonien mit Absencen	5	1	20%
Frühkindliche Grand mal Epilepsie	10	4	40%
Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	21	1	5%
Epilepsie mit myoklonisch-atonen Anfällen	4	2	50%
Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit	0		
Juvenile myoklonische Epilepsie	5		
Epilepsie unklarer Zuordnung	13	6	46%
Insgesamt	114	18	16%

3.3.3. Spezielle Förderung

In der Tabelle 37 findet sich eine Auflistung darüber, welche spezielle Förderung die Patienten erhielten.

Patienten, die an einer Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen litten, erhielten am häufigsten spezielle Förderung, gefolgt von Patienten mit frühkindlicher Grand mal Epilepsie und Epilepsie unklarer Zuordnung.

Tabelle 37: Anzahl der Patienten die Ergotherapie, Logopädie, Frühförderung, Physiotherapie oder Psychomotorik erhielten

	Frühkindliche Absence-Epilepsie	Absence-Epilepsie des Schulalters	Juvenile Absence-Epilepsie	Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen	Frühkindliche Grand mal Epilepsie	Epilepsie mit ausserst generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen	Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit	Juvenile myoklonische Epilepsie	Epilepsie unklarer Zuordnung	Insgesamt
Patientenzahl Gesamt	14	33	10	5	22	21	8	1	5	13	132
Ergotherapie	5 36%	12 36%	2 20%	1 20%	9 41%	1 5%	6 75%			9 69%	45 34%
Logopädie	5 36%	4 12%	4 40%	1 20%	13 59%	1 5%	3 38%	1 100%		3 23%	35 27%
Frühförderung	1 7%				4 18%		1 13%			1 8%	7 5%
Physiotherapie	2 14%	1 3%		1 20%	4 18%	10 10%	2 25%		1 20%	2 15%	15 11%
Psychomotorik				1 20%	4 18%		2 25%			1 8%	8 6%

3.3.4. Komorbiditäten

Bewegungsstörungen:

Ein Studienpatient, der an einer frühkindlichen Absence-Epilepsie litt, hatte unerschöpfliche Kloni. Einen weiteren Patienten aus derselben Gruppe hatte eine belastungsabhängige paroxysmale Dystonie.

Ein Patient mit Absence-Epilepsie des Schulalters hatte eine paroxysmale anstrengungsinduzierte Dystonie mit dystonen Bewegungsstörungen, Kraftlosigkeit und Koordinationsproblemen (vgl. Fallbeispiel 2). Ein Patient, der an dem Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen litt, hatte einen kortikalen Myoklonus.

In einigen Familien kamen Tremores vor. Ein Patient mit frühkindlicher Grand mal Epilepsie hatte einen Intensionstremor. Zwei Familienmitglieder eines Patienten mit einer Epilepsie mit nur tonisch-klonischen Anfällen hatten einen Aktionstremor. Drei Familienmitglieder eines Patienten mit unklarer Epilepsie hatten einen nicht weiter definierten Tremor.

Migräne:

Sieben Studienpatienten litten unter Migräne. In 64 Familien der Studienpatienten hatte mindestens eine Person aus der Familie Migräne. Die Verteilung kann Tabelle 38 entnommen werden.

Tabelle 38: Migräne bei Studienpatienten und deren Angehörigen.

	Anzahl der Studienpatienten mit Migräne	Anzahl der Familien mit positiver Familienanamnese für Migräne
Frühkindliche Absence-Epilepsie	2 14 %	6
Absence-Epilepsie des Schulalters	3 9 %	18
Juvenile Absence-Epilepsie		3
Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen		2
Frühkindliche Grand mal Epilepsie	1 5 %	12
Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen		10
Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen		5
Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit		
Juvenile myoklonische Epilepsie		2
Epilepsie unklarer Zuordnung	1 8 %	6
Insgesamt	7 5 %	64

Herzrhythmusstörungen:

Kein Studienpatient hatte Herzrhythmusstörungen. Bei einem Familienmitglied aus der Gruppe der Epilepsie mit ausschließlich

generalisierten tonisch-klonischen Anfällen kam es bereits im Kindesalter zu Herzrhythmusstörungen. Bei allen anderen Familienmitgliedern kam es erst im höheren Alter zu Herzrhythmusstörungen, deren Genese nicht aus den Studiendaten hervorgeht.

Muskelschwäche:

Bei keinem Patienten und keinem Familienmitglied der Patienten trat eine Muskelschwäche auf.

Paroxysmale Lähmungen:

Bei einem Patienten, bei dem phänotypisch eine klassische Absence-Epilepsie des Schulalters vorlag, jedoch nach Beendigung der Datenerhebung für diese Studie ein GLUT1-Defekt nachgewiesen wurde, kam es zu paroxysmaler anstrengungsinduzierter Dystonie mit dystonen Bewegungsstörungen, Kraftlosigkeit und Koordinationsproblemen (s. o. Bewegungsstörungen); in seiner Familie hatten die Mutter und die Großmutter mütterlicherseits eine belastungsinduzierte Schwäche; seine Schwester litt unter einer Dystonie (s. Fallbeispiel 2). Ansonsten litt kein weiterer Studienteilnehmer und kein Familienangehöriger an einer paroxysmalen Lähmung.

3.3.5. Vergleich zwischen der frühkindlichen Absence-Epilepsie und der Absence-Epilepsie des Schulalters

In der Studie wurde zwischen der frühkindlichen Absence-Epilepsie und der Absence-Epilepsie des Schulalters unterschieden. Im Folgenden sollen diese Gruppen gegenüber gestellt werden.

In Tabelle 39 sind die EEG-Merkmale dieser beiden Gruppen aufgeführt, in Tabelle 40 wird der besuchte Schultyp aufgeführt.

Tabelle 39: Vergleich der EEG-Merkmale von Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie und Absence-Epilepsie des Schulalters

	Frühkindliche Absence-Epilepsie			Absence-Epilepsie des Schulalters		
	Ja	Nein	nicht durchgeführt	Ja	Nein	nicht durchgeführt
ETP im Schlaf	9 64 %	3 21 %	2 14 %	8 24 %	19 58 %	6 18 %
Aktivierung der ETP im Schlaf	5 36 %	7 50 %	2 14 %	2 6 %	25 76 %	6 18 %
Fotosensibilität	2 14 %	9 64 %	3 21 %	6 18 %	21 64 %	6 18 %
Aktivierung der ETP bei Hyperventilation	8 57 %	1 7 %	5 36 %	22 67 %	7 21 %	4 12 %
Fokale ETP	3 21 %	11 79 %		6 18 %	27 82 %	
Multifokale ETP	2 14 %	12 86 %		1 3 %	32 97 %	

Tabelle 40: Vergleich des besuchten Schultyps bei Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie und Kindern mit Absence-Epilepsie des Schulalters

Schultyp, der aktuell besucht wird	Frühkindliche Absence-Epilepsie		Absence-Epilepsie des Schulalters	
Regelgrundschule	4	29 %	13	39 %
Gymnasium	1	7 %	6	18 %
Realschule	2	14 %	5	15 %
Werkrealschule/Hauptschule	2	14 %	6	18 %
Förderschule	2	14 %	2	6 %
Schule für Geistigbehinderte	2	14 %		
Waldorfschule			1	3 %
Vorschulkind	1	7 %		

Patienten mit Absence-Epilepsien besuchten je nach Manifestationsalter unterschiedlich häufig eine Förderschule oder Schule für Geistigbehinderte. Bei Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie waren je zwei von 14 Patienten (14 %) auf einer Förderschule oder einer Schule für Geistigbehinderte. Bei der Absence-Epilepsie des Schulalters besuchten zwei von 33 Patienten (6 %) eine Förderschule; eine Schule für Geistigbehinderte wurde nicht besucht.

In der primären Therapie und dem Ansprechen darauf gab es keine relevanten Unterschiede.

4. Diskussion

4.1. Das Spektrum der Epilepsie-Syndrome

Das Verteilungsspektrum der Epilepsie-Syndrome in dieser Studie war wie folgt: 14 Patienten (11 %) litten unter frühkindlicher Absence-Epilepsie, 33 (25 %) unter der Absence-Epilepsie des Schulalters, zehn (8 %) unter juveniler Absence-Epilepsie, fünf (4 %) unter dem Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen, 22 (17 %) unter frühkindlicher Grand mal Epilepsie, 21 (16 %) unter der Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, acht (6 %) unter der Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen, einer (1 %) unter myoklonischer Epilepsie der frühen Kindheit, fünf (4 %) unter juveniler myoklonischer Epilepsie und 13 (10 %) hatten eine Epilepsie unklarer Zuordnung.

Vergleicht man das vorliegende Studienkollektiv mit anderen Kollektiven generalisierter Epilepsien des Kindesalters, so fällt auf, dass der Anteil an Epilepsien unklarer Zuordnung in unserem Patientenkollektiv mit 10 % der Patienten deutlich niedriger liegt als beispielsweise bei dem Studienkollektiv von Berg [Berg, et al. 1999], in dem 17 % der insgesamt 126 Patienten nicht einem Epilepsiesyndrom zuzuordnen waren. In dem vorliegenden Studienkollektiv kommt die niedrige Zahl an Epilepsien unklarer Zuordnung dadurch zustande, dass 32 % der Patienten Epilepsiesyndromen zugeordnet wurden, die nicht in der ILAE-Klassifikation berücksichtigt sind. Diese Syndrome sind die frühkindliche Absence-Epilepsie, die frühkindliche Grand mal Epilepsie und das Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen. Sie werden im folgenden Abschnitt dargestellt und charakterisiert.

Zu beachten ist außerdem, dass es sich bei der Studie von Berg et al 1999 um eine Inzidenzstudie handelt, während in unserem Patientenkollektiv nicht nur Neuerkrankungen berücksichtigt wurden, sondern alle Patienten die sich innerhalb von zwei Jahren in der EEG-Ambulanz in der Kinderklinik in Tübingen vorstellten und die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Zudem ist dadurch, dass das vorliegende Patientenkollektiv einer Spezialsprechstunde der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen entstammt, davon auszugehen, dass eine gewisse Selektion des Patientenkollektivs besteht. Es handelt sich also nicht um bevölkerungsbezogene epidemiologische Daten.

4.1.1. Syndrome die nicht in der ILAE-Klassifikation berücksichtigt werden

Während im deutschsprachigen Raum zwischen der frühkindlichen Absence-Epilepsie und der Absence-Epilepsie des Schulalters unterschieden wird, werden die beiden Syndrome in der internationalen Klassifikation zur kindlichen Absence-Epilepsie zusammengefasst.

Die hier vorliegenden Studiendaten weisen daraufhin, dass im Vergleich der frühkindlichen Absence-Epilepsie mit der Absence-Epilepsie des Schulalters keine relevanten Unterschiede in den EEG Befunden vorhanden sind. Lediglich sind nicht signifikante Häufungen von irregulären Spike-Waves (17 % bei frühkindlichen Absence-Epilepsie, 11% bei Absence-Epilepsie im Schulalter) und Polyspike-Waves (8 % frühkindlichen Absence-Epilepsie, 0 % bei Absence-Epilepsie im Schulalter) erwähnenswert. Ein deutlicher Unterschied zeigt sich bei den Daten zur kognitiven Entwicklung dieser Kinder. Während bei Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie vier von 14 Patienten (29 %) eine Förderschule oder eine Schule für Geistigbehinderte besuchten, waren es bei der Absence-Epilepsie des Schulalters nur zwei von 33 Patienten (6 %), die auf eine Förderschule gingen, eine Schule für Geistigbehinderte wurde nicht besucht. Bezüglich des Ansprechens auf die Therapie konnte kein relevanter Unterschied festgestellt werden. Die Ansprechrate bei der Therapie mit Valproinsäure lag bei der frühkindlichen Absence-Epilepsie bei 58 % (sieben von zwölf Patienten) und bei der Absence-Epilepsie des Schulalters bei 63 % (15 von 24 Patienten). Unter der Therapie mit Ethosuximid wurden bei der frühkindlichen Absence-Epilepsie 100 % (zwei von zwei Patienten) und bei der Absence-Epilepsie des Schulalters 67 % (zwei von drei Patienten) anfallsfrei. Eine Therapie mit Lamotrigin (einer von vier Patienten anfallsfrei), Levetiracetam (einer von einem Patient anfallsfrei), Oxcarbazepin (null von

einem Patient anfallsfrei) fand nur bei Patienten mit Absence-Epilepsie des Schulalters statt.

In der Literatur wird seit den 1960-iger Jahren von verschiedenen Autoren wie Doose, Cavazzuti, Aicardi, Chaix und Panayiotopoulos ein Epilepsiesyndrom der frühen Kindheit mit Absencen beschrieben.

Panayiotopoulos [Panayiotopoulos 2005a] beschreibt im iktalen EEG bei frühkindlicher Absence-Epilepsie Spike- oder Multispikewaves, die irregulärer als bei der Absence-Epilepsie des Schulalters sind; dies entspricht den Ergebnissen in der hier vorliegenden Studie. Des Weiteren postuliert er, dass die Langzeitprognose bei Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie schlechter sei als bei Kindern, die an einer Absence-Epilepsie des Schulalters leiden [Panayiotopoulos 2005a]. Aus den hier vorliegenden Daten mit Erfassen der besuchten Schulform als Indikator der geistigen Entwicklung lässt sich diese Vermutung unterstreichen. Bei Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie waren vier von 14 Patienten (29 %) auf einer Förderschule oder einer Schule für Geistigbehinderte. Bei der Absence-Epilepsie des Schulalters besuchten zwei von 33 Patienten (6 %) eine Förderschule; eine Schule für Geistigbehinderte wurde nicht besucht.

Panayiotopoulos [Panayiotopoulos 2005a] beschreibt, dass es bei der frühkindlichen Absence-Epilepsie häufiger zu großen Anfällen komme. Die hier vorliegenden Daten unterstützen diese Vermutung: Generalisierte tonisch-klonische oder generalisierte tonische Krampfanfälle hatten 36 % der Patienten mit frühkindlicher Absence-Epilepsie, aber nur 21 % der Patienten mit einer Absence-Epilepsie des Schulalters.

Die Ergebnisse der Studie bekräftigen eine Unterteilung in frühkindliche Absence-Epilepsie und Absence-Epilepsie des Schulalters aufgrund der festgestellten unterschiedlichen Prognose.

Das Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen wird in der ILAE-Klassifikation von 2010 nicht berücksichtigt. Typische Charakteristika sind

augenschlussinduzierte Lidmyoklonien mit generalisierten EEG-Veränderungen in Form von Paroxysmen mit und ohne klinisch relevanten Absencen, eine ausgeprägte Fotosensibilität, eine in der Regel normale kognitive Entwicklung und der Krankheitsbeginn in der Kindheit [Cloppenberg, et al. 2010;Neubauer, et al. 2005;Panayiotopoulos 2005a].

Abzugrenzen von den augenschlussinduzierten Lidmyoklonien mit generalisierten EEG-Veränderungen, die meist mit einer Bulbusdeviation nach oben einhergehen, sind Lidmyoklonien, die meist nicht durch Augenschluss induziert sind und seltener mit einer Bulbusdeviation einhergehen. Diese treten häufig bei anderen idiopathisch generalisierten Epilepsien oder Tic-Störungen auf [Cloppenberg, et al. 2010;Giannakodimos und Panayiotopoulos 1996].

Im Rahmen der Erkrankung kann es zu tonisch-klonischen Anfällen und Absencenstatus kommen. Oft werden diese durch Provokationsfaktoren wie Flackerlicht, Schlafentzug, Müdigkeit und Menstruation oder ungeeignete medikamentöse Therapie ausgelöst [Giannakodimos und Panayiotopoulos 1996]. Absencen treten unter medikamentöser Therapie meist nicht mehr auf. Lidmyoklonien sind häufig therapieresistent. Mehrere Untersuchungen deuten darauf hin, dass Levetiracetam im Gegensatz zu Valproinsäure potenter im Unterbinden der Lidmyoklonien ist. Deshalb sollte bei dem Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen Levetiracetam das Mittel der ersten Wahl in der Therapie sein. Dies steht im Gegensatz zu anderen Absence-Epilepsien, bei denen Valproinsäure Mittel der ersten Wahl ist. (Vgl. [Gburek-Augustat, et al. 2010] und [Panayiotopoulos 2005b] Seite 475-80)

Im Kollektiv dieser Studie kam das Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen bei fünf von 132 Kindern vor. Alle wiesen die typischen Charakteristika auf, das Manifestationsalter lag im Kindesalter mit einem Median von 5,8 Jahren. Im Gegensatz zu der in der Literatur beschriebenen, meist normalen kognitiven Entwicklung, zeigten sich in diesem Studienkollektiv bei drei von fünf Patienten leichte Auffälligkeiten in der kognitiven Entwicklung; ein Patient hatte eine kognitive Entwicklungsverzögerung, ein Patient eine deutliche

Sprachentwicklungsverzögerung und einer musste aufgrund seiner Lernschwierigkeiten die zweite Klasse der Regelgrundschule wiederholen.

Das Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen stellt nach Ansicht des Autors eine eigene Entität dar und hat prognostische und therapeutische Relevanz.

Wahrscheinlich ist die frühkindliche Grand mal Epilepsie eine Variante der Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die sich besonders früh manifestiert ([Siemes 2009] S. 257). Es gibt Überlappungen zu anderen Epilepsiesyndromen, die sich in der frühen Kindheit manifestieren, wie die Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen, das Dravet-Syndrom, das GEFS+-Syndrom und die frühkindliche Absence-Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen [Dooze, et al. 1998;Ernst 2007]. Es kommt zu febrilen und afebrilen generalisierten Anfällen im Kleinkindalter. Die Anfälle sind selten - meist unter zehn Grand mal Anfälle pro Patient - und die Prognose ist günstig, da die Anfälle unter Therapie oder mit Ende des Kleinkindalters meist sistieren. Nach dem Absetzen der medikamentösen Therapie bleiben 80 % der Kinder mit frühkindlicher Grand mal Epilepsie anfallsfrei. Die Kinder haben kaum oder keine Intelligenzdefizite, gelegentlich treten leichte Koordinationsstörungen und Hypotonie im Säuglingsalter auf, sonst in der Regel keine neurologischen Auffälligkeiten ([Diener und Mayer 1996] S. 233). Die Patienten sind gelegentlich fotosensibel (vgl. [Siemes 2009] S. 257, [Diener und Mayer 1996] S. 233 und [Dooze 2002] S. 128-130). Es tritt keine pathologische Aktivität im Schlaf auf (vgl. [Siemes 2009] S. 257, [Diener und Mayer 1996] S. 232-234, [Dooze 2002] S. 128-130, [Neubauer und Hahn 2012] S. 74 und [Guerrini und Aicardi 2003]).

In dieser Studie wurde bei 21 der 132 Patienten eine frühkindliche Grand mal Epilepsie diagnostiziert. Neun der 21 Patienten (43 %) litten initial unter Fieberkrämpfen. 95 % der Patienten waren unter medikamentöser Therapie anfallsfrei. In der Literatur finden sich Angaben, dass die Kinder, die an einer frühkindlichen Grand mal Epilepsie leiden, kaum oder keine Intelligenzdefizite haben. In unserem Kollektiv zeigte sich ein anderes Bild: 19 % der Kinder

besuchten einen Förder- oder die Sprachheilkindergarten. 40 % der insgesamt zehn Schulkinder besuchten eine Förderschule oder eine Schule für Geistigbehinderte. Ein Regelschulbesuch war nur im Grundschulbereich zu dokumentieren (fünf der zehn Kinder (50 %)). Es zeigte sich ein deutlich höherer Prozentsatz der Kinder in Förderschulen oder Schulen für Geistigbehinderte als in der Normalbevölkerung [Schwarz-Jung 2006]. Eine kognitive Testung und frühzeitige Förderung dieser Patienten ist daher unbedingt empfehlenswert.

Die Daten aus dieser Studie deuten darauf hin, dass die frühkindliche Grand mal Epilepsie als Syndrom eine Zwischenstellung zwischen dem Dravet-Syndrom und dem GEFS+ einnimmt. Dies wird auch in der Literatur, wie beispielsweise in der Übersichtarbeit von Ernst [Ernst 2007], diskutiert.

Beim Dravet-Syndrom treten im Gegensatz zur frühkindlichen Grand mal Epilepsie bereits im ersten Lebensjahr viele zum Teil prolongierte febrile und afebrile Anfälle auf. Im Verlauf treten Myoklonien, Absenzen und z.T. fokale Anfälle hinzu. Der Verlauf ist ungünstig. Nur selten werden diese Kinder anfallsfrei. Im zweiten bis dritten Lebensjahr wird meist eine Entwicklungsstörung bemerkt, viele der Betroffenen weisen im Verlauf eine geistige Behinderung auf. (Vgl. [Neubauer und Hahn 2012] und [Diener und Mayer 1996] S. 232-234)

Das GEFS+ Syndrom kann initial ähnlich imponieren, verläuft dann aber deutlich milder; die kognitive Entwicklung ist in der Regel nicht eingeschränkt. Meist findet sich ein autosomal-dominanter Erbgang mit entsprechender Familienanamnese. Beiden Entitäten liegt eine monogene Ursache zugrunde, meist eine SCN1A-Mutation. (Vgl. [Diener und Mayer 1996] S. 232-234, [Doose 2002] S. 128-130, [Neubauer und Hahn 2012] S. 74 und [Brunklaus und Zuberi 2014]) Da im Rahmen dieser Studie systematisch DNA-Proben zur genotypischen Charakterisierung gesammelt wurden, werden die genetischen Ergebnisse der frühkindlichen Grand mal Epilepsie von großem Interesse sein. Diese Ergebnisse werden in einer separaten Arbeit präsentiert werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Studie 58 % der Epilepsien der Patienten mit Hilfe der ILAE-Klassifikation zu klassifizieren waren. Erweitert man das phänotypische Spektrum um die oben genannten drei Syndrome - die frühkindliche Absence-Epilepsie, die frühkindliche Grand mal Epilepsie und das Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen – lassen sich weitere 32 % der Epilepsien klassifizieren.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten daraufhin, dass diese drei Epilepsiesyndrome sich nicht nur klinisch sondern eben auch in deren Prognose und deren medikamentösen Therapie von den anderen Epilepsieformen unterscheiden; somit hat die Syndromzuordnung für Patienten, die an einer solchen Epilepsie leiden, einen hohen klinischen Stellenwert. Eine weitere Untersuchung mit einem größeren Patientenkollektiv wäre sinnvoll.

4.2. Komorbiditäten

Im folgenden Abschnitt werden vorhandene Komorbiditäten der Studienpatienten und deren Familienmitglieder im Hinblick darauf diskutiert, ob sie weitere Hinweise auf eine spezifische - der Epilepsie gemeinsame - Pathogenese wie z. B. einer Ionenkanalstörung geben. Einschränkend muss hier beachtet werden, dass es sich nicht um eine epidemiologische Untersuchung handelt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren die Patienten unterschiedlich alt, Erkrankungen und Komorbiditäten, die sich erst im Verlauf manifestieren, sind deshalb gegebenenfalls nicht vollständig erfasst.

4.2.1. Migräne

An einer Migräne leiden weltweit circa 10 % [Obermann und Katsarava 2008] der Erwachsenen, die Einjahresprävalenz von Migräne in Europa liegt bei 14 % [Stovner und Hagen 2006]. Bis zu 17 % [Laurell, et al. 2004] der Kinder leiden an Migräne. In einer epidemiologischen Untersuchung lag die 6-Monatsprävalenz von Migräne bei Kindern zwischen 7 und 14 Jahren in Deutschland bei 7,5 % [Heinrich, et al. 2007]. In dieser Studie hatten sieben Patienten (5 %) eine Migräne. In einer Studie über die Häufigkeit von Migräne

bei Kinder mit Epilepsien wurde dagegen eine Migränehäufigkeit von bis zu 25 % beschrieben [Kelley, et al. 2012], wobei in diese Studie alle Epilepsieformen - nicht nur wie in dieser Studie idiopathisch generalisierte Epilepsien - berücksichtigt wurden. Eine längere Nachbeobachtungszeit der Patienten mit Epilepsien zum Erfassen der teilweise erst im Verlauf der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter auftretenden Migräneattacken wäre in einer weiterführenden Untersuchung sicherlich interessant.

In dem vorliegenden Kollektiv fanden sich weder eine Häufung von Migräne noch von hemiplegischen Migräneanfälle in einzelnen Familien.

4.2.2. Herzrhythmusstörungen

Kein Studienpatient hatte Herzrhythmusstörungen, und bei lediglich einem Familienmitglied eines Probanden waren Herzrhythmusstörungen im Kindesalter vorhanden. In einer Studie [Johnson, et al. 2009] wird ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Long-QT-Syndrom und Epilepsien beschrieben. Es wurde eine Häufung von epileptischen Anfällen bei dem Subtyp LQT2 gegenüber den anderen bekannten Subtypen LQT1 und LQT3 festgestellt. Beim LQT2 liegt eine Störung des Kaliumkanals (KCNH2) vor, der auch Ursache für eine Epilepsie sein könnte [Johnson, et al. 2009]. Dies ist pathogenetisch interessant; da das Long-QT- Syndrom jedoch sehr selten ist, ist dies in einer Erhebung wie in dieser Studie nicht zu erwarten.

4.2.3. Muskelschwäche

Durch Untererregbarkeit der Muskulatur kommt es zu Muskelschwäche oder Lähmungen. Unter anderem können Mutationen in Chlorid-, Natrium- oder Kalziumkanal hierfür verantwortlich sein [Lehmann-Horn, et al. 2000]. Im untersuchten Patientenkollektiv kam es zu keiner Muskelschwäche.

4.2.4. Paroxysmale Bewegungsstörungen

Paroxysmale Bewegungsstörungen können unter anderem durch Ionenkanalerkrankungen verursacht werden. Für einige Erkrankungen wie beispielsweise die episodische Ataxie wurden Störungen in Kaliumkanälen (episodische Ataxie Typ 1 mit Mutation im Gen KCNA1) beziehungsweise Kalziumkanälen (episodische Ataxie Typ 2 mit Mutation im Gen CACNA1A) nachgewiesen. Die Mutation im Gen CACNA1A findet sich auch bei der familiären hemiplegischen Migräne und bei der spinocerebellären Ataxie Typ 6. [Graves, et al. 2014;Guterman, et al. 2016;Ophoff, et al. 1996] Auch ein GLUT1-Defekt kann, neben einer Reihe anderer Symptome, Bewegungsstörungen wie eine episodische Ataxie verursachen. Beim GLUT1-Defekt besteht ein Defekt des Glucose-Transports ins ZNS, ursächlich ist eine Mutation im SLC2A1-Gen. [Ohshiro-Sasaki, et al. 2014;Tzadok, et al. 2014]

In unserem Kollektiv fand sich ein Patient, der neben einer frühkindlichen Absence-Epilepsie auch an einer belastungsabhängigen paroxysmalen Dystonie litt. Eine Ursache für eine gegebenenfalls gemeinsam zugrundeliegende Störung als Ursache für die Erkrankungen wurde bislang nicht gefunden. Ein Patient mit einer Absence-Epilepsie des Schulalters hatte eine paroxysmale anstrengungsinduzierte Dystonie, bei ihm wurde ein GLUT1-Defekt nachgewiesen (s. o. Fallbeispiel 2 und s. u. paroxysmale Lähmungen).

4.2.5. Paroxysmale Lähmungen

Periodische Lähmungen treten unter anderem bei der hyper- und der hypokalämischen periodischen Paralyse auf. Beide Erkrankungen werden durch Ionenkanaldefekte verursacht und autosomal-dominant vererbt. Bei der hypokalämischen periodischen Paralyse sind Mutationen im CACNA1S-Gen, das für einen spannungsgesteuerten Kalziumkanal kodiert, im SCN4A-Gen, das für einen Natriumkanal kodiert, und im KCNJ18-Gen nachgewiesen [Vicart, et al. 2002 update 2014]. Bei der hyperkalämischen periodischen Paralyse ist eine Mutation im SCN4A-Gen, das für einen Natriumkanal kodiert, nachgewiesen [Han und Kim 2011]. Auch bei anderen Störungen, die nicht in Zusammenhang

mit Ionenkanalstörungen zu sehen sind, wie beispielsweise beim GLUT1-Defekt, kommt es zu paroxysmalen Lähmungen [Ito, et al. 2015].

In dieser Studie traten paroxysmale Lähmungen nur bei einem Patienten auf. Bei diesem Patienten lag phänotypisch eine klassische Absence-Epilepsie des Schulalters vor. In der genetischen Untersuchung konnte ein GLUT1-Defekt nachgewiesen werden. Der Patient litt unter paroxysmaler anstrengungsinduzierter Dystonie mit unter anderem einer Kraftlosigkeit und Koordinationsproblemen während der Attacken; in seiner Familie hatten seine Mutter und die Großmutter mütterlicherseits eine belastungsinduzierte Schwäche; seine Schwester litt unter einer Dystonie (s. o. Fallbeispiel 1). Diese Symptome werden durch den vorliegenden GLUT1-Defekt hinreichend erklärt und in der Literatur zum Beispiel von Ito et al 2015 [Ito, et al. 2015] beschrieben. Bei diesem Patienten gibt es eine zugrundeliegende Störung - den GLUT1-Defekt - die sowohl die epileptischen Anfälle als auch die oben beschriebenen Komorbiditäten verursacht. Die genaue Erfassung von Komorbiditäten und der epileptischen Anfälle führten bei diesem Patienten zur Diagnose des GLUT1-Defekts und verdeutlichen die klinische Relevanz der Erfassung von Komorbiditäten bei Patienten mit epileptischen Anfällen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass besonders paroxysmale Störungen wie Lähmungen oder Bewegungsstörungen hinweisend auf eine Ionenkanalerkrankung bei Epilepsien sein können. In dieser Studie kam es bei einer Familie zu paroxysmalen Lähmungen, es konnte ein GLUT1-Defekt als Ursache diagnostiziert werden. Bei einem weiteren Patienten, der unter einer Absence-Epilepsie des Schulalters litt, kam es zu belastungsabhängigen paroxysmalen Dystonien. In diesem Fall steht eine genetische Untersuchung noch aus. Eine ausführliche Anamneseerhebung in Bezug auf Eigen- und Familienanamnese mit konkreter Erfragung von paroxysmalen Ereignissen sowie Erfragung von Symptomen, die durch Ionenkanalerkrankungen ausgelöst werden, ist sinnvoll. Bei Patienten und deren Familienmitgliedern mit paroxysmalen Ereignissen und/oder Häufung von Erkrankungen, deren Ursache eine Ionenkanalstörung ist, ist eine weiterführende genetische Untersuchung empfehlenswert.

5. Zusammenfassung

Die idiopathisch generalisierten Epilepsien haben einen vorwiegend genetischen Hintergrund. Inzwischen sind mehrere Einzelgene identifiziert worden, die pathogenetisch Funktionsstörungen in neuronalen Ionenkanälen bewirken. Ionenkanalstörungen verursachen ihrerseits Störungen des ZNS und der Muskulatur, die mit unterschiedlichen klinischen – auch nicht-epileptischen – Symptomen einhergehen. Zum einen ist die genaue Phänotypisierung der Epilepsien mit Zuordnung zu einem definierten klinischen Syndrom, zum anderen das Erkennen weiterer Komorbiditäten, die auf Ionenkanalstörungen hinweisen können, für die Diagnose und das Verständnis der Genotyp-Phänotyp-Korrelation von großer Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit hat daher zum Ziel, die idiopathisch generalisierten Epilepsien des Kindes- und Jugendalters phänotypisch beziehungsweise syndromatologisch möglichst exakt zu klassifizieren. Dies ist wichtig zur besseren Planung der Therapie sowie zur Prognoseabschätzung und war im Rahmen des Gesamtkontextes der Studie bedeutsam als Grundlage für die Genotypisierung. Die Genotypisierung ist nur auf der Basis gut definierter Phänotypen sinnvoll. Weitere Hinweise auf mögliche genetische Ursachen der Epilepsien kann die Analyse von Komorbiditäten geben, die den Epilepsien pathophysiologisch ähnlich sind, wie zum Beispiel Ionenkanalerkrankungen oder Störungen des Glucose-Transports ins ZNS.

In die vorliegende Studie eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche mit idiopathisch generalisierten Epilepsien, die in den Jahren 2009 und 2010 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen in Behandlung waren. 172 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, 132 Patienten nahmen an der Studie teil. Anhand standardisierter Fragebögen wurden Daten zur Epilepsie, der medikamentösen Therapie, der körperlichen und geistigen Entwicklung sowie der Eigen- und Familienanamnese in Bezug auf verschiedene Kanalopathien aus Akten, EEGs und Patientenbefragungen

erhoben. Zudem wurden DNA-Proben der Patienten gesammelt; diese Proben werden in einer separaten Studie ausgewertet.

In dieser Studie waren 58 % der Epilepsien mit Hilfe der aktuellen ILAE-Klassifikation phänotypisch klassifizierbar. Durch Einbeziehung weiterer, bislang nicht in der Klassifikation berücksichtigter Syndrome (frühkindliche Absence-Epilepsie, frühkindliche Grand mal Epilepsie sowie Syndrom der Lidmyoklonien mit Absencen) konnten weitere 32 % der Epilepsien klassifiziert werden, so dass lediglich 10 % der Epilepsien keinem Syndrom eindeutig zuzuordnen waren. Die drei zusätzlichen Epilepsiesyndrome unterscheiden sich phänotypisch eindeutig von den anderen Epilepsien und sollten daher in der klinischen Diagnostik und Therapie berücksichtigt werden.

Die systematische Erhebung von – den Epilepsien pathophysiologisch verwandten – anderen paroxysmalen Störungen ergab in Einzelfällen auffällige Befunde, die auf gemeinsame Ursachen hinwiesen, wie zum Beispiel das Vorhandensein von Absencen sowie paroxysmalen Dyskinesien in einer Familie, bei der schließlich eine GLUT1-Defizienz genetisch diagnostiziert wurde.

Die vorliegende Arbeit gibt Hinweise darauf, dass der exakten Phänotypisierung der Epilepsien sowie die gezielte Suche nach Komorbiditäten bei den Patienten und deren Familien in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht eine große Bedeutung zukommt.

6. Anhang

6.1. Datenerhebungsbogen

Name:	Vorname:	
Geschlecht:	Geburtsdatum:	
Straße:		Telefonnummer:
Postleitzahl:	Wohnort:	
Ethnischer Hintergrund:		
<u>Epilepsie-Diagnose:</u>		
<u>Fieberkrämpfe:</u>		
<i>Wenn ja:</i>	Erstereignis:	Ende: Häufigkeit:
Semiologie:		
<u>Afebrile Anfälle:</u>		
<u>Anfallstyp 1:</u>		
Erstereignis:	Letztes Ereignis:	Initiale Häufigkeit:
Anfallsdauer:	Auslöser/Triggerfaktoren:	
Sind die Anfälle einer bestimmten Tageszeit zuzuordnen?		
Semiologie:		
<u>Anfallstyp 2:</u>		
Erstereignis:	Letztes Ereignis:	Initiale Häufigkeit:
Anfallsdauer:	Auslöser/Triggerfaktoren:	
Sind die Anfälle einer bestimmten Tageszeit zuzuordnen?		
Semiologie:		
1. Medikamentöse Therapie:		Ansprechen auf Therapie:
Maximale Dosierung des 1. Medikaments (in mg/KG/d):		
Wurde ein MRT des Schädels durchgeführt?		<i>Wenn ja, wann?</i>
Gab es bei der Bildgebung Auffälligkeiten?		
<u>Entwicklung:</u>		
<u>NUR BEI VORSCHULKINDERN :</u>		
<u>Bitte geben Sie an, in welchem Alter der Patient folgende Fähigkeiten erlernte:</u>		
Freies Sitzen	1. Wort (außer Mama & Papa):	Freies Gehen:
2-Wortsätze:	Treppen-Gehen freihändig und alternierend:	
Welche Form von Kindergarten besucht/besuchte der Patient?		
Welchen Schultyp besucht der Patient?		
Erhielt/erhält der Patient spezielle Förderung? Wenn ja, welche?		
Ausbildungsgrad der Eltern:		Beruf der Eltern:
Schultyp, den Geschwister des Patienten besuchen:		

Eigen- und Familienanamnese

Leidet/litt der Patient oder Familienangehörige des Patienten an folgenden Symptomen/Krankheiten:

Zur Familie zählen Großeltern, Eltern, Tanten, Onkel, Geschwister, Cousinen/Cousins des Patienten.

Bitte geben Sie an, wer in der Familie des Patienten darunter leidet/litt.

	Patient	Familie
Krampfanfälle/ Anfallsleiden:		
Bewegungsstörungen:		
Synkopen:		
Herzrhythmusstörungen:		
Muskelkrämpfe:		
Muskelschwäche:		
Paroxysmale Lähmungen:		
Nachtblindheit:		
Taubheit:		
Migräne:		
Kognitive Erkrankung/ Lernstörungen:		
Sonstiges:		

Falls Stammbaumskizze erforderlich, bitte separates Blatt verwenden.

Fand eine Blutentnahme statt?

Anmerkung?

Tag der Datenerhebung aus Akten:

Tag der Erhebung durch den Fragebogen:

Rekrutierender Arzt:

6.2. Grenzsteine der Entwicklung

Grenzsteine der Entwicklung: 90% Perzentile nach Largo und Michaelis

Alter	Motorik	Kognitiv	Sprache	Sozialisation
3 Monate	Sicheres Kopfheben in Bauchlage, Abstützen auf die Unterarme; Hände, Finger werden über die Körpermittellinie zusammengebracht	Sich bewegende Objekte werden mit Augen verfolgt	Differenziertes, intentionelles Schreien (Hunger, Unbehagen, Schmerz)	Anhaltender Blickkontakt. Versuch, durch aktive Änderung der Kopf- und Blickkontakt zu halten. Lächeln auf bekanntes und fremdes Gesicht
6 Monate	Beim langsamen Hochziehen zum Sitzen werden die Arme gebeugt, der Kopf wird in der Rumpfebene gehalten; Gegenstände, Spielzeug werden von einer Hand in die andere transferiert, palmares, radial betontes Greifen mit der ganzen Hand	Objekte werden von einer Hand in die andere transferiert und in den Mund gesteckt, Aktivitäten in nächster Umgebung aufmerksam verfolgt	Spontanes, variationsreiches Vokalisieren, für sich alleine und auf Ansprache („Dialog“)	Zugewandtes Ansprechen, taktile Kontaktaufnahme, spielerischer rascher Lagewechsel löst vergnügliche Reaktionen aus. Freude an nonverbaler positiver Kommunikation
9 Monate	Sicheres, zeitlich nicht beschränktes freies Sitzen mit geradem Rücken und guter Kopfkontrolle; Gegenstände werden in einer oder in beiden Händen gehalten, taktil intensiv exploriert	Intensive Hand-Mund-Augen-Exploration von Objekten	Spontanes Vokalisieren mit längeren A-Lautreihungen (w a-w a-w a-ra-ra)	Sicheres Unterscheiden bekannter und fremder Personen, mit und ohne Fremdeln
12 Monate	Stehen gelingt sicher mit Festhalten an Möbeln oder Wänden; Pinzettengriff mit Daumen und Zeigefinger	Findet Objekt, das vor den Augen versteckt wurde, rasch wieder	Silbenverdoppelung mit „a“ (mama, papa, dada)	Fähig, selbst soziale Interaktionen zu initiieren, fortzuführen und zu beenden
15 Monate	Gehen mit Festhalten an Händen durch Erwaachsenene oder an Möbeln, Wänden; Zwei Klötzchen können nach Aufforderung (und Zeigen) aufeinander gesetzt werden	Objekte werden manipuliert, auf ihre einfachste Verwendbarkeit geprüft	Pseudosprache, Mama, Papa sinngemäß	Kinderreime, Fingerspiele, Nachahmspiele, rhythmische Spiele werden geschätzt
18 Monate	Freies Gehen mit sicherer Gleichgewichts-Kontrolle; Gegenstände, vom Kind in der Hand gehalten, werden auf Verlangen hergegeben, in ein Gefäß hineingetan oder herausgeholt	Baut Turm aus 2-4 Klötzen (Zeigen erlaubt), betrachtet gerne altersentsprechende Bilderbücher, zeigt auf Bekanntes, Rollenspiel mit sich selbst	Symbolsprache (w a-w a u), nicht-verständliche Kinder- und Einwortsprache werden zur Kommunikation verwendet	Einfache Gebote, Verbote werden verstanden und mehr oder weniger beachtet.
2 Jahre	Kind rennt sicher, umsteuert dabei Hindernisse; Buchseiten werden einzeln umgedreht. Bonbons werden geschickt aus ihrer Umhüllung gewickelt	Kleine Rollenspiele (Puppe, Bär), Ansätze zu eigeninitiiertem (konstruktivem) Spiel	Ein- bis Zweiwortsprache	Spielt für sich alleine im Raum, in dem die Bezugsperson sich nicht aufhält
3 Jahre	Beidbeiniges Hüpfen von einer untersten Treppenstufe; Kleine Gegenstände werden präzise mit den vordersten Fingeranteilen ergriffen und an anderer Stelle wieder auf- oder eingesetzt	Zeichnet „Kopffüßler“. Kommentiert was gemacht wurde. Objekte werden im Spiel in Bedeutung abstrahiert und so genutzt. Intensive „als ob“- und Rollenspiele	Drei- bis Fünf-Wortsätze; ich du, Plural. Redet für sich beim Spielen	Hilft gerne bei Haus-, Gartenarbeit. Ahmt Tätigkeiten Erwachsener nach
4 Jahre	Treppen-Gehen freihändig und alternierend; steht mind. 3 Sek. auf einem Bein		erzählt längere Geschichten nach; gute Grammatik	detailliertes Rollenspiel; ordnet Farben zu; malt Kopffüßler
5 Jahre	steht mind. 5 Sek auf einem Bein; hüpf 5 Mal auf einem Bein		Aussprache praktisch fehlerfrei	ausdauerndes konstruktives Spiel, Regelspiele; malt detaillierten Strichmann

Auszug aus:

Touwen BCL, Normale neurologische Entwicklung: Die nicht bestehenden Inter- und Intra-Item-Beziehungen. In: Entwicklungsneurologie, herausgegeben von Michaelis R, Nolte R, Buchwald-Saal M, Haas G. Kohlhammer, Stuttgart 1984.

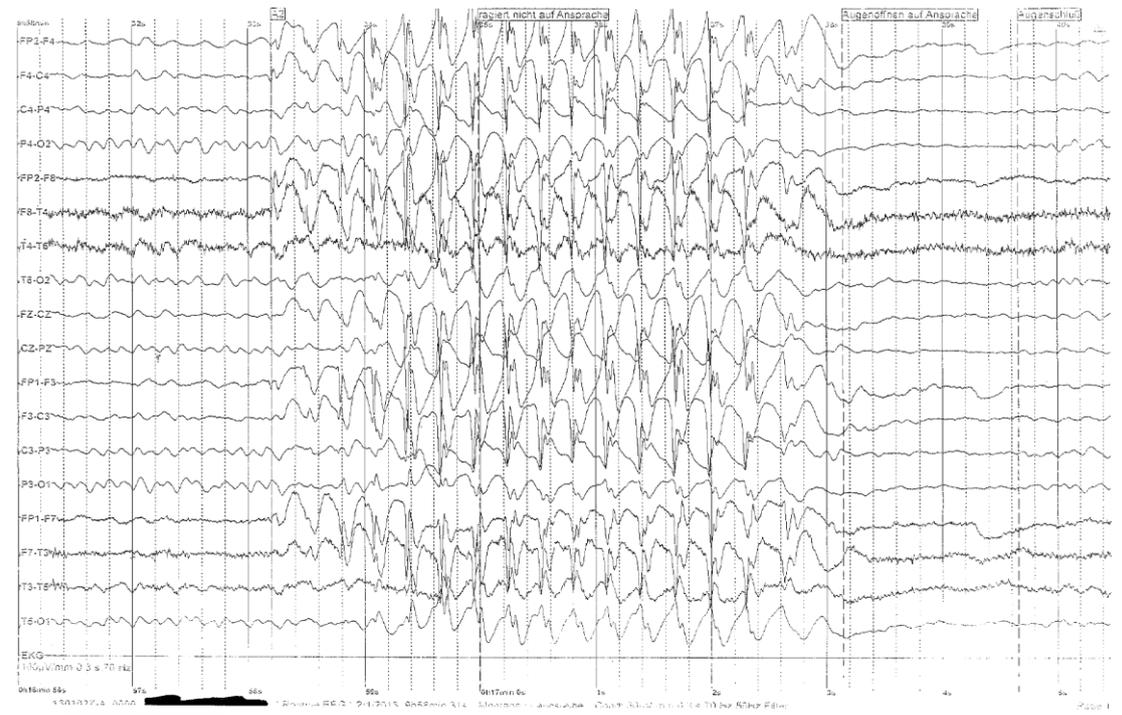
Largo, R.H., et al., Language development of term and preterm children during the first five years of life. Dev Med Child Neurol, 1986. 28(3): p. 333-50

6.3. Beispiel EEGs

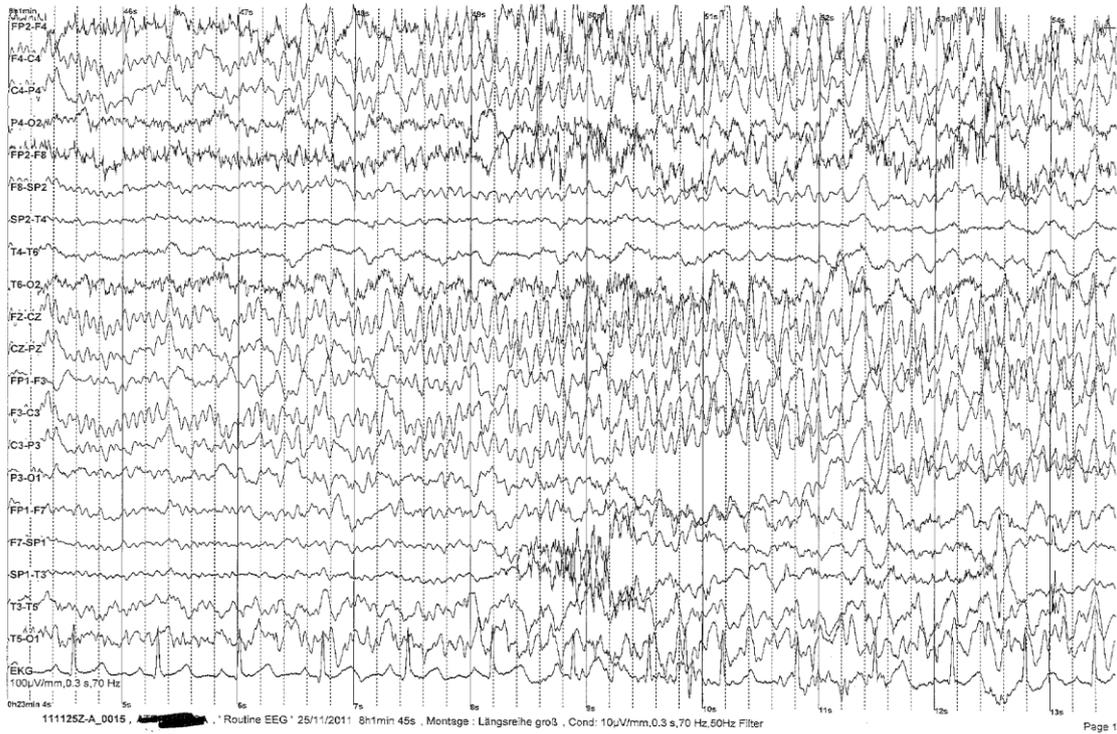
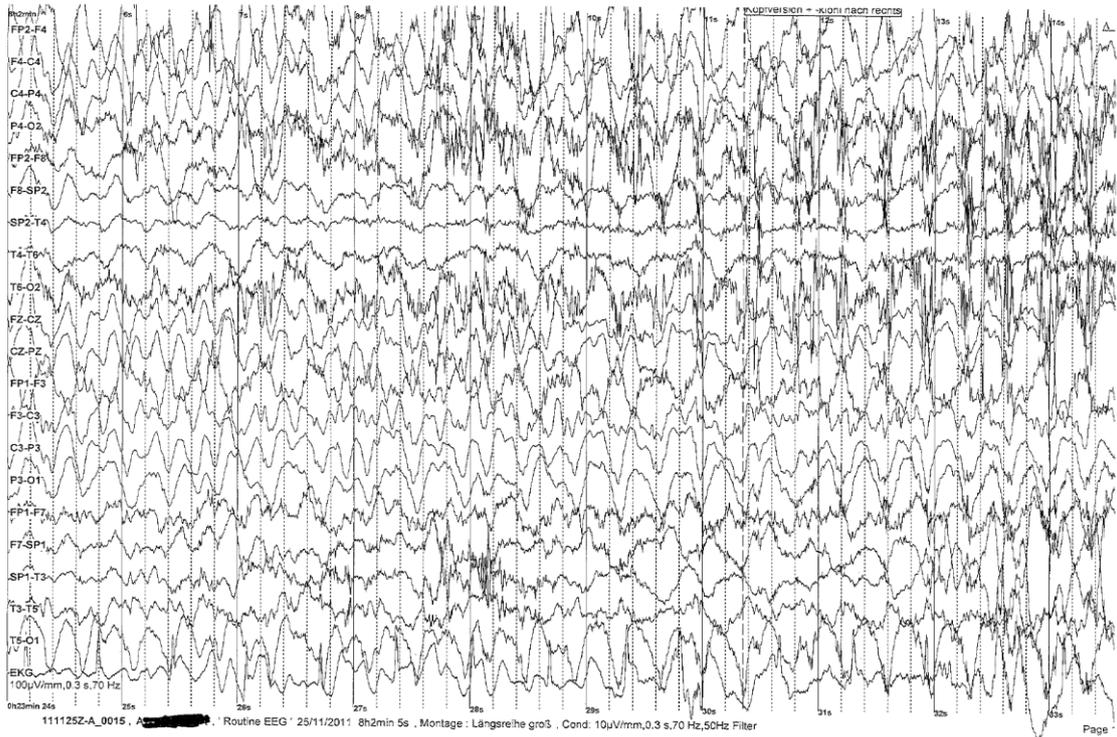
Theta-Rhythmisierung:

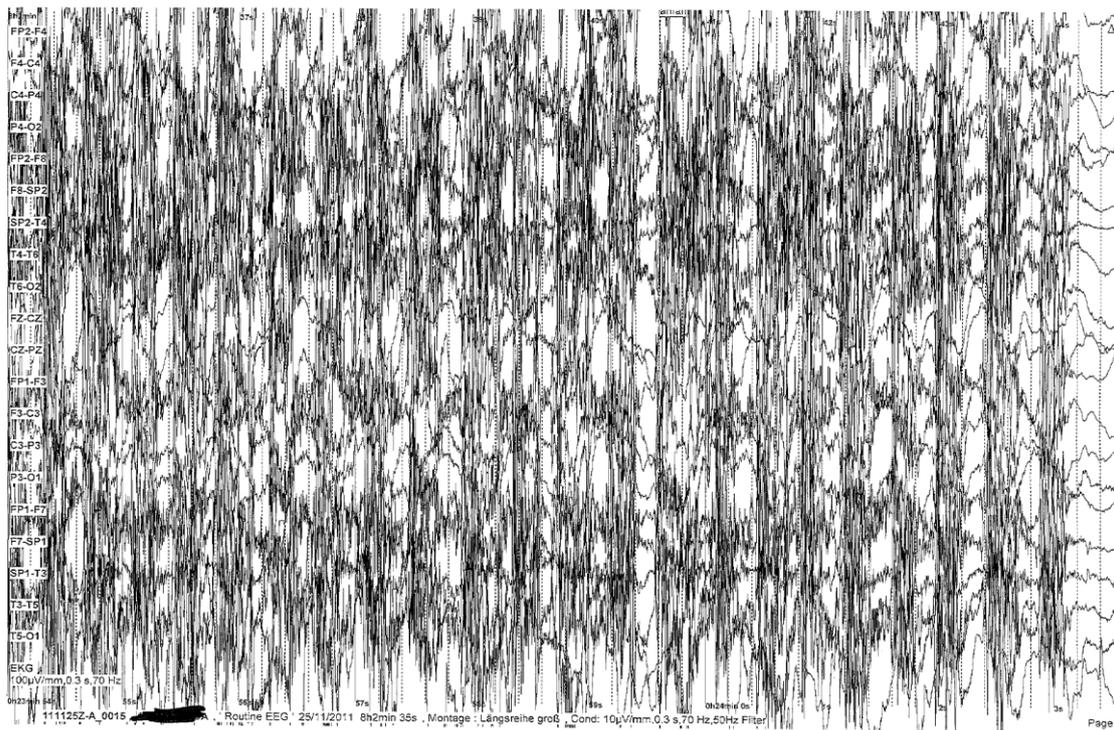
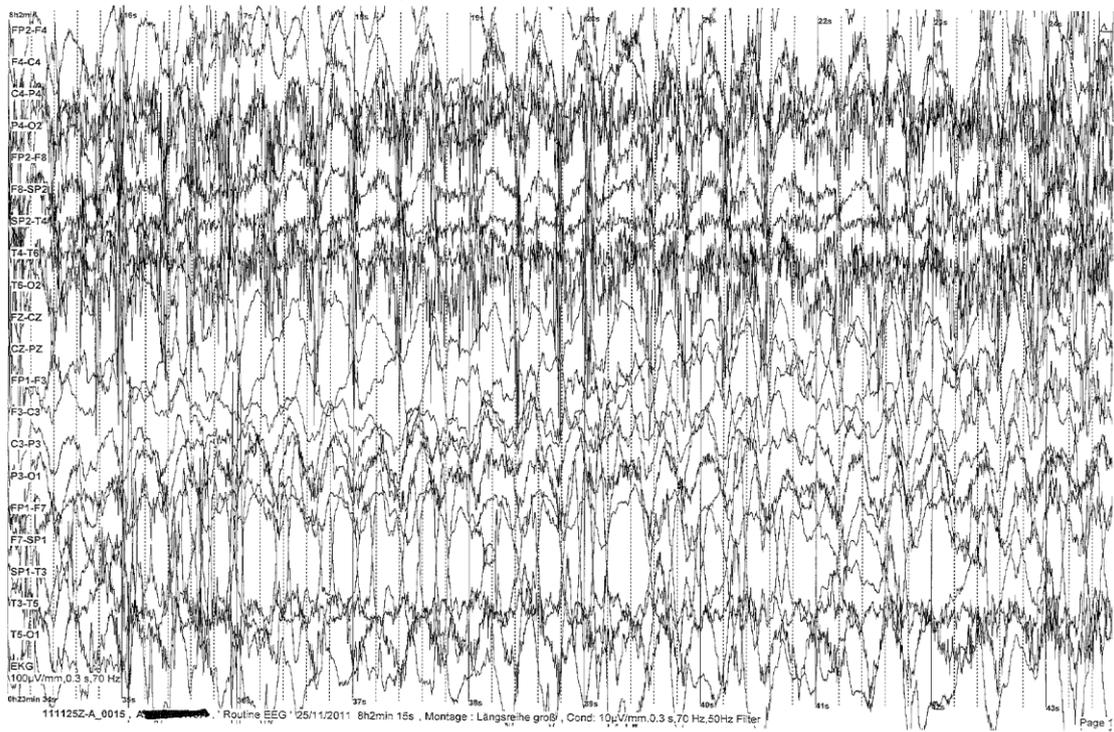


Typische Absence:



Tonisch-klonischer Anfall:





7. Literaturverzeichnis

Appleton R, Beirne M und Acomb B (2000) Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*, 9: 108-111.

Berg AT, Shinnar S, Levy SR und Testa FM (1999) Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*, 40: 445-452.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P und Scheffer IE (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51: 676-685.

Bernard G und Shevell M (2008) Channelopathies: A Review. *Pediatr Neurol*, 38: 73–85.

Brunklaus A und Zuberi SM (2014) Dravet syndrome - From epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia*, 55: 979-984.

Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E und Dooley JM (1996) Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*, 37: 19-23.

Cloppenborg T, Classen G, Korn-Merker E, Polster T und Ebner A (2010) Jeavons-Syndrom. *Z. Epileptol.*, 23: 244–248.

Curatolo P, Moavero R, Lo Castro A und Cerminara C (2009) Pharmacotherapy of idiopathic generalized epilepsies. *Expert Opin Pharmacother*, 10: 5-17.

Diener W und Mayer H (1996) Epilepsiesyndrome des Kindes- und Jugendalters. Interdisziplinäre medizinisch/psychologische Studie über Klinik, medikamentöse Therapie, Prognose und Neuropsychologie. München: Zuckschwerdt-Verl. S. 232-234.

Doose H, Lunau H, Castiglione E und Waltz S (1998) Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics*, 29: 229-238.

Doose H (2002) Das EEG bei Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. Hamburg: Destin Arzneimittel GmbH. S. 24-30, S. 128-189.

Doron Y, Epstein O, Heyman E und Lahat E (2013) Neuro-psychiatric comorbidity among children and adolescents who suffer from epilepsy. *Harefuah*, 152: 39-42, 58.

Ernst J-P (2007) Epilepsie. Pädiatrie up2date, 2: 149-172.

Farwell JR, Dodrill CB und Batzel LW (1985) Neuropsychological abilities of children with epilepsy. *Epilepsia*, 26: 395-400.

Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P und Engel J, Jr. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46: 470-472.

Gaitatzis A, Trimble MR und Sander JW (2004) The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 110: 207-220.

Gardiner M (2005) Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 46 Suppl 9: 15-20.

Gburek-Augustat J, Ruf S, Döbler-Neumann M, Horber V, Krägeloh-Mann I und Wolff M (2010) Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): An unrecognized generalized epileptic syndrome? *Neuropediatrics*, 41: 1346.

Giannakodimos S und Panayiotopoulos CP (1996) Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia*, 37: 36-44.

Gibbs FA, Davis H und Lennox WG (1935) The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch. Neurol. Psychiat*, 34: 1133–1148.

Graves TD, Cha YH, Hahn AF, Barohn R, Salajegheh MK, Griggs RC, Bundy BN, Jen JC, Baloh RW und Hanna MG (2014) Episodic ataxia type 1: clinical characterization, quality of life and genotype-phenotype correlation. *Brain*, 137: 1009-1018.

Guerrini R und Aicardi J (2003) Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol*, 20: 449-461.

Guterman EL, Yurgionas B und Nelson AB (2016) Pearls & Oysters: Episodic ataxia type 2: Case report and review of the literature. *Neurology*, 86: 239-241.

Han JY und Kim JB (2011) Familial hyperkalemic periodic paralysis caused by a de novo mutation in the sodium channel gene SCN4A. *Korean J Pediatr*, 54: 470-472.

Hauser WA (1994) The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*, 35: 1-6.

- Heinrich M, Morris L, Gaßmann J und Kröner-Herwig B (2007) Kopfschmerzhäufigkeit und Kopfschmerztypen bei Kindern und Jugendlichen - Ergebnisse einer epidemiologischen Befragung. *Akt Neurol*, 34: 457-463.
- Idiazabal-Alecha MA und Kosno M (2012) Attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy in childhood. *Rev Neurol*, 54: 89-93.
- Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T und Oguni H (2015) Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev*, 37: 780-789.
- Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA und Ackerman MJ (2009) Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology*, 72: 224-231.
- Kelley SA, Hartman AL und Kossoff EH (2012) Comorbidity of migraine in children presenting with epilepsy to a tertiary care center. *Neurology*, 79: 468-473.
- King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ und Berkovic SF (1998) Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet*, 352: 1007-1011.
- Largo RH, Molinari L, Comenale Pinto L, Weber M und Duc G (1986) Language development of term and preterm children during the first five years of life. *Dev Med Child Neurol*, 28: 333-350.
- Laurell K, Larsson B und Eeg-Olofsson O (2004) Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia*, 24: 380-388.
- Lehmann-Horn F, Lerche H, Mitrovic N und Jurkat-Rott K (2000) Ionenkanalerkrankungen – Krankheitsbilder. *Dtsch Arztebl International*, 97: 1902-1907.
- Lerche H, Weber YG, Jurkat-Rott K und Lehmann-Horn F (2005) Ion channel defects in idiopathic epilepsies. *Curr Pharm Des*, 11: 2737-2752.
- Markand ON (2003) Pearls, perils, and pitfalls in the use of the electroencephalogram. *Semin Neurol*, 23: 7-46.
- Mayer H (1999) Teilleistungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie: Anmerkungen zu einem (neuro-) psychologischen Syndrom. *Epilepsieblätter*, 21-31.

Metrakos K und Metrakos JD (1961) Genetics of convulsive disorders. II. Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. *Neurology*, 11: 474-483.

Mizrahi EM (1984) Electroencephalographic/polygraphic/video monitoring in childhood epilepsy. *J Pediatr*, 105: 1-9.

Mullen SA, Marini C, Suls A, Mei D, Della Giustina E, Buti D, Arsov T, Damiano J, Lawrence K, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE und Guerrini R (2011) Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol*, 68: 1152-1155.

Neubauer BA, Waltz S, Grothe M, Hahn A, Tuxhorn I, Sander T, Kurlemann G und Stephani U (2005) Photosensitivity: genetics and clinical significance. *Adv Neurol*, 95: 217-226.

Neubauer BA und Hahn A (2012) *Dooses Epilepsien im Kindes- und Jugendalter*. 12. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer. S. 74, S. 81, S. 82, S. 89

Obermann M und Katsarava Z (2008) Epidemiology of unilateral headaches. *Expert Rev Neurother*, 8: 1313-1320.

Ohshiro-Sasaki A, Shimbo H, Takano K, Wada T und Osaka H (2014) A three-year-old boy with glucose transporter type 1 deficiency syndrome presenting with episodic ataxia. *Pediatr Neurol*, 50: 99-100.

Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mhrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, Van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD und Frants RR (1996) Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*, 87: 543-552.

Panayiotopoulos CP, Obeid T und Tahan AR (1994) Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia*, 35: 285-296.

Panayiotopoulos CP (2005a) Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 46 Suppl 9: 57-66.

Panayiotopoulos CP (2005b) *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing. S. 475–80.

Pellock JM (2004) Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy. *Neurology*, 62: 17-23.

Schwarz-Jung S (2006) Wenn besondere Förderung notwendig ist: Sonderschulen und sonderpädagogische Förderung in Baden-Württemberg. *Statistisches Monatsheft Baden-Württemberg*, 7: 22-25.

- Seidenberg M, Beck N, Geisser M, Giordani B, Sackellares JC, Berent S, Dreifuss FE und Boll TJ (1986) Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia*, 27: 753-759.
- Seneviratne U, Cook M und D'souza W (2012) The electroencephalogram of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 53: 234-248.
- Siemes H (2009) *Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen*. 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber. S. 58, S. 62, S. 241-257.
- Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE und Berkovic SF (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: 201-203.
- Stollhoff K, Ancker U und Commentz J (2004) Koinzidenz von Epilepsie und ADHS. *Kinder- und Jugendarzt*, 35: 197.
- Stovner LJ und Hagen K (2006) Prevalence, burden, and cost of headache disorders. *Curr Opin Neurol*, 19: 281-285.
- Sturniolo MG und Galletti F (1994) Idiopathic epilepsy and school achievement. *Arch Dis Child*, 70: 424-428.
- Tzadok M, Nissenkorn A, Porper K, Matot I, Marcu S, Anikster Y, Menascu S, Bercovich D und Ben Zeev B (2014) The many faces of Glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol*, 29: 349-359.
- Vicart S, Sternberg D, Arzel-Hezode M, Franques J, Bendahhou S, Lory P, Hainque B, Fournier E, Nicole S und Fontaine B (2002 update 2014) Hypokalemic Periodic Paralysis. In: *GeneReviews* (1993-2016). Herausgeber: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH und Stephens K. Seattle (WA): University of Washington.
- Weber YG und Lerche H (2008) Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Dev Med Child Neurol*, 50: 648-654.
- Weinmann H-M (1986) *Ableitung und Beschreibung des kindlichen EEG*. 2. Auflage. Flensburg: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH. S. 29.
- Wellach I (2015) *Praxisbuch EEG: Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. S. 113-115.

Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE und Dooley JM (1996) Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, 47: 912-918.

Yadegari S und Bahrami P (2013) Idiopathic (primary) generalized epilepsy. Traditional versus new antiepileptic drugs. *Neurosciences*, 18: 117-121.

Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Epilepsien mit generalisierten Anfällen im Kindes- und Jugendalter: Phänotypisierung und Komorbiditäten“ von mir selbstständig verfasst ist und ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Stellen, die dem Sinne oder dem Wortlaut nach anderer Werke entnommen sind, habe ich durch Angabe der Quelle und der verwendeten Sekundärliteratur gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann, Frau Dr. Janina Gburek-Augustat und Herr Dr. Markus Wolff.

Die Patientenauswahl erfolgte eigenständig, bei der Befragung der Patienten und ihrer Eltern unterstützten mich Frau Dr. Susanne Ruf, Frau Dr. Ulrike Gaiser, Frau Dr. Iciar Sanchez und Herr Dr. Markus Wolff.

Die Informationsgewinnung aus den Akten, EEGs und MRTs erfolgte eigenständig, bei unklaren Befunden unterstützten mich Frau Dr. Janina Gburek und Herrn Dr. Markus Wolff bei der Beurteilung.

Frau Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann und Herr Dr. Markus Wolff haben die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Tübingen, den 26. Juni 2017

Andrea Maria Nusche

Danksagung

Ich danke Frau Professor Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann für die Möglichkeit, in ihrer Abteilung über dieses Thema promovieren zu können. Vielen Dank für die, in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Markus Wolff und Frau Dr. Janina Gburek-Augustat verfasste, interessante Themenstellung und Festlegung der für die Studie notwendigen Rahmenbedingungen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Janina Gburek-Augustat und Herrn Dr. Markus Wolff für die ausgezeichnete Betreuung während jeder Phase der entstehenden Dissertation. Ihre vielen fachlichen Ratschläge und Denkanstöße sowie ihre stetige Unterstützung und Hilfsbereitschaft ermöglichte mir die Durchführung dieser Studie. Herr Dr. Markus Wolff unterstützte sehr hilfreich und mit einem außergewöhnlichen Engagement die Erstellung der endgültigen schriftlichen Form.

Ebenso gebührt mein Dank Frau Dr. Susanne Ruf, Frau Dr. Ulrike Gaiser, Frau Dr. Iciar Sanchez und den Kinderkrankenschwestern der EEG-Ambulanz, die mich bei der Patientenrekrutierung unterstützten und für meine zahlreichen Fragen jederzeit zur Verfügung standen.

Auch danke ich allen Patienten, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Besonders Ursula Bürkert, Dr. Christoph Lung und meinem Vater Karl-Heinz Dentler danke ich für das Lesen dieser Promotionsarbeit sowie für ihre Anregungen.

Ich danke meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Adelheid und Karl-Heinz Dentler, meinen Freunden und meinen Bekannten, die sich stets für mich und meine Arbeit interessierten und mich auf verschiedenste Weisen unterstützten.

Mein größter Dank gebührt meinem Mann, Marcus Nusche, der mich während meines Studiums und der Promotionsarbeit immer unterstützte. Ohne seine liebevollen und aufmunternden Worte und ohne seinen Beistand in schwierigen Situationen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Lebenslauf