

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie
und dem Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss von Epilepsie und AEDs auf psychosoziale
Komorbiditäten in einer großen pädiatrischen Kohorte

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Valeria Valova
aus Sofia

Datum der Promotion: 26.06.2022

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis:

Abbildungsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abstract (Deutsch).....	V
Abstract (Englisch).....	VII
1. Einleitung.....	1
1.1. Das Krankheitsbild der Epilepsie.....	1
1.1.1. Definition, Klassifikation und Ätiologie.....	1
1.1.2. Epidemiologie.....	3
1.1.3. Historischer Überblick und Stigmatisierung.....	3
1.2. Psychosoziale Aspekte.....	5
1.3. Zielsetzung der Arbeit.....	7
2. Methodik.....	8
2.1. Datenerhebung.....	8
2.2. Beschreibung des Erhebungsbogens.....	9
2.3. Statistik.....	10
3. Ergebnisse.....	11
3.1. Demographische und krankheitsspezifische Parameter.....	11
3.2. Kognition.....	13
3.3. Verhalten.....	15
3.4. Lebenskontextfaktoren.....	16
3.4.1. Ausbildung.....	16
3.4.2. Soziale Kontakte.....	19
3.4.3. Wohnsituation.....	20
3.4.4. Funktionelle Unabhängigkeit.....	20
4. Diskussion.....	23
4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse.....	23
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	24

4.2.1. Kognition und Verhalten.....	24
4.2.2. Ausbildung und soziale Kontakte.....	28
4.2.3. Wohnsituation, Unabhängigkeit.....	31
4.3. Limitationen.....	32
4.4. Klinische Relevanz.....	33
5. Zusammenfassung.....	35
6. Literaturverzeichnis.....	37
7. Anhang.....	44
8. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....	54
8.1.Eidesstattliche Erklärung.....	54
8.2. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	55
9. Lebenslauf.....	57
10. Publikationsliste.....	59
11. Danksagung.....	60

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Ursache der Epilepsie.....	12
Abbildung 2: Einnahme von AEDs.....	12
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Ursache der Epilepsie und Kognition.....	14
Abbildung 4: Ausmaß der antikonvulsiven Therapie und Kognition.....	15
Abbildung 5: Korrelation zwischen Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten und Epilepsiedauer.....	16
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Kindergarten-, Schulform und Ursache der Epilepsie bzw. Alter beim ersten Anfall	17
Abbildung 7: Einflussfaktoren auf soziale Kontakte.....	20
Abbildung 8: Faktoren, die das Vorhandensein einer Pflegestufe beeinflussen.....	22

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
AED(s)	antiepileptic drug(s) (aus dem Englischen: Antiepileptikum)
bzw.	beziehungsweise
EEG	Elektroenzephalogramm
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
IBM SPSS	International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences (Statistiksoftware)
ICD 10	Internationale Klassifikation von Krankheiten, 10. Version (aus dem Englischen: International Classification of Diseases)
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie (aus dem Englischen: International League against Epilepsy)
IQ	Intelligenzquotient
KABC	Kaufman Assessment Battery for Children
Kita	Kindertagesstätte (Kindergarten)
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte (Medizinsoftware)
SD	Standardabweichung (aus dem Englischen: standard deviation)
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
vs.	versus
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Abstract

Einleitung: Epilepsie ist eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen im Kindesalter. Obwohl zerebrale Anfälle das Hauptsymptom darstellen, beeinflusst Epilepsie auch viele andere Lebensaspekte wie Kognition, Verhalten, Ausbildung, soziale Fähigkeiten und Unabhängigkeit. Epilepsie ist mit einer Vielzahl psychosozialer Komorbiditäten assoziiert, die langfristige negative Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen haben können. Komorbide Störungen sind häufig bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie und belasten nicht selten Patienten und Umfeld mehr als die epileptischen Anfälle selbst. Trotzdem werden sie unterdiagnostiziert und dementsprechend ungenügend behandelt. Die frühzeitige Erkennung und Bewältigung dieser Komorbiditäten ist daher ein entscheidender Teil vom Management der Epilepsie im Kindesalter. Die Ursachen dieser Komorbiditäten sind multifaktoriell. Obwohl zahlreiche Studien zum Thema durchgeführt und verschiedene Risikofaktoren identifiziert wurden, bleibt vieles noch unbekannt. Ziel dieser Arbeit war, basierend auf Daten einer großen pädiatrischen Kohorte Faktoren zu finden, die negativ mit dem psychosozialen Outcome bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie assoziiert sind.

Methoden: Auf der Basis von 371 Patientenakten führten wir eine retrospektive Querschnittsstudie durch. Eingeschlossen wurden Epilepsiepatienten, unabhängig von Epilepsietyp und der Krankheitsschwere, die 2017 im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) der Charité – Universitätsmedizin behandelt wurden. Mithilfe eines Erfassungsbogens wurden relevante demographische, epilepsiespezifische und psychosoziale Daten erfasst.

Ergebnisse: Unsere Daten zeigen, dass bekannte Ätiologie, früher Krankheitsbeginn und Polypharmazie negativen Einfluss auf die Kognition haben. Lange Epilepsiedauer korreliert negativ mit dem Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten. Ähnlich wirken sich bekannte Ursache, frühe Manifestation, lange Epilepsiedauer und hohe Anzahl an AEDs nachteilig auf die schulische Ausbildungssituation aus. Unsere Ergebnisse demonstrieren die negativen Auswirkungen von Ätiologie, frühem Krankheitsbeginn, hoher Anzahl an AEDs, langer Therapiedauer und Auftreten eines Status epilepticus auf die sozialen Kontakte. Das Vorhandensein einer Pflegestufe korreliert signifikant mit der Ursache, Alter bei Manifestation, Anzahl von Medikamenten, Therapie- und Epilepsiedauer, Auftreten eines Status epilepticus und gestörten sozialen Kontakten.

Schlussfolgerung: Zusammengefasst verdeutlichen unsere Daten die negativen Auswirkungen von Epilepsie und AEDs auf verschiedene Funktions- und Lebensbereiche. Manche Einflussfaktoren auf die psychosozialen Komorbiditäten sind veränderbar. Frühzeitige ätiologische Diagnose und die Wahl einer optimalen Therapie sind essenziell für die Verbesserung vom langfristigen psychosozialen Outcome. Die Therapie sollte auf jeden Patienten individuell zugeschnitten sein, mit Beachtung sowohl Nutzen als auch potentieller Risiken. Bei ausgewählten Patienten sollten alternative Therapieoptionen, wie Epilepsiechirurgie, Vagusnerv-Stimulation oder ketogene Diät frühzeitig erwogen werden. Die frühe Erkennung und Bewältigung komorbider Störungen ist ebenfalls ein wichtiger Bestandteil vom Management der Epilepsie im Kindes- und Jugendalter.

Abstract

Introduction: Epilepsy is one of the most common chronic neurologic disorders in childhood. Epilepsy extends beyond seizures, it also affects other aspects of life - cognition, behaviour, education, social skills, functional independence. Epilepsy is associated with a variety of psychosocial comorbidities that can negatively impact the lives of those affected in the long term. Psychosocial comorbidities are common in children with epilepsy and are often more disabling than the seizures themselves. Nevertheless, such comorbid conditions often remain underdiagnosed and, consequently, insufficiently treated. Coping with such difficulties is therefore a crucial part of managing childhood epilepsy. The cause of these comorbidities is multifactorial. Although extensive research has been conducted on the topic and various risk factors have been identified, much still remains unknown. The aim of this study was to identify factors associated with negative psychosocial outcome in children and adolescents with epilepsy based on data from a large pediatric cohort.

Methods: We conducted a retrospective, cross-sectional study based on medical records of 371 pediatric epilepsy patients, independent of their seizure type and severity, who were treated in 2017 at the Center for Chronically Sick Children at Charité – University Medicine Berlin. Using a standardized data collection sheet, we extracted demographic, seizure-specific and psychosocial data.

Results: Our data show that patients with epilepsy of known cause, early-onset epilepsy and polypharmacy were more likely to display cognitive impairment. Long epilepsy duration correlated negatively with behaviour problems. Known etiology, early onset of disease, long epilepsy duration and higher number of concurrent AEDs were associated with requiring special education services. Similarly, known cause, early-onset epilepsy, polypharmacy, long therapy duration and status epilepticus had an adverse effect on social contacts. Functional independence impairment correlated significantly with etiology, age at onset, number of AEDs, illness and therapy duration, status epilepticus and impaired social contacts.

Conclusion: Our data highlights the negative impact of epilepsy and AEDs on different aspects of life. Some of the factors associated with psychosocial comorbidity are modifiable. Early etiological diagnosis and optimal therapy are essential for improving the long-term psychosocial outcome. Treatment should be tailored to each patient

individually, balancing between both benefits and potential risks. In selected patients, alternative therapy options such as epilepsy surgery, vagal nerve stimulation or ketogenic diet should be considered early in the disease course. Early diagnosis and therapy of comorbid conditions are an important part of the management of childhood epilepsy.

1. Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild der Epilepsie

1.1.1 Definition, Klassifikation und Ätiologie

Ein epileptischer Anfall ist definiert als das transiente Auftreten von klinischen Zeichen oder Symptomen als Folge einer abnormalen exzessiven oder abnormalen synchronen neuronalen Aktivität des Gehirns. Dieser vorübergehenden Veränderung der neuronalen Aktivität liegt eine abnorme neuronale Erregbarkeit zugrunde, die sich als übermäßige oder hypersynchrone elektrische Potentialentladungen von Neuronen im Gehirn äußert (1, 2). Es wird angenommen, dass ein epileptischer Anfall durch Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Einflüssen zustande kommt (3). Epileptische Anfälle können sich sehr variabel darstellen, die klinische Manifestation ist abhängig von der Lokalisation. Sie können motorische, sensorische und autonome Funktionen, Bewusstsein, Gefühlslage, Gedächtnis, Kognition oder Verhalten beeinträchtigen, allein oder in Kombination (4). Man unterscheidet zwischen dem Symptom ‚epileptischer Anfall‘ und der Erkrankung ‚Epilepsie‘, die einen Zustand des Gehirns mit erhöhter Anfälligkeit für Netzwerkstörungen beschreibt. Als Epilepsie bezeichnet man das Auftreten rezidivierender unprovoked epileptischer Anfälle (2). Epilepsie ist eine Erkrankung, die durch eine anhaltende Prädisposition oder Veranlagung des Gehirns für epileptische Anfälle gekennzeichnet ist und mit neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen verbunden ist (1). Epilepsie ist eine sehr heterogene Erkrankung charakterisiert durch viele mögliche Anfallstypen, Epilepsiesyndrome, verschiedene Ätiologien und eine variable Prognose (5).

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) schlägt ein mehrstufiges diagnostisches Konzept vor, das auf verfügbaren Informationen und diagnostischen Ressourcen basiert. Die Eigen- bzw. Fremdanamnese hat eine große diagnostische Bedeutung sowohl für die Differentialdiagnose als auch für die Klassifikation einer Epilepsie. Als erstes gilt festzustellen, ob das paroxysmale Ereignis tatsächlich ein epileptischer Anfall war und anhand der ursprünglichen klinischen Manifestation den Anfallstyp zu bestimmen. Abhängig vom Ursprungsort im Gehirn unterscheidet man folgende Typen: fokal, generalisiert, unbekannt. Fokale Anfälle bleiben auf eine Hemisphäre beschränkt, während generalisierte Anfälle bilateral sind (6). Bei unbekanntem Anfällen lässt sich die

Lokalisation nicht näher beurteilen und klassifizieren. Alle Anfallstypen lassen sich in motorisch und non-motorisch weiterunterteilen, sowohl fokale als auch generalisierte Anfälle können in bewusst und nicht-bewusst erlebte Anfälle eingeteilt werden (7). Basierend auf dem klinischen Anfallstyp kann der Epilepsietyp bestimmt werden, unterstützt durch EEG-Befunde und Bildgebung (8). Eine Epilepsie kann generalisiert, fokal, generalisiert und fokal (wenn Patienten sowohl generalisierte als auch fokale Anfälle haben) oder unbekannt (bei unklarem Ursprung der Anfälle) sein (8). Unter einem Epilepsiesyndrom versteht man eine Gruppe klinischer Merkmale und diagnostischer Befunde, die gehäuft gemeinsam auftreten und zusammen eine charakteristische Erkrankung definieren, mit Ähnlichkeiten in Bezug auf Anfallstyp, Alter bei Manifestation, EEG-Befunden, auslösenden Faktoren, Therapieansprechen und Prognose (2, 8).

Laut der aktuellen ILAE-Klassifikation aus 2017 gibt es sechs ätiologische Kategorien: strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, (auto)immun, unbekannt (8). Deutliche strukturelle Defekte können mit einem wesentlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie verbunden sein (5). Eine strukturelle Ätiologie bezieht sich auf sichtbare Auffälligkeiten in der kranialen Bildgebung, die zusammen mit der neurophysiologischen und klinischen Beurteilung schlussfolgern lassen, dass die strukturelle Anomalie die wahrscheinlichste Ursache der Epilepsie ist (8). Von einer genetisch verursachten Epilepsie spricht man, wenn Anfälle ein Kernsymptom einer bekannten oder mutmaßlichen Mutation sind (6). Obwohl technische Fortschritte in der Genetik unser Verständnis der Pathogenese verbessert haben, die der Epilepsie zugrunde liegenden Gene bleiben oft unbekannt. Eine ZNS-Infektion kann sowohl zu akuten symptomatischen Krampfanfällen, als auch zur postinfektiösen Entwicklung einer Epilepsie führen (5). Eine Reihe von metabolischen Stoffwechselstörungen und biochemischen Veränderungen im Körper sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie assoziiert (5, 8). Immunologische Prozesse und autoimmunvermittelte Entzündungen des ZNS können ebenfalls in eine Epilepsie resultieren (5). Epilepsien können nicht immer einer einzigen Ätiologie zugeordnet werden - manche Ursachen lassen sich am besten durch eine Kombination von Kategorien beschreiben. Es gibt zahlreiche Fälle, in denen die zugrundeliegende Ätiologie nicht bekannt ist. Epilepsien unbekannter Genese sind häufig, laut der Literatur stellen sie ein Drittel aller Fälle dar (5).

Zur symptomatischen Behandlung einer Epilepsie stehen zahlreiche antikonvulsive Medikamente (AEDs) zur Verfügung. Obwohl sie zu verschiedenen pharmakologischen Gruppen gehören, entfalten sie ihre Wirkung durch Senkung der neuronalen Erregbarkeit (2). Die Wahl eines passenden AED und das Therapieansprechen hängen oft mit der Ätiologie zusammen, somit hat die Ätiologie einen erheblichen Einfluss auf die Behandlung (2). Die zugrundeliegende Ursache hat Auswirkungen auch auf den Therapieverlauf – durch gezielte Behandlung genetischer Ursachen kann der AED-Bedarf reduziert werden, bei strukturellen Epilepsien kann ein chirurgischer Eingriff in Erwägung gezogen werden. Manche Ursachen lassen sich gezielt oder kausal therapieren, eine frühzeitige ätiologische Diagnose ist daher extrem wichtig, um Prognose und Outcome zu verbessern. Das Outcome ist allerdings nicht nur von Diagnostik, Therapie und krankheitsspezifische Faktoren abhängig – psychosoziale Aspekte spielen dabei auch eine wichtige Rolle.

1.1.2 Epidemiologie

Epilepsie ist eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (9). Die Lebenszeitprävalenz beträgt 1% (9, 10). Weltweit leiden 50 Millionen Menschen an Epilepsie, 33 Millionen davon sind Kinder (11). Zwei Drittel aller Epilepsien beginnen vor dem 20. Lebensjahr (12). Es wird geschätzt, dass 1 von 26 Personen im Laufe ihres Lebens eine Epilepsie entwickeln wird (13). Das unreife, sich entwickelnde Gehirn ist anfälliger für Netzwerkstörungen als das reife Gehirn, daher ist die Inzidenz von Epilepsie in den ersten Lebensjahren am höchsten und nimmt mit zunehmendem Alter während der Kindheit ab (14). Höhere Inzidenzen finden sich in ressourcenarmen Ländern mit schlechterer Gesundheitsversorgung, in Industrieländern mit hohem Einkommen scheinen arme Menschen vermehrt betroffen zu sein (15, 16).

1.1.3 Historischer Überblick und Stigmatisierung

Das Wort „Epilepsie“ stammt aus dem Altgriechischen und bedeutet „Anfall“ oder „Übergriff“, im Sinne von „ergreifen“, „besitzen“ – ein Hinweis auf den angeblich übernatürlichen Ursprung der Krankheit (17, 18). Epilepsie war im Laufe der Geschichte immer mit Stigma assoziiert. Ein bekannter Neurologe hat die Geschichte der Epilepsie

folgendermaßen zusammengefasst: ‚4000 Jahre Unwissen, Aberglaube und Stigma, gefolgt von 100 Jahre Wissen, Aberglaube und Stigma‘ (19). Obwohl bereits Hippokrates eine organische Ursache vermutet hat, wurden je nach Epoche, Religion und Kultur unterschiedliche Missverständnisse und Mythen über Epilepsie verbreitet (20). Die betroffenen Menschen wurden entweder als Auserwählt oder als vom Teufel besessen betrachtet, abhängig von dem vorherrschenden Medizinkonzept zu einer bestimmten Zeit an einem bestimmten Ort. Man war auch der fälschlichen Überzeugung Epilepsiekranken seien von Dämonen oder bösen Geistern besessen oder dass Epilepsie ansteckend sei. Epilepsie war auch mit Hexerei verbunden, was vielen Menschen Verfolgung und den Tod einbrachte. Andererseits war man der Meinung, dass Epilepsiekranken Kontakt mit Gott hätten, somit wurde Epilepsie mit besonderen Fähigkeiten in Verbindung gebracht, einschließlich der Fähigkeit, andere zu heilen (21). Genauso heterogen und vielseitig wie die Erklärungsansätze waren die damals durchgeführten Behandlungen. Therapieoptionen reichten von Gebeten, Fasten, Opfern, Aderlass über Exorzismus, bis hin zur Trepanation, bei der der Schädel der Betroffenen geöffnet wurde in der Hoffnung, dass der böse Geist dadurch entweichen würde (21, 22). Erst im späten 17. und 18. Jahrhundert hat sich das Konzept der Epilepsie als Funktionsstörung des Gehirns durchgesetzt, die Ärzte begannen sich von den veralteten Vorstellungen zu lösen (20, 21).

Trotz medizinischer Fortschritte und Bemühungen weltweiter Kampagnen zur Verbesserung von öffentlichem Bewusstsein, Verständnis und Akzeptanz von Epilepsie, bestehen auch heute, im 21. Jahrhundert, Vorurteile und Missverständnisse gegenüber Epilepsiepatienten (23). Mehr als die Hälfte aller Epilepsiepatienten haben Stigmatisierung erfahren (24). Stigmata, die mit Epilepsie in Verbindung gebracht werden, haben negative Auswirkungen auf das psychosoziale Outcome, beeinträchtigen die Lebensqualität und erhöhen die Krankheitslast von Patienten, psychosoziale Stigmatisierung beeinflusst alle Lebensaspekte eines Individuums (25, 26). Das assoziierte Stigma belastet die Patienten häufig (26). Das Ausmaß, in dem Stigma mit Epilepsie in Verbindung gebracht wird, kommt dem mit AIDS verbundenen Stigma sehr nahe (27).

1.2 Psychosoziale Aspekte

Obwohl zerebrale Anfälle das Hauptsymptom einer Epilepsie sind, sind die Folgen dieser Erkrankung nicht nur auf neurobiologische und physische Bereiche beschränkt. Epilepsie beeinflusst auch Kognition, Verhalten, soziale Fähigkeiten und viele andere Lebensbereiche – auch bekannt als die psychosozialen Komorbiditäten (28, 29). Epilepsie ist eine biopsychosoziale Erkrankung, sowohl biologische als auch psychosoziale Faktoren sind in allen Aspekten der Krankheit beteiligt (29). Die Ursachen dieser Komorbiditäten sind multifaktoriell. Komorbide Störungen sind variabel und häufig bei Kindern mit Epilepsie, oft belasten sie die Patienten mehr als die epileptischen Anfälle selbst (30). Besonders bei Kindern sind die psychosozialen Effekte epileptischer Anfälle besonders ausgeprägt (31). Die psychosozialen Auswirkungen hängen nicht immer mit der Krankheitsschwere zusammen, da Epilepsie eine stigmatisierte Erkrankung ist (32). Sogar bei Anfallsfreiheit gibt es erhebliche langfristige psychosoziale Folgen (33). In dieser Arbeit haben wir uns auf folgende Aspekte konzentriert: Kognition, Verhalten, Ausbildung, soziale Kontakte und funktionelle Unabhängigkeit.

Epilepsie ist mit signifikanten kognitiven und behavioralen Störungen assoziiert. Sie können unabhängig vom Zustand der Anfallkontrolle auftreten (34). Diese Komorbiditäten sind mit einer schlechteren Lebensqualität, vermehrt sozialen Problemen und beeinträchtigten sozialen Fähigkeiten verbunden, die sich alle negativ auf die langfristige psychosoziale Situation auswirken. Sowohl kognitive als auch behaviorale Komorbiditäten sind oft unterdiagnostiziert und werden dementsprechend nicht genügend behandelt (35). Die genauen Ursachen solcher Störungen sind nicht vollständig geklärt, man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Epilepsiepatienten haben eine höhere Prävalenz neuropsychologischer Störungen als die Allgemeinbevölkerung aufgrund komplexer Interaktionen zwischen mehreren facettenreichen und überlappenden Einflussfaktoren – neben krankheitsspezifischen Faktoren wie Ätiologie bzw. zugrunde liegende Neuropathologie, Alter bei Krankheitsbeginn, Epilepsiedauer, Anfallsfrequenz und –kontrolle und spielen auch AEDs eine wichtige Rolle (34, 36-38). Sowohl die Erkrankung selbst als auch die Therapie können negative Folgen auf Kognition und Verhalten haben. Das Auftreten von rezidivierenden Anfällen während der kritischen Phase der neuralen Reifung im Kindesalter hat negative Auswirkungen auf Struktur und Funktion des sich entwickelnden Gehirns, was ein Risiko für die kognitive Entwicklung darstellt (39, 40). Obwohl eine

Anfallsremission durch antikonvulsive Therapie positive Auswirkungen auf die psychosozialen Komorbiditäten haben kann, können AEDs und ihre unerwünschten Nebenwirkungen Kognition und Verhalten negativ beeinflussen.

Kognitive Profile bei Epilepsie sind so unterschiedlich und vielseitig wie die epileptischen Syndrome selbst (41). Die Studienlage bezüglich der Auswirkung von Epilepsie im Kindesalter auf die Intelligenz ist sehr heterogen. Während manche Kinder keine oder nur minimale kognitive Einschränkungen haben, sind andere schwer beeinträchtigt. Zusammengenommen deuten die Daten auf eine milde, aber messbare Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit hin (42).

Es ist bekannt, dass Kinder mit Epilepsie ein erhöhtes Risiko haben, Verhaltensprobleme zu entwickeln. Verhaltensstörungen sind bei Kindern mit Epilepsie bis zu 4,8-mal häufiger als bei gesunden Kindern und etwa 2,5-mal häufiger als bei Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen (38). Es scheint einen Zusammenhang zwischen Kognition und Verhalten zu geben – Kinder mit erheblichen kognitiven Einschränkungen haben ein erhöhtes Risiko, Verhaltensstörungen zu entwickeln (43). Verhaltensauffälligkeiten können aber auch bei normaler Intelligenz und unabhängig von der Anfallssituation auftreten (34, 44).

Epilepsie beeinträchtigt auch andere wichtige Lebensdomäne – wie soziale Fähigkeiten, die für die zwischenmenschliche Kommunikation und Lebensqualität essenziell sind (34). Außerdem kann Epilepsie Einschränkungen bei der Durchführung verschiedener täglicher Aktivitäten verursachen und damit die Unabhängigkeit bzw. Selbständigkeit der Patienten negativ beeinflussen (45).

All diese komorbide Störungen können die schulische Leistung beeinflussen. Kinder und Jugendliche mit Epilepsie besuchen häufiger Förderschulen im Vergleich zu ihren Altersgenossen (46). Außerdem haben sie mehr Schwierigkeiten in der Schule als gesunde Kinder oder Kinder mit anderen chronischen Erkrankungen wie Asthma (47). Es gibt eine Diskrepanz zwischen intellektuellem Niveau und Schulleistung – betroffene Kinder machen weniger Fortschritte als man bezogen auf ihr Alter und IQ erwarten würde (48). Kinder mit Epilepsie haben schlechtere Schulleistungen in allen Fächern, manche Autoren halten psychosoziale Faktoren für die wichtigsten Determinanten für ein schlechtes akademisches Outcome (49). Epilepsiepatienten sind in ihrer akademischen und später beruflichen Entwicklung langfristig erheblich beeinträchtigt. Die Auswirkungen

pädiatrischer Epilepsie sind nicht nur auf die Kindheit beschränkt, sie können bis ins Erwachsenenalter reichen und einen langfristigen Charakter haben.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Wie in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt wurde, ist Epilepsie eine Krankheit, die sich klinisch sehr unterschiedlich manifestieren kann. Allerdings sind es häufig nicht die Anfälle, die Patienten am meisten belasten. Epilepsie ist immer noch eine stigmatisierte Erkrankung, die eine Reihe von Einschränkungen und Komorbiditäten nach sich zieht. Obwohl sie selten im Vordergrund stehen und nicht immer von Ärztinnen und Ärzten erfasst werden, beeinflussen psychosoziale Faktoren die Langzeitprognose und das Outcome von Epilepsiepatienten erheblich.

Diagnostische und therapeutische Strategien sollten nicht nur auf die Anfallkontrolle konzentriert sein, sondern auch andere Aspekte der Erkrankung, insbesondere die psychosozialen Komorbiditäten berücksichtigen. Maßnahmen zur Erkennung und effektiver Behandlung komorbider Zustände sollten frühzeitig getroffen werden. Identifizierung und Bewältigung solcher Schwierigkeiten ist ein entscheidender Teil des Managements von Epilepsie im Kindesalter. Aktuell gibt es keine wirksame Therapie für kognitive Defizite und andere psychosoziale Komorbiditäten. Daher sollten Diagnostik und Behandlung auf den einzelnen Patienten individuell zugeschnitten werden, mit Berücksichtigung potentieller Risikofaktoren. Es ist wichtig, solche Risikofaktoren und Determinanten zu kennen, um negative Konsequenzen zu reduzieren und das Outcome langfristig zu verbessern.

Obwohl viele Studien zum Thema durchgeführt wurden und verschiedene Risikofaktoren identifiziert wurden, bleibt vieles unbekannt. In der vorliegenden Studie haben wir es uns daher zur Aufgabe gemacht, retrospektiv anhand von Daten einer großen pädiatrischen Kohorte, Faktoren zu finden, die mit einem schlechteren psychosozialen Outcome assoziiert sind. Es sollte anhand verschiedener Parameter geprüft werden, welche diagnostische und therapeutische Strategien zur Verbesserung der patientenzentrierten Versorgung und Therapie in der Zukunft wünschenswert wären und welche Konsequenzen für die Praxis sich daraus ergeben.

2. Methodik

2.1 Datenerhebung

Im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) der Charité Universitätsmedizin Berlin werden Kinder und Jugendliche mit unterschiedlichen chronischen Krankheiten behandelt. Die Betreuung erfolgt interdisziplinär und reicht weit über das Medizinische hinaus. Vertreter verschiedener Fachdisziplinen – z.B. Ärzte, Psychologen und Psychotherapeuten, Sozial- und Heilpädagogen, Physio-, Ergo- und Logotherapeuten, sind daran beteiligt um eine möglichst vielseitige Betreuung zu ermöglichen.

Wir führten eine retrospektive Querschnittsstudie auf der Basis von Patientenakten durch. Die Studienpopulation umfasste 371 pädiatrische Patienten mit der Diagnose einer Epilepsie, die aufgrund ihrer Erkrankung im Jahr 2017 im SPZ behandelt wurden und deren Akten sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Archiv unseres Zentrums befanden. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche mit unterschiedlichen Epilepsiesyndromen und Anfallstypen, unabhängig von ihrer Ätiologie und Krankheitsschwere. Ausgeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet hatten. Weitere Ein- oder Ausschlusskriterien wurden nicht definiert. Die Auswahl von Studienteilnehmern erfolgte mittels SAP-Suchanfrage. Um passende Patienten zu identifizieren wurde die bereits bestehende Patientendatenbank der Charité unter Verwendung des Begriffs „Epilepsie“ und/oder der entsprechenden ICD-10 Ziffern (G40.0 – G40.9) systematisch durchsucht. Die betreffenden Patientenakten, sowohl elektronisch als auch in Papierform, wurden im Anschluss eingesehen. Die Datenerhebung erfolgte von Januar bis April 2018, mithilfe eines Erfassungsbogens wurden relevante demographische, epilepsiespezifische und psychosoziale Daten erfasst. Die erhobenen Patientendaten aus den ausgefüllten Erfassungsbögen wurden anschließend digitalisiert und gespeichert. Zum Schluss wurden die Daten in das Statistik-Programm IBM SPSS Statistics importiert und analysiert.

Die Studie wurde vor Beginn der Durchführung von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt (Zulassungsnummer EA2/084/18).

2.2 Beschreibung des Erfassungsbogens

Zu Beginn der Studie wurde ein Erfassungsbogen entwickelt, mit dem sowohl demographische und epilepsiespezifische Aspekte als auch psychosoziale und Lebenskontextfaktoren erfasst wurden (siehe Anhang). Neben soziodemographischen Daten wie Geschlecht, Herkunft und Alter wurden folgende krankheitsspezifische Parameter dokumentiert: Ätiologie bzw. Ursache der Epilepsie, Alter bei Manifestation, Morphe der Anfälle, Auftreten eines Status epilepticus, Epilepsiedauer und antikonvulsive Therapie mit Anzahl und Art der eingenommenen AEDs und Therapiedauer, Outcome, im Sinne von Erreichen einer Anfallsfreiheit. Außerdem wurden zahlreiche psychosoziale und Lebenskontextfaktoren erfasst: Ausbildung (Kindergarten (Regel- vs. Integrationskindergarten), Schulform (Regelschule (mit und ohne Förderschwerpunkt) vs. Förderschule), Einschulungsalter, Schulrückstellung), funktionelle Unabhängigkeit im Sinne von Vorhandensein einer Pflegestufe und/oder eines Schwerbehindertenausweises, soziale Kontakte (altersgerecht vs. nicht altersgerecht), familiäre Faktoren, wie z.B. Wohnsituation des Kindes, Verhaltensauffälligkeiten, Kognition.

Ergebnisse von standardisierten und etablierten kognitiven Tests wie Kaufmann-Assessment Battery for Children (K-ABC) 1. Auflage oder Hamburg Wechsler Intelligence Scale for Children (HAWIK-IV) 4. Auflage wurden, soweit verfügbar, dokumentiert. Falls ein Patient mehrmals getestet wurde, haben wir das letzte Ergebnis berücksichtigt.

Daten bezüglich Verhaltensauffälligkeiten und sozialen Kontakten beruhten auf dem allgemeinen Eindruck eines/r erfahrenen Kinderneurologen/in, der/die den Patienten schon länger betreut sowie Berichte der Eltern. Unter Verhaltensauffälligkeiten wurden Auto- und Fremdaggression, sowie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen klassifiziert. Das Verhalten wurde als 'auffällig' eingestuft, wenn es in der Patientenakte dokumentiert war und wenn das Problem ernst genug war, um eine psychologische Betreuung zu erfordern. Soziale Kontakte wurden anhand von Elternberichten gemessen. Die Eltern wurden gefragt, wie sie die sozialen Kontakte ihrer Kinder mit anderen Gleichaltrigen und Erwachsenen klassifizieren würden, ob ihre Kinder Freunde hätten etc. Soziale Kontakte wurden als 'nicht altersgerecht' eingestuft, wenn die Beeinträchtigung über einen längeren Zeitraum vorlag und nicht nur über einen sehr kurzen Zeitraum, z.B. nur während der Pubertät. Sowohl Verhalten als auch soziale Kontakte wurden durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen in unserem Zentrum evaluiert und die Daten sind somit über einen langen Zeitraum verfügbar.

2.3 Statistik

Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 25 durchgeführt. Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurden die Daten digitalisiert und als Variablen in die Statistiksoftware übernommen und eingeführt. Zur Kodierung der Variablen wurden die Merkmale in Zahlen verschlüsselt. Entsprechend den Fragestellungen dieser Arbeit wurden unterschiedliche demographische, klinische und psychosoziale Variablen der Patienten miteinander in Verbindung gebracht. Zunächst erfolgte eine deskriptive statistische Beschreibung des Patientenkollektivs. Für die statistische Analyse wurden je nach Fragestellung verschiedene parametrische und nicht-parametrische Verfahren eingesetzt. Variablen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov und dem Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung untersucht. Bei normalverteilten Variablen wurde zum Vergleich von Mittelwerten zweier Gruppen der t-Test für unabhängige Stichproben benutzt. Falls die Voraussetzungen für einen t-Test für unabhängige Stichproben nicht erfüllt waren, wie es bei nicht normalverteilten Variablen der Fall war, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Um Gruppenunterschiede bei kategorialen Variablen zu analysieren wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. In 2x2 Kontingenztafeln mit niedrigen erwarteten Häufigkeiten wurde die Signifikanz der Ergebnisse zusätzlich mithilfe des Exakten Tests nach Fischer überprüft. Ein signifikantes Ergebnis wurde bei einem $p < 0,05$ festgelegt. Alle Abbildungen in dieser Arbeit wurden ebenfalls mit SPSS erstellt.

3. Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden die deskriptiven Charakteristika des Patientenkollektivs sowie epilepsiespezifische, kognitiv-behaviorale und Lebenskontextfaktoren berichtet.

3.1 Demographische und krankheitsspezifische Parameter

Unsere Kohorte umfasste 371 Epilepsiepatienten mit annähernd gleicher Geschlechterverteilung (56,1% [n=208] männlich, 43,9% [n=163] weiblich). Die meisten Patienten (73,6% [n=273]) waren kaukasischer Herkunft, 17,8% (n=66) waren arabisch, 2,7% (n=10) afrikanisch, 2,4% (n=9) asiatisch und 0,3% (n=1) lateinamerikanisch. 1,6% (n=6) waren gemischter Herkunft oder gehörten zu anderen ethnischen Gruppen. Bei den restlichen 6 Patienten (1,6%) war die Herkunft nicht bekannt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag das mittlere Alter bei 10,4 Jahren (SD 4,66; Bereich 1,19 – 18,98). Die Dauer der Epilepsie betrug im Mittelwert 6,9 Jahren (SD 4,14; Bereich 0,23 – 18,14). In Abbildung 1 sind Ursachen der Epilepsie in unserer Kohorte dargestellt. Die zugrunde liegende Ätiologie blieb in den meisten Fällen unbekannt. Strukturelle Läsionen und genetische Anomalien waren die häufigsten Ursachen. Andere Ursachen wie infektiös, metabolisch und (auto)immun kamen in unserer Kohorte selten vor. Das Alter bei Manifestation der Epilepsie lag im Durchschnitt bei 3,4 Jahren (SD 3,73; Bereich 0 – 15). Bei Betrachtung der Morphe bzw. Anfallssemiotik ergab sich, dass 70,8% (n=257) der Patienten generalisierte und 29,2% (n=106) der Patienten fokale Anfälle hatten. Von den generalisierten Anfällen begannen 79% (n=203) generalisiert und 21% (n=54) fokal. Ein Status epilepticus trat in 19,7% (n=73) der Fälle auf. Die Anzahl der eingenommenen AEDs variierte, in Abbildung 2 sind nähere Angaben ersichtlich. 23 Patienten (6,2%) nahmen keine AEDs ein. 140 Patienten (37,7%) erhielten eine Monotherapie. Die restlichen Patienten (56,1% [n=208]) benötigten eine Polytherapie. Eine Anfallsfreiheit wurde bei 209 Patienten (56,3%) erreicht.

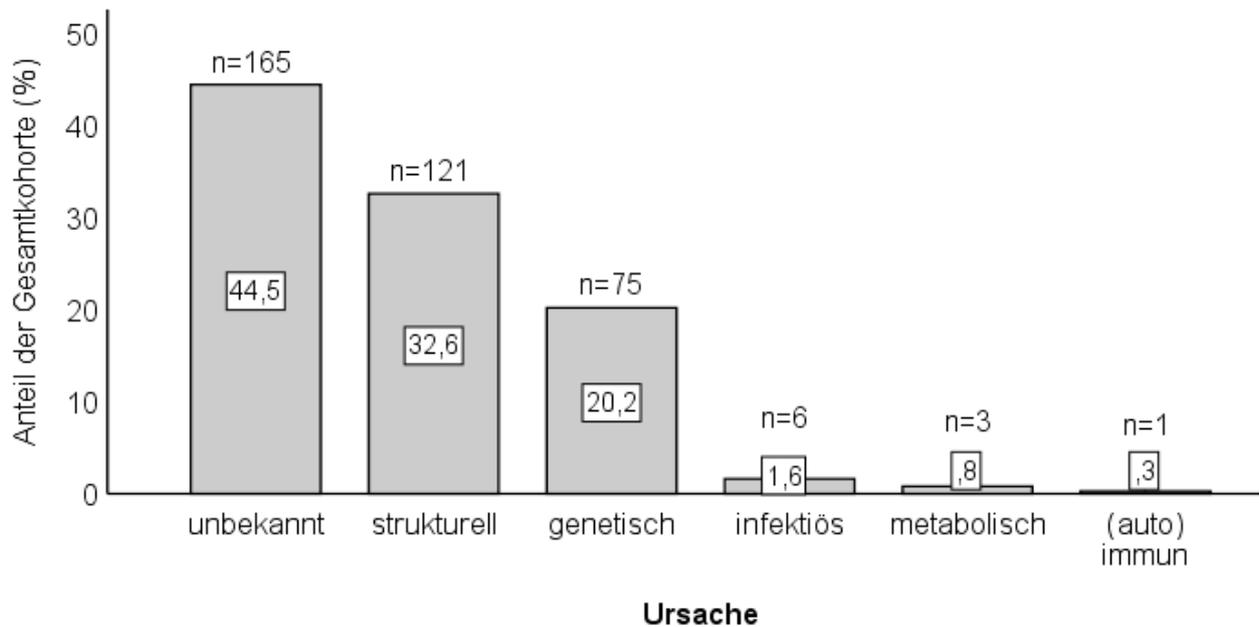


Abbildung 1: Ursache der Epilepsie. Häufigkeitsverteilung der Patienten innerhalb unserer Kohorte bezüglich der zugrundeliegenden Ätiologie.

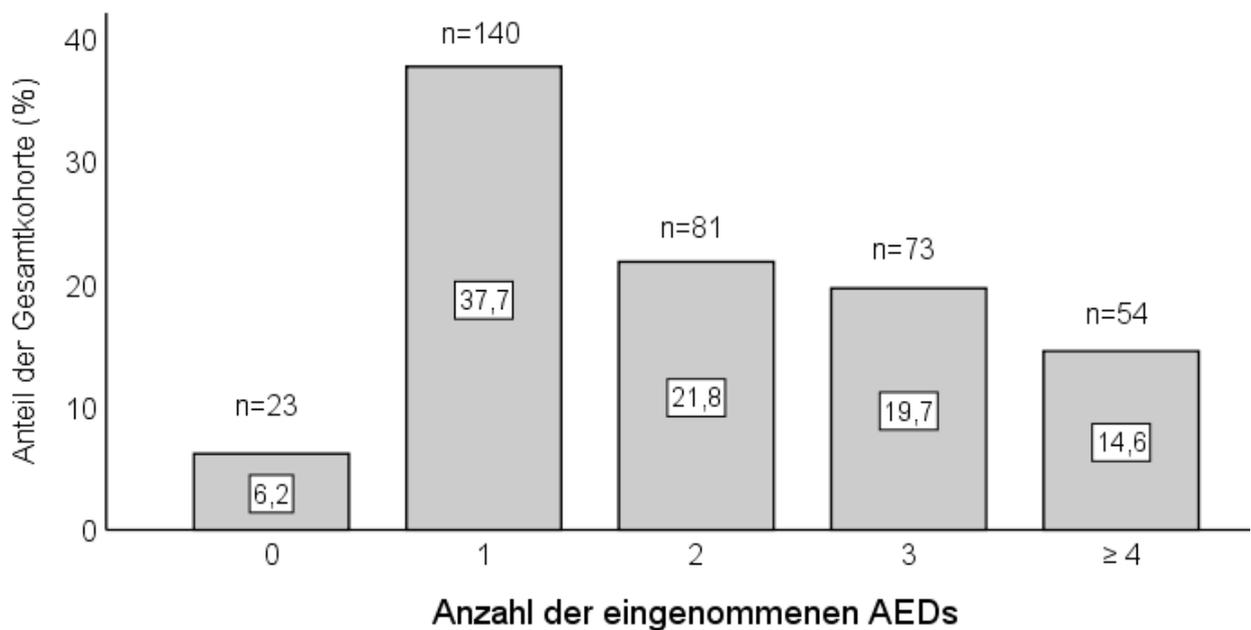


Abbildung 2: Einnahme von AEDs. Häufigkeitsverteilung der kumulativen Anzahl der eingenommenen AEDs (lebenslange Zahl) in der gesamten Kohorte.

3.2 Kognition

Bekannte zugrundeliegende Ätiologie, früher Krankheitsbeginn (<3. Lebensjahr) und Polytherapie (≥3 AEDs) korrelieren negativ mit der Kognition

Kognitive Testung wurde bei 17,5% (n=65) aller Kinder und Jugendlichen durchgeführt. Davon waren 69,2% (n=45) unterdurchschnittlich, 27,7% (n=18) durchschnittlich und 3,1% (n=2) waren über dem Durchschnitt. In unserer Kohorte beobachteten wir einen negativen Zusammenhang zwischen zugrunde liegender Ätiologie und Kognition. Patienten mit Epilepsie bekannter Genese (strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunologisch) hatten im Vergleich zu Patienten mit Epilepsie unbekannter Ursache signifikant häufiger ein unterdurchschnittliches und seltener ein durchschnittliches oder überdurchschnittliches Ergebnis bei IQ-Tests. In einer Subgruppe von 65 Kinder, deren kognitiven Fähigkeiten mit HAWIK oder K-ABC evaluiert wurden, hatten 86,7% (n=26/30) der Patienten mit Epilepsie bekannter Ätiologie ein unterdurchschnittliches Ergebnis. Im Gegensatz dazu hatten 54,3% (n=19/35) der Kinder mit Epilepsie unbekannter Ursache einen IQ unter dem Durchschnitt (χ^2 , $p=0,016$; Abb. 3A). Im Durchschnitt hatten Patienten mit bekannter Ursache einen signifikant niedrigen IQ als Patienten mit Epilepsie unbekannter Genese. Patienten, bei denen die zugrunde liegende Ursache unbekannt war, hatten höhere IQ-Werte ($M=85,89$; $SD=15,12$; $n=35$) als Patienten, bei denen die Ätiologie bekannt war ($M=74,53$; $SD=13,42$; $n=30$). Die IQ-Werte beider Gruppen unterscheiden sich durchschnittlich um 11 Punkte (t -Test; $p=0,002$; Abb. 3B). Das Alter bei der Manifestation steht in signifikantem Zusammenhang mit den intellektuellen Fähigkeiten. Ein jüngeres Alter bei Beginn der Epilepsie hatte negative Auswirkungen auf die Kognition in einer Subkohorte von 28 Patienten, die mit K-ABC getestet wurden. Kinder, die den ersten epileptischen Anfall vor dem 3. Lebensjahr hatten, hatten viel eher einen unterdurchschnittlichen IQ als Kinder, bei denen der erste Anfall nach dem 3. Lebensjahr war. Während keiner der 14 Patienten in der Gruppe mit frühem Krankheitsbeginn einen durchschnittlichen IQ aufwies, hatten 5 Patienten (35,7%) in der Gruppe mit späterem Beginn ein durchschnittliches Ergebnis und 9 (64,3%) lagen unter dem Durchschnitt (χ^2 , $p=0,041$).

Das Ausmaß der medikamentösen Therapie hat einen signifikanten negativen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten einer Subgruppe von 65 Patienten, die mit HAWIK oder KABC getestet wurden. Patienten, die 3 oder mehr AEDs bekamen, hatten wesentlich niedrigere IQ-Werte im Vergleich zu Patienten, die bis zu 2 AEDs gleichzeitig einnahmen (t -Test; $p=0,007$). Die IQ-Werte der Gruppe mit ≥ 3 AEDs lagen im Durchschnitt bei 71,94

(SD=15,16, n=18), während Patienten, die ≤ 2 AEDs genommen haben einen durchschnittlichen IQ von 83,98 (SD=14,21, n=47) hatten. Die Ergebnisse beider Gruppen unterscheiden sich durchschnittlich um 12,04 Punkte (Abb.4).

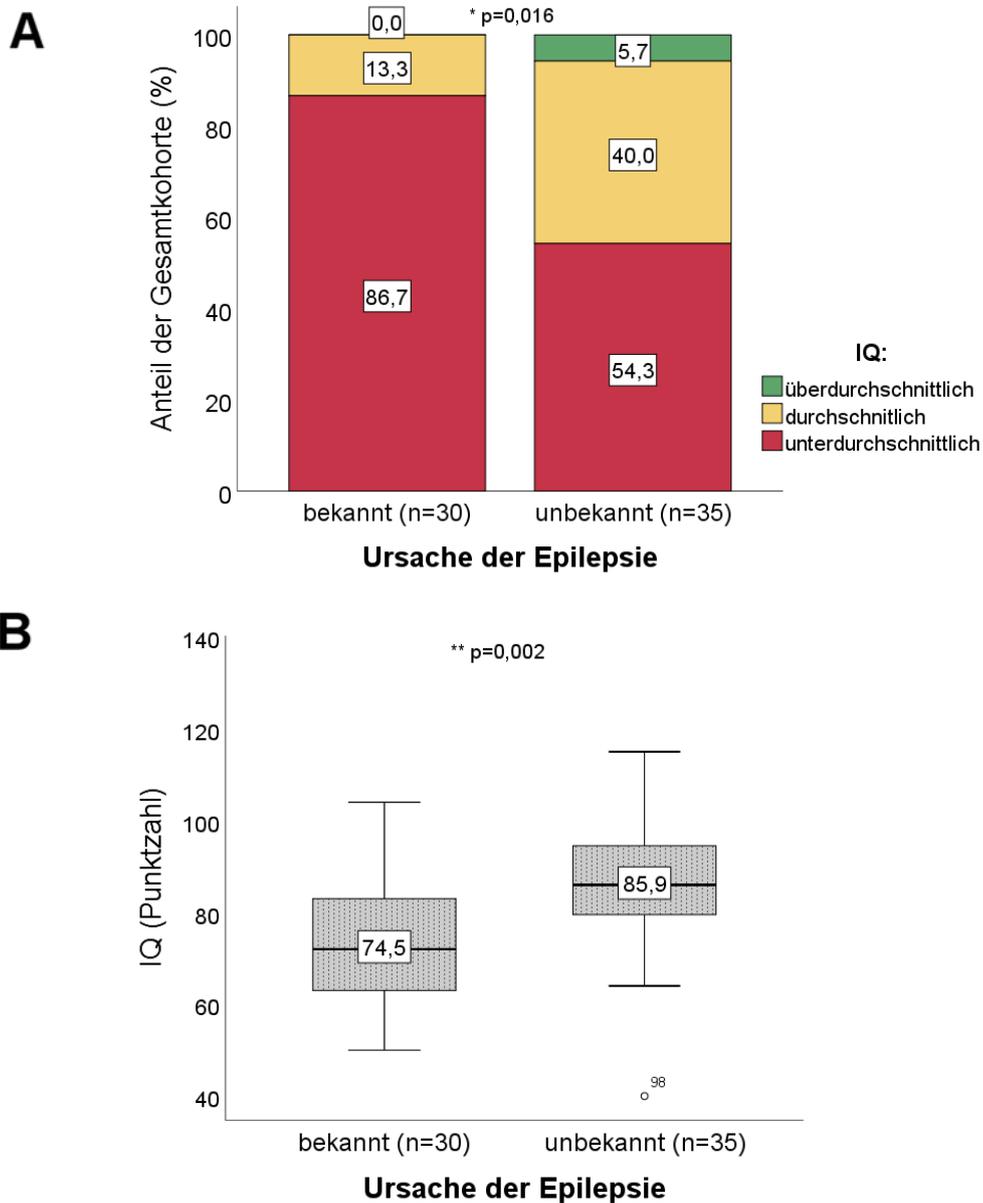


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Ursache der Epilepsie und Kognition. (A) Unterteilung der Patienten nach ihrem Intelligenzniveau (überdurchschnittlich, durchschnittlich, unterdurchschnittlich) in Abhängigkeit von der Ursache der Epilepsie. (B) Verteilung der IQ-Werte in Hinblick auf die Ursache. Unter „bekannt“ sind folgende Ursachen zusammengefasst: strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunologisch. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

In unserer Kohorte wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Kognition und Morphe der Anfälle (χ^2 , $p=0,36$), Epilepsiedauer (χ^2 , $p=0,69$), Anfallsfreiheit (χ^2 , $p=0,6$) sowie Auftreten eines Status epilepticus gefunden (χ^2 , $p=0,13$).

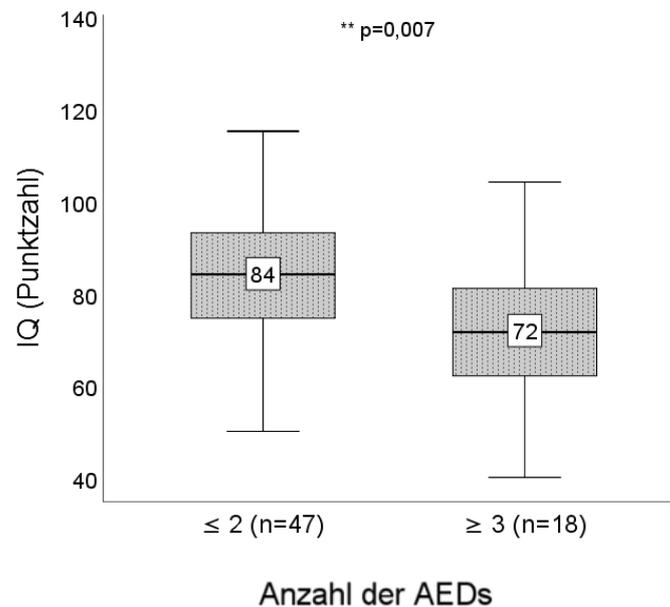


Abbildung 4: Ausmaß der antikonvulsiven Therapie und Kognition. Verteilung von IQ-Werten abhängig von der kumulativen Anzahl der eingenommenen AEDs. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$

3.3 Verhalten

Daten bezüglich des Verhaltens wurden von 361 Patienten gesammelt. 121 Patienten (33,5%) zeigten Verhaltensauffälligkeiten. Von diesen Patienten zeigten 46,3% ($n=56$) auto- und/oder fremdaggressives Verhalten. Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen wurden bei 33,1% ($n=40$) beobachtet. Der Rest hatte andere oder nicht näher beschriebene Verhaltensauffälligkeiten.

Lange Epilepsiedauer (≥ 5 Jahre) beeinflusst Verhaltensauffälligkeiten negativ

In unserer Kohorte ist eine negative Korrelation zwischen Epilepsiedauer und Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten zu erkennen. Bei den Patienten mit einer Epilepsiedauer von 5 Jahren oder mehr zeigte sich ein erhöhtes Auftreten von Verhaltensstörungen (39,5% [$n=85/215$]). Im Gegensatz dazu zeigten nur 24,4% ($n=33/135$) von den Patienten mit einer Epilepsiedauer von weniger als 5 Jahren auffälliges Verhalten (χ^2 , $p=0,004$; Abb. 5). Wir fanden keinen signifikanten Einfluss von Kognition (χ^2 , $p=0,84$), Anzahl von AEDs (χ^2 , $p=0,72$), Anfallssemiologie (χ^2 , $p=0,27$), Therapiedauer (χ^2 , $p=0,78$) und

Auftreten eines Status epilepticus (χ^2 , $p=0,78$) auf das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten.

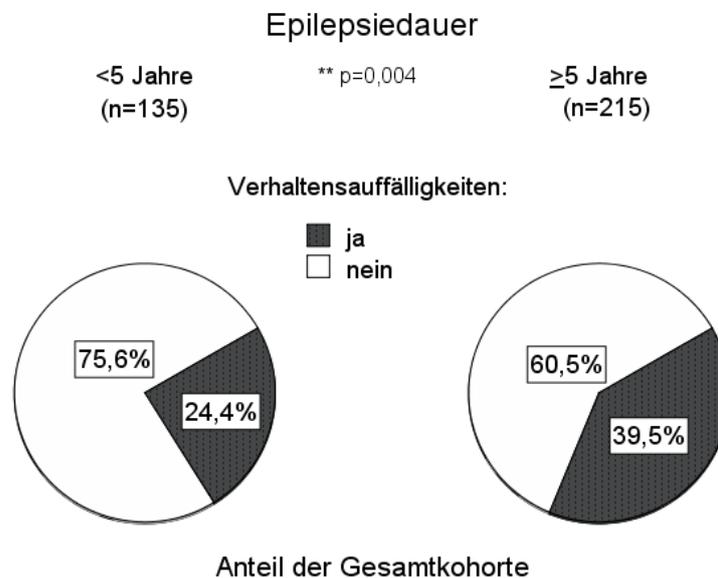


Abbildung 5: Korrelation zwischen Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten und Epilepsiedauer. Darstellung der Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten in unserer Kohorte in Abhängigkeit von der Epilepsiedauer. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

3.4 Lebenskontextfaktoren

3.4.1 Ausbildung

In Bezug auf Ausbildung haben wir Daten von 278 (Kindergarten) bzw. 252 (Schule) Patienten gesammelt. 63,7% ($n=177$) haben einen Integrationskindergarten besucht, 36,3% ($n=101$) einen Regelkindergarten. Eine Förderschule haben 63,1% ($n=159$) besucht, die restlichen 36,9% ($n=93$) – eine Regelschule. Das mittlere Einschulungsalter lag bei 6,35 Jahren ($SD=0,65$; Bereich 5 – 8). Eine Schulrückstellung erfolgte bei 66 (17,8%) Kindern.

Bekannte zugrunde liegende Ätiologie, frühe Manifestation (<3. Lebensjahr), lange Epilepsiedauer (≥ 5 Jahre) und Polypharmazie (≥ 3 AEDs) wirken sich negativ auf die Ausbildungssituation aus

Es zeigte sich, dass die zugrundeliegende Ätiologie erhebliche Auswirkungen auf die Ausbildung hat (Abb. 6A). Kinder mit Epilepsie bekannter Ursache haben häufiger einen Integrationskindergarten (80,6% [$n=129/160$]) und eine Förderschule besucht (81,2%

[n=108/133] im Vergleich zu Patienten mit Epilepsie unbekannter Genese, wo nur 40,7% (n=48/118) einen Integrationskindergarten und 42,9% (n=51/119) eine Förderschule besucht haben (χ^2 , $p < 0,001$).

Das Alter bei Krankheitsbeginn spielt ebenfalls eine wichtige Rolle (Abb. 6B). Patienten, die den ersten Anfall vor dem 3.Lebensjahr hatten, haben häufiger einen Integrationskindergarten (78,6% [n=121/154]) und eine Förderschule besucht (80,4% [n=82/102]). Im Gegensatz dazu haben nur 43,9% (n=50/114) bzw. 51,1% (n=71/139) von den Kindern, die den ersten Anfall nach dem 3.Lebensjahr erlitten hatten, einen Integrationskindergarten bzw. eine Förderschule besucht (χ^2 , $p < 0,001$).

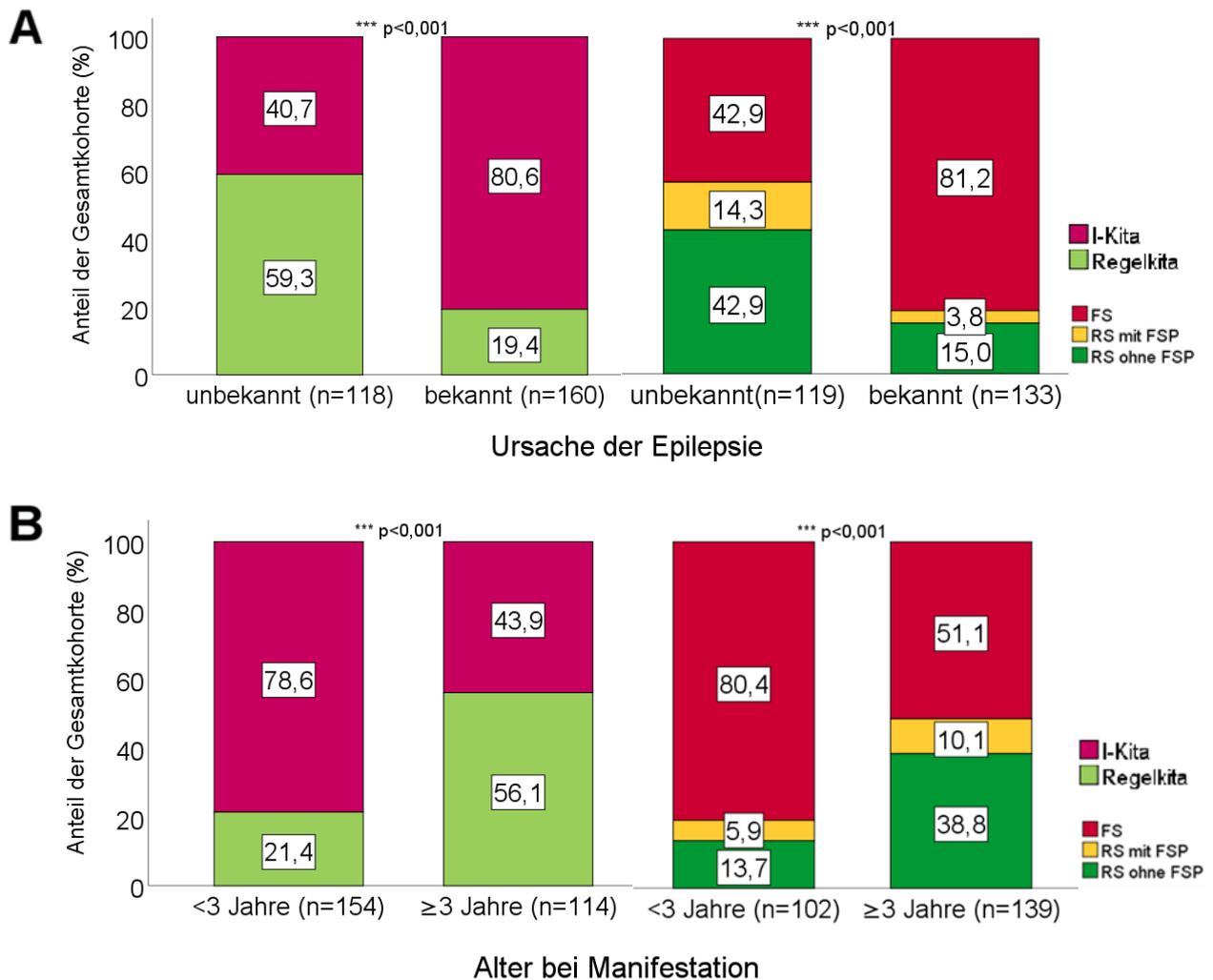


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Kindergarten-, Schulform und Ursache der Epilepsie bzw. Alter beim ersten Anfall. Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich Kindergarten- und Schulform (A) je nach Ursache der Epilepsie und (B) im Hinblick auf das Manifestationsalter. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,001$. Abkürzungen:**

Kita=Kindertagesstätte, I-Kita=Integrationskindertagesstätte, FS = Förderschule, RS = Regelschule, FSP = Förderschwerpunkt.

Bezüglich der Fragestellung, ob Epilepsiedauer Auswirkungen auf die Ausbildung hat, kam es zu folgenden Ergebnissen: Wenn die Epilepsiedauer ≥ 5 Jahre war, haben 73,2% (n=120/164) einen Integrations- und 26,8% (n=44/164) einen Regelkindergarten besucht. War die Epilepsiedauer weniger als 5 Jahre, haben 49% (n=51/104) einen Integrations-, die restlichen 51% (n=53/104) einen Regelkindergarten besucht (χ^2 , $p < 0,001$). Die Auswirkungen der Epilepsiedauer auf die Schulform waren ähnlich: die Patienten mit einer Epilepsiedauer ≥ 5 Jahre haben häufiger eine Förderschule (70,7% [n=130/184]) und seltener eine Regelschule besucht (29,3% [n=54/184]) im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen mit einer Epilepsiedauer von weniger als 5 Jahren (40,4% [n=23/57] vs. 59,6% [n=34/57]; χ^2 , $p < 0,001$).

Die Anzahl der eingenommenen AEDs korrelierte negativ mit der Ausbildung. Wenn Patienten mit bis zu 2 AEDs gleichzeitig behandelt wurden, haben 54,7% (n=99/181) einen Integrationskindergarten und 54,7% (n=94/172) eine Förderschule besucht. Stieg die Anzahl der AEDs auf 3 und mehr, nahm die Anzahl an Patienten, die einen Integrationskindergarten bzw. Förderschule besuchen ebenfalls zu (80,4% [n=78/97] bzw. 81,3% [n=65/80]; χ^2 , $p < 0,001$).

Wir fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Ausbildung der Kinder und Auftreten von Verhaltensstörungen (χ^2 , $p=0,24$ bzw. 0,13), Morphe der Anfälle (χ^2 , $p=0,58$ bzw. 0,32) sowie Bildungsstand der Eltern (χ^2 , $p=0,28$ bzw. 0,08) [p-Werte jeweils für Kindergarten und Schule].

Frühe Manifestation (<3. Lebensjahr), hohe Anzahl an AEDs (≥ 3) und Störung der sozialen Kontakte stehen in negativem Zusammenhang mit Einschulungsalter

Kinder, die den ersten Anfall vor dem 3. Lebensjahr hatten wurden später eingeschult als Kinder, die den ersten Anfall nach dem 3. Lebensjahr hatten (M=6,46; SD=0,63 vs. M=6,26; SD=0,67; *Mann-Whitney-Test*, $p=0,042$). Patienten, die mit 3 oder mehr AEDs gleichzeitig behandelt wurden, wurden ebenfalls später eingeschult im Vergleich zu Patienten, die bis zu 2 AEDs gleichzeitig eingenommen haben (M=6,48; SD=0,78 vs. M=6,29; SD=0,57; *Mann-Whitney-Test*, $p=0,039$). Auch Kinder, die eine Störung des Sozialverhaltens hatten, wurden später eingeschult im Vergleich zu Kindern, deren

sozialen Kontakte altersgerecht waren ($M=6,47$; $SD=0,64$ vs. $M=6,21$; $SD=0,64$; *Mann-Whitney-Test*, $p=0,023$). Wir fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Einschulungsalter und Ursache der Epilepsie ($p=0,25$), Therapiedauer ($p=0,4$), Auftreten eines Status epilepticus ($p=0,49$), Verhaltensauffälligkeiten ($p=0,15$) sowie Epilepsiedauer ($p=0,34$).

3.4.2 Soziale Kontakte

Als nächstes evaluierten wir die sozialen Kontakte der Patienten, diesbezüglich hatten wir Daten von 338 Patienten. Sie waren altersgerecht bei 44,1% ($n=149$) und nicht altersgerecht bei 55,9% ($n=189$).

Bekannte Ätiologie, früher Krankheitsbeginn (<3 Lebensjahr), Ausmaß der antikonvulsiven Therapie (≥ 3 AEDs), lange Therapiedauer (≥ 2 Jahre) und Auftreten eines Status epilepticus beeinflussen soziale Kontakte negativ

Basierend auf unseren Daten ergab sich, dass die Ätiologie einen signifikanten Einfluss auf die sozialen Fähigkeiten hat. Von den Patienten mit Epilepsie bekannter Ursache haben 71,6% ($n=131/183$) nicht altersgerechte und 28,4% ($n=52/183$) altersgerechte soziale Kontakte. Im Gegensatz dazu haben nur 37,4% ($n=58/155$) der Patienten mit Epilepsie unbekannter Genese nicht altersgerechte, 62,6% ($n=97/155$) altersgerechte soziale Kontakte (χ^2 , $p<0,001$).

Junges Manifestationsalter steht in signifikantem Zusammenhang mit gestörten sozialen Kontakten. Soziale Kontakte waren altersgerecht in 32% ($n=57/178$) der Patienten, die den ersten Anfall vor dem 3. Lebensjahr erlitten haben und in 58,2% ($n=85/146$) der Patienten, die den ersten Anfall nach dem 3. Lebensjahr hatten. Nicht altersgerechte soziale Kontakte hatten 68% ($n=121/178$) der Patienten mit früherem Krankheitsbeginn im Vergleich zu 41,8% ($n=61/146$) der Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (χ^2 , $p<0,001$).

Die Anzahl der AEDs korrelierte negativ mit den sozialen Kontakten. Wenn Patienten bis zu 2 AEDs gleichzeitig einnahmen, waren die sozialen Kontakte nicht altersgerecht in 45,2% ($n=98/217$) der Fälle. Wenn Patienten 3 oder mehr AEDs gleichzeitig bekamen, stieg die Anzahl auf 75,2% ($n=91/121$) (χ^2 , $p<0,001$).

Therapiedauer > 2 Jahre und Auftreten eines Status epilepticus waren ebenfalls negativ mit sozialen Kontakten assoziiert (χ^2 , p -Werte $\leq 0,05$). Der Zusammenhang zwischen diesen Faktoren ist in Abbildung 7 dargestellt.

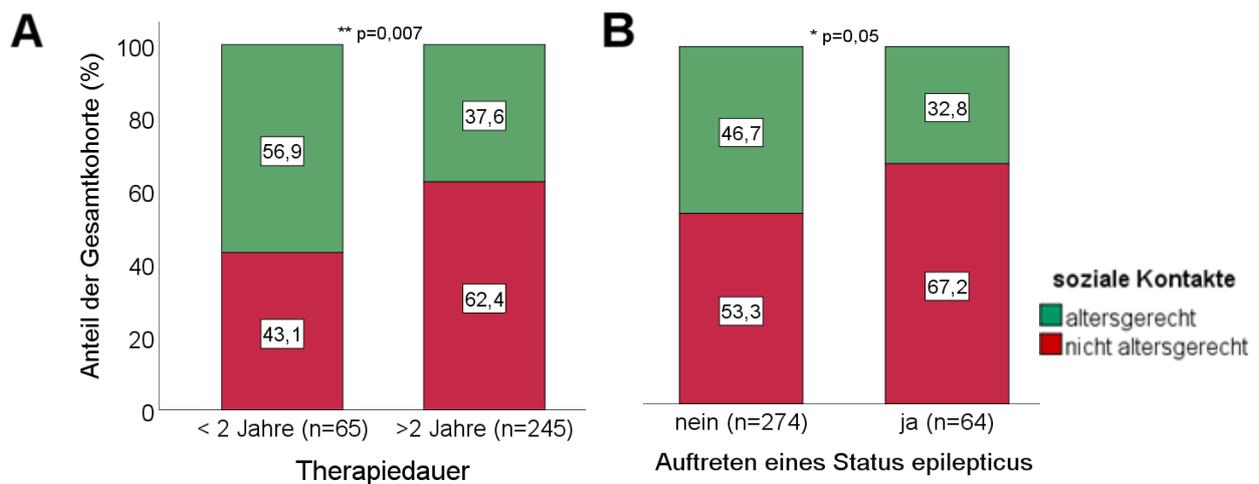


Abbildung 7: Einflussfaktoren auf soziale Kontakte. Zusammenhang zwischen sozialen Kontakten und (A) Therapiedauer sowie (B) Auftreten von Status epilepticus. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

In unserer Kohorte fanden wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen sozialen Kontakten und kognitiven Fähigkeiten (χ^2 , $p=0,52$), Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten (χ^2 , $p=0,11$), Morphe der Anfälle (χ^2 , $p=0,55$) sowie Epilepsiedauer (χ^2 , $p=0,1$).

3.4.3 Wohnsituation

Die meisten Patienten (74,1% [$n=275$]) wohnten in der Ursprungsfamilie. 12,9% ($n=48$) bei einem alleinerziehenden Elternteil und 11,9% ($n=44$) wohnten außerhalb der Ursprungsfamilie. Bei 4 Patienten (1,1%) ließ sich die Wohnsituation nicht beurteilen. Es gab keinen signifikanten Einfluss von zugrunde liegender Ätiologie (χ^2 , $p=0,32$), Anfallssemiologie (χ^2 , $p=0,63$), Anzahl an AEDs (χ^2 , $p=0,87$), Therapie- oder Epilepsiedauer (χ^2 , $p=0,21$ bzw. $0,92$), Alter bei Krankheitsbeginn (χ^2 , $p=0,09$) sowie Auftreten eines Status epilepticus (χ^2 , $p=0,25$) auf die Wohnsituation.

3.4.4 Funktionelle Unabhängigkeit

Bei Betrachtung der Unabhängigkeit ergab sich, dass viele Patienten in ihrer Selbständigkeit eingeschränkt sind: 40,4% ($n=150$) hatten eine Pflegestufe.

Die Auswertung unserer Daten zeigt, dass folgende Faktoren die Unabhängigkeit bzw. Selbständigkeit der Patienten negativ beeinflussen: Ursache der Epilepsie,

Manifestationsalter, Therapiedauer, Auftreten eines Status epilepticus, Störungen der sozialen Kontakte, Anzahl der AEDs, Epilepsiedauer.

Patienten mit Epilepsie bekannter Ursache hatten viel häufiger eine Pflegestufe im Vergleich zu Patienten mit Epilepsie unbekannter Ätiologie (57,3% [n=118/206] vs. 19,4% [n=32/165]; χ^2 , $p < 0,001$; Abb. 8A). Kinder, die den ersten epileptischen Anfall vor dem 3. Lebensjahr hatten, hatten häufiger eine Pflegestufe als Kinder, die den ersten Anfall nach dem 3. Lebensjahr erlitten hatten (49% [n=97/198] vs. 31% [n=49/158]; χ^2 , $p = 0,001$; Abb. 8B). Die Hälfte der Patienten, die 2 Jahre oder länger medikamentös therapiert wurden, hatte eine Pflegestufe (50% [n=131/262]). Unter den Patienten mit einer Therapiedauer von weniger als 2 Jahre hatten nur 16,9% (n=13/77) eine Pflegestufe (χ^2 , $p < 0,001$; Abb. 8C). Von den 73 Patienten, die einen Status epilepticus erlitten hatten, hatten 52,1% (n=38) eine Pflegestufe, während 37,6% (n=112/298) von den Patienten, bei denen nie ein Status epilepticus aufgetreten war, eine Pflegestufe hatten (χ^2 , $p = 0,033$; Abb. 8D). Kinder, bei denen die sozialen Kontakte nicht altersgerecht sind, haben häufiger eine Pflegestufe (66,1% [n=125/189] vs. 9,4% [n=14/149]; χ^2 , $p < 0,001$; Abb. 8E). Eine lange Epilepsiedauer korrelierte ebenfalls negativ mit dem Vorhandensein einer Pflegestufe (Abb. 8F). War die Epilepsiedauer kürzer als 5 Jahre, hatten ein Viertel der Patienten eine Pflegestufe (24,6% [n=34/138]). Hatte die Epilepsie 5 Jahre oder länger gedauert, stieg die Anzahl auf 51,4% (n=112/218; χ^2 , $p < 0,001$) Es zeigte sich ein gehäuftes Vorhandensein einer Pflegestufe bei Patienten, die mehrere AEDs gleichzeitig nehmen (Abb. 8G). 30,7% (n=75/244) von den Patienten, die bis zu 2 AEDs nahmen, hatten eine Pflegestufe und in der Gruppe, die mit 3 oder mehr AEDs behandelt wurde, waren es 59,1% (n=75/127) (χ^2 , $p < 0,001$). Die Auswertung der Daten zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Morphe der Anfälle (χ^2 , $p = 0,9$), Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten (χ^2 , $p = 0,14$) und Vorhandensein einer Pflegestufe.

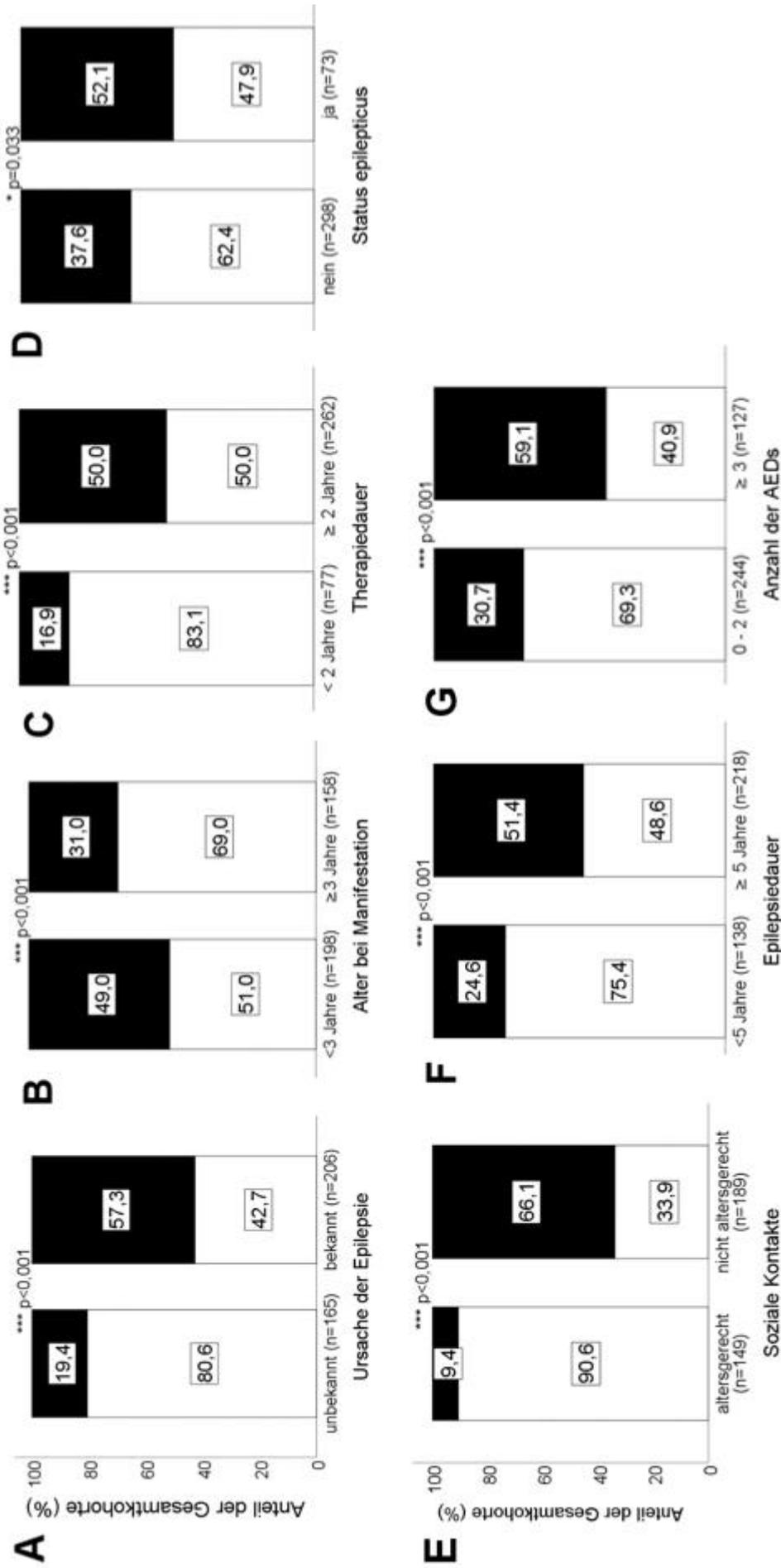


Abbildung 8: Faktoren, die das Vorhandensein einer Pflegestufe beeinflussen. Prozentuale Einteilung der Patienten innerhalb der Gesamtkohorte je nach Vorhandensein einer Pflegestufe abhängig von: (A) Ursache der Epilepsie, (B) Alter bei Manifestation, (C) Therapiedauer, (D) Auftreten eines Status epilepticus, (E) soziale Kontakte, (F) Epilepsiedauer, (G) Anzahl der eingenommenen AEDs; Legende: schwarz – Pflegestufe vorhanden; weiß – keine Pflegestufe; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,001$**

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse

1. Bekannte zugrundeliegende Ätiologie, früher Krankheitsbeginn (vor dem 3. Lebensjahr) und Polytherapie (≥ 3 AEDs) korrelieren negativ mit der Kognition. Patienten mit Epilepsie bekannter Genese hatten im Vergleich zu Patienten mit Epilepsie unbekannter Ursache viel häufiger ein unterdurchschnittliches Ergebnis bei IQ-Tests, ihre IQ-Werte waren signifikant niedriger. Kinder, die den ersten Anfall vor dem 3. Lebensjahr hatten, hatten viel eher einen unterdurchschnittlichen IQ als Kinder, bei denen der erste Anfall nach dem 3. Lebensjahr war. Patienten, die mit 3 oder mehr AEDs behandelt wurden, hatten wesentlich niedrigere IQ-Werte als Patienten, die maximal 2 AEDs gleichzeitig bekamen.
2. Lange Epilepsiedauer beeinflusst das Verhalten negativ. Patienten mit einer Epilepsiedauer von 5 Jahren oder mehr zeigten viel häufiger auffälliges Verhalten als Patienten mit Epilepsiedauer kürzer als 5 Jahre.
3. Bekannte zugrundeliegende Ätiologie, frühe Manifestation (vor dem 3. Lebensjahr), lange Epilepsiedauer (≥ 5 Jahre), Polypharmazie (≥ 3 AEDs) korrelieren mit dem Besuch eines Integrationskindergartens bzw. einer Förderschule. Kinder, die den ersten Anfall vor dem 3. Lebensjahr hatten, mit 3 oder mehr AEDs behandelt wurden und nicht-altersgerechte soziale Kontakte hatten, wurden später eingeschult.
4. Epilepsie bekannter Ursache, früher Krankheitsbeginn (< 3 . Lebensjahr), hohe Anzahl an AEDs (≥ 3), lange Therapiedauer (≥ 2 Jahre) sowie das Auftreten eines Status epilepticus beeinflussen die sozialen Kontakte negativ.
5. Bekannte Ätiologie, frühe Manifestation (< 3 . Lebensjahr), lange Therapie- (≥ 2 Jahre) und Epilepsiedauer (≥ 5 Jahre), Polypharmazie (≥ 3 AEDs), nicht-altersgerechte soziale Kontakte und Auftreten eines Status epilepticus sind wichtige Determinanten für das Vorhandensein einer Pflegestufe.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war, den Einfluss von Epilepsie und AEDs auf psychosoziale Komorbiditäten in einer großen pädiatrischen Kohorte von 371 Patienten retrospektiv zu untersuchen. Wir legten besonders Augenmerk auf die Identifizierung modifizierbarer Faktoren zur Verbesserung der patientenzentrierten Versorgung und Therapie. Darüber hinaus machte sich diese Arbeit zum Ziel, der Frage nachzugehen, welche diagnostischen und therapeutischen Strategien in der Zukunft wünschenswert wären und was für praktische Konsequenzen sich daraus ergeben. Der Vorteil dieser Studie ist die Einbeziehung einer großen Anzahl von Kindern und Jugendlichen mit einer Vielzahl von Epilepsietypen und Syndromen unterschiedlicher Ätiologie, Anfallssemiologie und Schweregrad. Andere Studien zum Thema haben in der Regel kleinere Kohorten, häufig konzentrieren sie sich nur auf spezifische Epilepsiesyndrome (40, 50). Studien mit größeren Kohorten sind rar. Oft fokussieren sie sich auf einen spezifischen Teilaspekt, wie z.B. Kognition (51, 52) und Ausbildung (53) oder haben einen deskriptiven Charakter, ohne Determinanten oder Risikofaktoren zu erfassen (10, 54). Im Gegensatz zu vielen früheren Studien, liefert unsere Studie umfassende Daten über die kognitive, behaviorale und psychosoziale Situation einer der im internationalen Vergleich größeren Kohorten von Epilepsiepatienten. Unsere Studienergebnisse zeigen die negativen Auswirkungen von Epilepsie und AEDs auf Kognition, Verhalten, Ausbildung, soziale Kontakte und Unabhängigkeit. Aus dieser Arbeit gehen mehrere Ergebnisse hervor, die im Folgenden diskutiert werden.

4.2.1 Kognition und Verhalten

Kognitive Beeinträchtigung und Verhaltensstörungen kommen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie häufig vor. Anhand unserer Daten konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der zugrunde liegenden Ätiologie und den kognitiven Fähigkeiten finden. Patienten mit Epilepsie bekannter Ursache waren vermehrt kognitiv beeinträchtigt im Vergleich zu Patienten mit Epilepsie unbekannter Genese. Die bisherige Studienlage zeigt diesbezüglich ähnliche Ergebnisse¹ (34, 55, 56).

¹ Die Klassifikation der Epilepsien ist nicht unumstritten. Laut der aktuellen Klassifikation der ILAE von 2017 gibt es sechs ätiologische Kategorien: unbekannt, strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, (auto)immun (die letzten fünf haben wir in unserer Studie als "bekannt" zusammengefasst). Obwohl die Begriffe "idiopathisch" und "nicht-idiopathisch" in der Literatur häufig gebraucht werden, tauchen sie in der neuen Klassifikation nicht mehr auf. Viele in dieser Arbeit zitierte Studien sind vor 2017 publiziert worden. Um eine Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten, sollte „idiopathisch“ als Epilepsie unbekannter Genese und „nicht-idiopathisch“ als Epilepsie bekannter Ätiologie betrachtet werden.

In einer prospektiven Studie mit 613 Patienten (51) zeigten 84,8% der Patienten mit idiopathischer Epilepsie eine normale kognitive Funktion, bei den Patienten mit nicht-idiopathischer Epilepsie dagegen waren es nur 35,7%. Obwohl idiopathische Syndrome (d.h. Syndrome unbekannter Ätiologie) in Bezug auf klinisches Erscheinungsbild, Pathogenese und Schweregrad unterschiedlich sind, haben sie eins gemeinsam – das Fehlen einer identifizierbaren zugrunde liegenden zerebralen Neuropathologie bzw. Läsion und einer genetischen Anomalie, die das Intelligenzniveau zusätzlich beeinflussen, zumindest bei den meisten Syndromen. Diese Syndrome liefern gute Modelle für die Auswirkung von Epilepsie auf die Kognition, weil es keine Störvariablen gibt (41). Epilepsie kann per se eine kognitive Beeinträchtigung induzieren oder bereits bestehende kognitive Einschränkungen verschlimmern. Eine Vielzahl von Faktoren trägt zu solchen Defiziten bei - neben dem Fehlen oder Vorhandensein einer zugrunde liegenden Neuropathologie sind Alter bei Manifestation und unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Bedeutung (34).

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass das Alter bei Beginn der Epilepsie in signifikantem Zusammenhang mit der Kognition steht. Aus unseren Daten ergab sich, dass ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn (<3 Jahre) mit einem schlechteren Intelligenzniveau korreliert. Unsere Ergebnisse entsprechen den Resultaten anderer Arbeiten, in denen dieser Zusammenhang zwischen frühem Beginn und kognitiven Beeinträchtigungen ebenfalls dokumentiert wurde (34, 40-42, 50, 51, 56, 57). Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass ein früher Krankheitsbeginn ein Risikofaktor für schlechte kognitive Entwicklung sein kann. Das Auftreten von rezidivierenden epileptischen Anfällen während der Phase der schnellen neuronalen Entwicklung bzw. Reifung in der Kindheit hat negative Auswirkungen auf die Struktur und Funktion des sich entwickelnden Gehirns (39, 42). Während dieser sensiblen Phase ist das ZNS anfällig für Störungen und schädliche innere oder äußere Einflüsse. Jegliche Störung während dieser kritischen Periode der ZNS-Entwicklung kann den optimalen Entwicklungsverlauf stören und die normale Reifung von ZNS und kognitiven Funktionen beeinträchtigen (14). Diese Vulnerabilität ist altersspezifisch – das unreife Gehirn im Kindesalter reagiert auf Langzeitfolgen von Anfällen anders als das reife Gehirn eines Erwachsenen (42). Die intellektuellen Fähigkeiten sind bei Kindern verletzlicher als bei Erwachsenen aufgrund unterschiedlicher Entwicklungsstadien. Außerdem sind die langfristigen Auswirkungen von Anfällen bei Kindern schwerwiegender als bei Erwachsenen (39). Vieles spricht dafür, dass es signifikante Langzeitfolgen von Anfällen im frühen Lebensalter gibt (42).

In unserer Studienpopulation zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen Anzahl der eingenommenen AEDs und Intelligenzniveau. Patienten, die 3 oder mehr AEDs gleichzeitig einnahmen hatten im Durchschnitt signifikant niedrigere IQ Werte im Vergleich zu Patienten, die mit bis zu 2 AEDs gleichzeitig therapiert wurden. In Übereinstimmung mit anderen Studien, verdeutlichen unsere Ergebnisse den negativen Einfluss antikonvulsiver Therapie, insbesondere Polypharmazie auf die Kognition (42, 51). Im Rahmen einer Studie wurden 834 Patienten kognitiver Testung unterzogen, mit jedem weiterem Medikament in der Polytherapie wurde die kognitive Leistung signifikant schlechter (52). Andere Autoren haben außerdem gezeigt, dass Absetzen der Medikation, so wie Reduktion der Anzahl von eingenommenen AEDs zu einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten führt – je höher die Anzahl der reduzierten AEDs war, desto besser wurde das Intelligenzniveau (58). Dies verdeutlicht, dass jedes zusätzliche AED von Bedeutung ist.

Verhaltensstörungen unter antikonvulsiver Therapie sind häufig beschrieben, einige Autoren beobachten einen Zusammenhang zwischen AEDs und Verhalten (37, 38, 59). In unserer Kohorte konnten wir dies nicht bestätigen – das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten korrelierte nicht signifikant mit der Anzahl von AEDs.

Sowohl Verhalten als auch Kognition werden von den epileptischen Anfällen per se negativ beeinflusst. Allerdings können auch antikonvulsive Medikamente wesentlich zu Verhaltensproblemen und kognitiven Defiziten beitragen (60). Pharmakotherapie kann sowohl positive als auch negative Auswirkungen auf Kognition und Verhalten haben. Anfallskontrolle durch AEDs, im Sinne von Reduktion der Anfallsfrequenz oder Erreichen einer Anfallsfreiheit, kann sich positiv auf Kognition und Verhalten auswirken (34, 37, 61). Andererseits können AEDs die neuropsychologischen Funktionen beeinträchtigen – als Nebenwirkung können sie kognitive oder behaviorale Probleme verursachen oder bereits vorhandene neuropsychologische Beeinträchtigung verstärken (37, 61). Aufgrund ihres Wirkmechanismus verringern AEDs die neuronale Erregbarkeit und unterdrücken dadurch epileptiforme Entladungen. Da sie ihre Wirkung nicht-selektiv ausüben, können auch andere neuronale Netzwerke, die für neurokognitive Funktionen zuständig sind, ebenfalls beeinflusst werden (34). Hiermit kommt es, wie bei anderen Medikamenten, zum Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen. Es ist gut dokumentiert, dass AEDs neurotoxische Auswirkungen auf zahlreiche Entwicklungsprozesse im Gehirn haben können, was die normale Entwicklung des Gehirns beeinträchtigt (62). Kinder sind für die negativen kognitiven Auswirkungen von AEDs besonders anfällig, das Risiko für

neurokognitive Nebenwirkungen steigt mit der Anzahl der verordneten Pharmaka und deren Dosis (61, 63). Allerdings werden Kognition und Verhalten nicht nur von AEDs beeinflusst, sondern auch von verschiedenen anderen Faktoren, wie z.B. zugrundeliegende Ätiologie, Neuropathologie, Alter bei Manifestation, Epilepsiedauer, die miteinander in Wechselwirkung stehen (37, 60). Eine höhere Anzahl an AEDs widerspiegelt eine schwerwiegendere Epilepsie. Daher ist es nicht einfach, die Auswirkungen von Epilepsie von den Auswirkungen antikonvulsiver Medikation zu trennen und einzeln zu betrachten.

Aktuell gibt es keine wirksamen Therapie für kognitive Defizite bei Epilepsie (34). Allerdings sind unerwünschte Auswirkungen von AEDs auf Kognition und Verhalten meist reversibel und können sich nach vollständigem Absetzen oder sogar Reduktion der Pharmakotherapie verbessern (61). Studien mit erwachsenen Patienten haben gezeigt, dass eine Reduktion der Anzahl der AEDs oder der Wechsel zu Monotherapie zu einer Verbesserung von Kognition und Verhalten führte (64). Daher sollte die Behandlung auf jeden Patienten individuell zugeschnitten sein, mit Beachtung potenzieller Risiken (34). Es ist wichtig, zwischen Vor- und Nachteilen der antikonvulsiven Medikation zu balancieren. Polytherapie sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Die Auswahl von Medikamenten mit günstigem Nebenwirkungsprofil ist ebenfalls empfehlenswert (65).

Die Prävalenz von Verhaltensauffälligkeiten lag in unserem Patientenkollektiv bei 33,5%. In der Literatur werden Prävalenzen von 22,2% (59), 24% (66), 49% (67) und 53,8% (11) angegeben. Ein möglicher Grund für diese Unterschiede kann die Heterogenität unserer Kohorte sein und auch die Unterschiede zwischen den verschiedenen Studienpopulationen.

In unserer Kohorte nahm die Prävalenz von Verhaltensstörungen mit zunehmender Epilepsiedauer ebenfalls zu. Unsere Ergebnisse sind gut vereinbar mit denen anderer Autoren, die den Zusammenhang zwischen Epilepsiedauer und Verhalten ebenfalls beschreiben (11, 37). Eine längere Epilepsiedauer bedeutet, dass das Gehirn während kritischen Entwicklungs- und Reifungsphasen über einen längeren Zeitraum hinweg verschiedenen Störeinflüssen – wie z.B. durch epileptische Anfälle selbst oder durch Medikamente, ausgesetzt ist, was sich negativ auf die neuronale Entwicklung auswirken kann. Lange Epilepsiedauer und chronische Anwendung von AEDs, insbesondere bei Kindern, die sich entwickeln, kann zu kumulativen und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen führen. Um die Dauer der aktiven Epilepsie zu verkürzen und die

Expositionszeit gegenüber AEDs zu reduzieren, sollte bei ausgewählten Patienten die Möglichkeit einer Epilepsiechirurgie frühzeitig evaluiert werden um das Entwicklungspotential des Kindes zu optimieren (68).

Andere Autoren (43) beschreiben eine Korrelation zwischen Intelligenzniveau und Verhalten – Ergebnisse zeigen, dass Kinder mit niedrigem IQ die meisten Verhaltensstörungen haben. In unserer Kohorte konnten wir allerdings keinen signifikanten Zusammenhang herstellen, wahrscheinlich aufgrund ihrer Heterogenität.

4.2.2 Ausbildung und soziale Kontakte

Epilepsie hat Auswirkungen auf multiple Lebensaspekte eines Patienten, die Erkrankung ist oft mit einem schlechteren schulischen und sozialen Outcome verbunden (53). Mögliche Gründe dafür sind soziale und psychologische Konsequenzen der Diagnose Epilepsie, so wie krankheitsspezifische Variablen, Auswirkungen von Medikamenten, kognitive und behaviorale Komorbiditäten (53). Sowohl kognitive Beeinträchtigung als auch Verhaltensstörungen können sich negativ auf die schulischen Leistungen auswirken.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Kinder und Jugendliche mit Epilepsie häufig Förderschulen besuchen (53, 69-71). Laut der Literatur ist die Prävalenz von Epilepsie bei Kindern, die Förderschulen besuchen, 30-mal höher verglichen mit Kindern, die Regelschulen besuchen (70). Anhand der entsprechenden Daten zeigte sich, dass 63,7% der Patienten in unserer Kohorte einen Integrationskindergarten und 63,1% der Patienten eine Förderschule besucht haben. Unsere Ergebnisse sind gut vereinbar mit denen anderer Autoren, die eine Prävalenz von 58% angeben – viel höher als man in der Allgemeinbevölkerung erwarten würde (53). Eine Studie, die Kinder mit Epilepsie und ihre gesunden Geschwister untersucht hat (69), hat gezeigt, dass Epilepsiepatienten, auch bei normalem Intelligenzniveau, häufiger eine Förderschule besucht haben als ihre Geschwister. Während 45,1% der Epilepsiepatienten eine Förderschule besucht haben, waren es bei den gesunden Kontrollen nur 17,6%. Andere Studien zeigen ebenfalls eine erhöhte Anzahl von Förderschülern – 43% (70) und 27% (71). Ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse ist die Heterogenität verschiedener Epilepsiesyndrome und die damit verbundenen neurokognitiven Profile. Es ist auch möglich, dass Kinder, die die Diagnose einer Epilepsie haben viel eher an einer Förderschule eingeschult werden. Das liegt möglicherweise daran, dass solche Kinder von Eltern und/oder Erziehern als

gefährdeter oder vulnerabler angesehen werden, was die Hemmschwelle für die Beschulung an einer Förderschule senkt (69).

Als nächstes haben wir untersucht, welche Faktoren mit der Beschulung an einer Förderschule korrelieren. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien, demonstrieren unsere Daten einen Zusammenhang zwischen Ätiologie, Alter bei Manifestation, Epilepsiedauer, Ausmaß der medikamentösen Therapie und Beschulung. Insgesamt zeigte sich in unserer Kohorte, dass bekannte Ätiologie, Alter bei Krankheitsbeginn < 3 Jahre, Epilepsiedauer ≥ 5 Jahre, hohe Anzahl an AEDs (≥ 3 AEDs gleichzeitig) Risikofaktoren für den Besuch einer Förderschule darstellen. Somit können wir anderen Autoren zustimmen, die diese Zusammenhänge ebenfalls gezeigt haben (72, 73). Laut der Literatur ist das Vorhandensein von Verhaltensstörungen ein Risikofaktor für den Besuch einer Förderschule (73), unsere Studie konnte einen solchen Zusammenhang nicht bestätigen. Auffällig war, dass frühe Manifestation (<3. Lebensjahr), Polypharmazie (≥ 3 AEDs gleichzeitig) und gestörte soziale Kontakte mit einem späteren Einschulungsalter assoziiert waren. Dieser Aspekt wurde bislang in der Literatur nicht erkannt.

Lange Epilepsiedauer und früher Krankheitsbeginn bedeuten, dass das Gehirn über eine längere Zeit verschiedenen inneren (epileptische Anfälle selbst) und äußeren (AEDs) Störvariablen ausgesetzt ist. Es steht außer Zweifel, dass AEDs durch die Anfallskontrolle (Anfallsreduktion bzw. -freiheit) einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die damit verbundenen psychosozialen Komorbiditäten haben. Allerdings kann es unter Umständen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen, das Risiko steigt mit zunehmender Dosis und Anzahl der Pharmaka. Eine höhere Anzahl an AEDs kann allerdings auch eine schwerwiegendere Erkrankung reflektieren. Die zugrundeliegende Neuropathologie, wie z.B. eine strukturelle Läsion im Gehirn oder eine genetische Anomalie, kann auch potentielle negative Auswirkungen haben. Wie bereits in der Diskussion beschrieben, können sich diese Faktoren negativ auf Kognition, Verhalten und viele andere Lebensaspekte auswirken, was wiederum Einfluss auf die schulische Ausbildung hat.

Auffällig war das gehäufte Auftreten gestörter sozialer Kontakte. In unserem Patientenkollektiv waren die sozialen Kontakte bei ungefähr der Hälfte der Patienten nicht altersgerecht (55,9%). Die bisherige Studienlage zeigt diesbezüglich, dass Kinder mit Epilepsie schlechtere soziale Kompetenzen aufweisen im Vergleich zu gesunden Kindern

(74, 75). In unserer Kohorte konnten wir einen Zusammenhang zwischen bekannter Ätiologie, frühem Epilepsiebeginn, hoher Anzahl an AEDs, langer Therapiedauer, Auftreten eines Status epilepticus und nicht-altersgerechten sozialen Kontakten nachweisen. Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Untersuchung (29, 59). Laut der Literatur sind kognitive und behaviorale Komorbiditäten mit einer schlechteren Lebensqualität und gestörten sozialen Funktionen assoziiert, was die psychosozialen Funktionen langfristig beeinträchtigen kann (35). Unsere Ergebnisse diesbezüglich sind nicht signifikant, somit können wir in unserem Patientenkollektiv diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Soziale Fähigkeiten sind erlernte Verhaltensweisen, die es einer Person ermöglichen, effektiv mit anderen zu interagieren. Das Erwerben und Entwickeln solcher Fähigkeiten ist ein sehr wichtiges Ziel in der Kindheit (75). Soziale Fähigkeiten sind essentiell für die zwischenmenschliche Kommunikation und die Lebensqualität einer Person. Da Epilepsie und AEDs sich auf diesen wichtigen Funktionsbereich auswirken, ist das Verständnis der biologischen und psychosozialen Faktoren, die dem Zusammenhang zwischen Epilepsie und sozialen Fähigkeiten eine Rolle spielen, wichtig (29). Epilepsie-spezifische Parameter können die sozialen Kompetenzen beeinträchtigen. Viele Autoren halten aber auch familiäre Faktoren für besonders wichtig in diesem Zusammenhang (74, 75). Das soziale Umfeld der Kinder kann eingeschränkt sein, ihr soziales Netzwerk kann aufgrund krankheitsspezifischer Faktoren verändert sein. Alle diese Faktoren sind wesentlich für die Entwicklung sozialer Kompetenz (74). Andere Studien ergeben, dass Kinder mit Epilepsie weniger Freunde haben im Vergleich zu Gesunden. Außerdem haben sie Schwierigkeiten, neue Freunde zu finden (76). Kinder mit Epilepsie haben auch ein erhöhtes Risiko, Opfer von Mobbing zu werden (77). Einige Autoren sind der Meinung, dass der Einfluss der Epilepsie auf das soziale Outcome größer ist als bei anderen chronischen Krankheiten und dass die sozialen Folgen bei Kindern mit Epilepsie schlimmer sind (78). Mehrere Studien haben gezeigt, dass das langfristige soziale Outcome bei Erwachsenen, die in der Kindheit an einer Epilepsie gelitten haben, oft schlecht ist. Eine Remission ist keine Garantie für ein gutes Outcome, schlechte soziale Kompetenzen können unabhängig von der Anfallskontrolle auftreten (29, 75).

Das Auftreten von epileptischen Anfällen im Kindesalter kann langfristige negative Auswirkungen auf das akademische, berufliche und soziale Outcome haben. Erwachsene Patienten, die Epilepsie in ihrer Kindheit hatten, hatten trotz optimaler Anfallskontrolle einen niedrigen Bildungsstand, waren seltener erwerbstätig, verheiratet

und hatten seltener Kinder (79). Das zeigt, dass die Auswirkungen pädiatrischer Epilepsie weit über die Kindheit hinaus reichen.

4.2.3 Wohnsituation, Unabhängigkeit

Anhand unserer Daten ergeben sich keine Faktoren, die die Wohnsituation von Epilepsiepatienten signifikant beeinflussen. Auch in der Literatur fanden wir keine Hinweise dafür.

Unsere Ergebnisse zeigen auch, dass die Hälfte der Patienten in ihrer Unabhängigkeit/Selbständigkeit eingeschränkt ist. Pflegebedürftigkeit bezeichnet den Zustand eingeschränkter Alltagskompetenzen, dabei können Patienten Alltagsaktivitäten nicht selbständig bewältigen und sind beim Ablauf des täglichen Lebens auf Hilfe anderer Personen angewiesen. In unserem Patientenkollektiv hatten 40,4% eine Pflegestufe. Aus unseren Daten geht hervor, dass bekannte Ätiologie, frühe Manifestation, Auftreten eines Status epilepticus, nicht-altersgerechte soziale Kontakte, hohe Anzahl an AEDs, lange Therapie- und Epilepsiedauer mit dem Vorhandensein einer Pflegestufe signifikant korrelieren. All dies sind Faktoren, die eine besonders schwere Erkrankung implizieren. Unsere Ergebnisse sind kohärent mit anderen Studien. Eine Studie, die die Belastungen von Eltern anfallskranker Kinder erfasst hat, hat ergeben, dass 50,9% der Kinder eine Pflegestufe und 63,8% einen Schwerbehindertenausweis hatten (80). Pflegestufe ist ein Konzept, was nur in Deutschland existiert, sodass Studien im internationalen Vergleich kaum möglich sind. Außerdem sind Studien mit Kindern diesbezüglich rar. Eine Studie hat gezeigt, dass zwei Drittel der Kinder mit unkomplizierter Epilepsie Schwierigkeiten bei der Durchführung von Alltagsaktivitäten hatten, falls zusätzliche (kognitive oder behaviorale) Komorbiditäten vorlagen waren 80% in ihrer Alltagskompetenz eingeschränkt, 98% der gesunden Kontrollen dagegen hatten keine Schwierigkeiten mit Alltagsaktivitäten (76). Eine Studie, die das Langzeit-Outcome von erwachsenen Patienten, die Epilepsie im Kindesalter hatten evaluiert hat, zeigte, dass bis zu 60% der Studienteilnehmer bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten Hilfe brauchen (78). Epilepsie hat Auswirkungen nicht nur auf das betroffene Individuum, sondern auch auf die Eltern und Familie. Wenn Kinder eine Pflegestufe haben, fühlen sich die Eltern stärker belastet (80). Verschiedene Wechselwirkungsprozesse zwischen den elterlichen Belastungen, innerfamiliären Problemen, der Epilepsie und den oft komorbiden Störungen können zu starken Beeinträchtigungen bei allen betroffenen Familienmitgliedern führen (80). Neben den starken elterlichen Belastungen durch die

alltägliche Versorgung des Kindes (z.B. Pflege, Ernährung, Schlaf), spielen andere Faktoren, wie Anfallshäufigkeit, fehlende soziale Unterstützung durch Freunde/Bekannte auch eine wichtige Rolle (80). Im Vergleich zu gesunden Kontrollen, haben Eltern von Kindern mit Epilepsie eine schlechtere Lebensqualität (81).

Die psychosozialen Auswirkungen von Epilepsie im Kindes- und Jugendalter reichen weit in die Zukunft hinaus und reichen von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter (76). Das langfristige psychosoziale Outcome ist heterogen. Während manche Patienten ein gutes Outcome haben, haben andere erhebliche soziale, akademische und berufliche Schwierigkeiten, auch andere Domänen, wie unabhängige Lebensgestaltung, soziale Bezeugungen, Ehe bzw. Gründung einer eigenen Familie können betroffen sein (29, 78). Epilepsie hat einen erheblichen psychosozialen Einfluss auf das Leben eines Kindes. Die Erkrankung selbst, die Auswirkungen der medikamentösen Therapie, kognitive und behaviorale Komorbiditäten, Stigma und Vorurteile beeinflussen das Leben der überwiegenden Mehrheit von Epilepsiepatienten (76). Psychosoziale Komorbiditäten spielen eine wichtige Rolle für das Outcome und die Lebensqualität von Epilepsiepatienten, deswegen sollten Maßnahmen zur Erkennung und effektiven Behandlung dieser Komorbiditäten frühzeitig getroffen werden.

4.3 Limitationen

Obwohl unsere Ergebnisse signifikant sind, hat diese Arbeit Limitationen. Aufgrund des retrospektiven Charakters waren nicht immer alle Daten über die gesamte Kohorte verfügbar. Das querschnittliche Studiendesign erlaubt uns nicht, kausale Schlussfolgerungen zu ziehen. Die berichteten Ergebnisse sind statistisch gesicherte Zusammenhänge, die nicht als spezifische Prädiktoren oder Ursachen interpretiert werden sollen, vielmehr stellen sie Assoziationen und Korrelationen dar. Die Studie war ohne Aufstellung einer parallelisierten Kontrollgruppe konzipiert, ein konkreterer Vergleich wäre sicherlich durch die Auswahl einer Kontrollgruppe möglich gewesen. Ein Nachteil dieser Studie ist der mögliche Selektionsbias zugunsten besonders schwerer Fälle – Patienten, die in neuropädiatrischen Abteilungen wie das Sozialpädiatrische Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt werden, stellen eine Sondergruppe und damit ein sehr selektives Patientenkollektiv dar. Durch die Nutzung von Daten aus einem einzigen tertiären Versorgungszentrum sind unsere Ergebnisse spezifisch für die regionale Bevölkerung und gelten möglicherweise nicht in anderen

Settings/Rahmen. All diese Faktoren sind bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zu berücksichtigen. Deswegen sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Nichtsdestotrotz sind unsere Ergebnisse klinisch sinnvoll und haben wichtige Auswirkungen für die Praxis.

4.4. Klinische Relevanz

Ziel dieser Arbeit war, Faktoren, die sich auf psychosoziale Komorbiditäten auswirken, zu identifizieren, um damit die patientenzentrierte Versorgung und Therapie von Epilepsiepatienten zu optimieren und schließlich das psychosoziale Outcome zu verbessern. Insgesamt zeigte sich, dass Epilepsie und AEDs negative Auswirkungen auf Kognition, Verhalten, soziale Kompetenzen, Beschulung und Unabhängigkeit/Selbständigkeit haben. Die Ursachen solcher Komorbiditäten sind multifaktoriell, einige Determinanten sind veränderbar. Während manche Faktoren, wie zugrundeliegende Ätiologie und Manifestationsalter sich nicht verändern lassen, sind andere - wie Ausmaß der medikamentösen Therapie und ihre Dauer, modifizierbar. Epilepsie kann per se, durch das Auftreten rezidivierender Krampfanfälle, die psychosoziale Situation negativ beeinflussen. Ätiologie, Beginn und Dauer der Erkrankung spielt dabei auch eine wichtige Rolle. Epileptische Anfälle können die Struktur und Funktion des kindlichen Gehirns beeinträchtigen, eine Remission oder Reduktion der Anfallsfrequenz mittels AEDs kann für die neuropsychologische Funktionen und psychosoziale Komorbiditäten auf jeden Fall förderlich sein. Andererseits können unerwünschte Arzneimittelwirkungen vieler AEDs Kognition und/oder Verhalten beeinträchtigen. Deswegen ist es von Bedeutung, zwischen Vor- und Nachteilen der antikonvulsiven Therapie zu balancieren. Die Wahl von Medikamenten mit günstigen Nebenwirkungsprofilen ist ebenfalls zu empfehlen. Das Risiko für Nebenwirkungen steigt mit zunehmender Dosis und Anzahl der AEDs. Deshalb ist es ratsam, eine Polytherapie mit mehr als 2 AEDs wenn möglich zu vermeiden. Falls die Anfallssituation dies zulässt, sollte die antikonvulsive Medikation rechtzeitig abgesetzt werden, da die Therapiedauer ebenfalls von Bedeutung ist. Manche Ursachen lassen sich gezielt oder kausal therapieren, eine frühzeitige ätiologische Diagnose ist daher extrem wichtig, um Prognose und Outcome zu verbessern. Die Identifizierung einer genetischen Ursache könnte den Therapieverlauf ändern und durch gezielte Therapien zu einer Reduktion des AED-Bedarfs führen. Läsionelle Epilepsien, lange Epilepsiedauer und Polypharmazie sind alle mit einem schlechten Outcome assoziiert. Epilepsiechirurgie ist eine

vielversprechende Therapieoption bei pharmakoresistenter Epilepsie. Um die Dauer einer aktiven Epilepsie zu verkürzen und die Exposition gegenüber AEDs zu reduzieren, sollte bei struktureller, therapierefraktärer Epilepsie die Möglichkeit einer Epilepsiechirurgie frühzeitig evaluiert werden. Eine medikamentöse Therapie, die nicht zu einer zufriedenstellenden Anfallskontrolle führt, sollte nicht übermäßig verlängert werden, bevor eine chirurgische Intervention in Erwägung gezogen wird. Es ist wichtig, jeden Patienten individuell zu evaluieren. Die Behandlung sollte auf den einzelnen Patienten zugeschnitten sein, mit Beachtung potenzieller Risiken. Frühzeitige ätiologische Diagnose und die Auswahl einer optimalen Therapie sind essenziell für die Verbesserung des langfristigen psychosozialen Outcome. Komorbide Störungen sind variabel und kommen bei Kindern mit Epilepsie häufig vor, oft belasten sie die Patienten mehr als die epileptischen Anfälle. Therapiestrategien sollten sich deswegen nicht nur auf die Anfallskontrolle konzentrieren, sondern auch auf die frühe Erkennung und Therapie komorbider Störungen. Daher sollte die Identifizierung und Bewältigung solcher Komorbiditäten ein integraler Bestandteil von Management der Epilepsie im Kindes- und Jugendalter sein.

5. Zusammenfassung

Epilepsie gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindesalter. Die Auswirkungen dieser Krankheit sind nicht nur auf neurobiologische und physische Bereiche beschränkt – Epilepsie beeinflusst auch Kognition, Verhalten, soziale Fähigkeiten, Ausbildung und viele andere Lebensaspekte. Obwohl zerebrale Anfälle das Hauptsymptom sind, ist Epilepsie mit zahlreichen psychosozialen Komorbiditäten vergesellschaftet. Sie können unabhängig von Krankheitsschwere und Anfallssituation auftreten und langfristige negative Folgen für das Leben der Betroffenen haben. Komorbide Störungen sind variabel und häufig bei Kindern mit Epilepsie, oft belasten sie die Patienten mehr als die Anfälle selbst. Trotzdem sind kognitive und behaviorale Komorbiditäten unterdiagnostiziert und werden dementsprechend nicht genügend behandelt. Obwohl zahlreiche Studien durchgeführt wurden, sind die genauen Ursachen solcher Störungen noch nicht vollständig geklärt. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus – begünstigt durch komplexe Interaktionen und Wechselwirkungen zwischen mehreren facettenreichen und überlappenden Einflussfaktoren. Ziel dieser Arbeit war, Faktoren zu identifizieren die mit einem schlechten psychosozialen Outcome assoziiert sind.

Um diese Fragestellung zu beantworten führten wir eine retrospektive Querschnittsstudie auf der Basis von 371 Patientenakten durch. Eingeschlossen wurden pädiatrische Epilepsiepatienten mit unterschiedlichen Anfallstypen und Epilepsiesyndromen, die im Jahr 2017 im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) der Charité behandelt wurden. Mithilfe eines Erhebungsbogens wurden demographische, krankheitsspezifische und psychosoziale Daten erhoben.

Die Auswertung unserer Daten zeigt, dass bekannte Ätiologie, früher Krankheitsbeginn und Polypharmazie negative Auswirkungen auf die Kognition haben. Unsere Daten ergeben auch, dass lange Epilepsiedauer negativ mit Verhaltensauffälligkeiten korreliert. Kinder mit Epilepsie bekannter Genese, frühem Krankheitsbeginn, langer Epilepsiedauer und hoher Anzahl an AEDs besuchen signifikant häufiger einen Integrationskindergarten und eine Förderschule. Wir konnten auch einen negativen Zusammenhang zwischen Alter bei Manifestation, Anzahl an AEDs, nicht-altersgerechten sozialen Kontakten und Einschulungsalter feststellen. Unsere Ergebnisse demonstrieren die negativen Auswirkungen von Ätiologie, frühem Krankheitsbeginn, hoher Anzahl an AEDs, langer

Therapiedauer und Auftreten eines Status epilepticus auf die sozialen Kontakte. Das Vorhandensein einer Pflegestufe stand in signifikantem Zusammenhang mit der Ätiologie, Alter bei Krankheitsbeginn, Anzahl an AEDs, Therapiedauer, Epilepsiedauer, Auftreten eines Status epilepticus und gestörten sozialen Kontakten.

Insgesamt verdeutlichen unsere Daten den negativen Einfluss von Epilepsie und AEDs auf Kognition, Verhalten, Ausbildung, soziale Kompetenzen, Wohnsituation und Unabhängigkeit. Einige Einflussfaktoren auf die psychosozialen Komorbiditäten sind modifizierbar, basierend auf unseren Ergebnissen ergeben sich wichtige praktische Konsequenzen und konkrete Maßnahmen, um psychosoziale Morbidität zu vermindern: z.B. Finanzieren von Schulungen für Familien, Lehrer und Sozialarbeiter sowie Interventionen und Programme zur Erziehungshilfe. Wichtig ist außerdem, zwischen Nutzen und Risiken der medikamentösen Therapie abzuwägen, so wie bei der Wahl eines Medikaments auf das Nebenwirkungsprofil zu achten. Wenn möglich sollte eine Polytherapie mit mehr als 2 AEDs vermieden werden. Bei Erreichen einer Anfallsfreiheit oder zufriedenstellender Anfallskontrolle könnte ein Auslassversuch erwogen werden. Auch die rechtzeitige ätiologische Diagnose ist wichtig – eine genetische Ursache kann den Therapieverlauf beeinflussen, bei pharmakoresistenten strukturellen Epilepsien sollte man über einen epilepsiechirurgischen Eingriff nachdenken. Auch andere Therapiemethoden, wie ketogene Diät oder Vagusnerv-Stimulation sollten bei passenden Patienten rechtzeitig eingesetzt werden. Die Behandlung sollte daher auf jeden Patienten individuell zugeschnitten sein, mit Beachtung möglicher Risiken. Allerdings sollten sich Therapiestrategien nicht nur auf die Anfallskontrolle beschränken, sondern auch auf das Management komorbider Störungen umfassen. Frühe Erkennung und Therapie solcher Komorbiditäten sollte ein fester Bestandteil der Bewältigung von Epilepsie im Kindesalter, um die negativen Auswirkungen dieser Erkrankung zu reduzieren und das psychosoziale Outcome langfristig zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis:

1. International League Against Epilepsy (2020)
<https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/seizure-classification-groupoverview.html> [abgerufen am 30.03.2020].
2. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6).
3. Stafstrom CE. 2010. Pathophysiological mechanisms of seizures and epilepsy: A Primer. In *Epilepsy: Mechanisms, models, and translational perspectives* (ed Rho JM, Sankar R, Stafstrom CE), pp 3-19 CRC, Boca Raton, FL.
4. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46(4):470-2.
5. Korff CM, Wirrell E. (2017) ILAE classification of seizures and epilepsy. In: Dashe JF, editor. *UpToDate.* Waltham, MA, [abgerufen am 05.09.2018] <https://www.uptodate.com/contents/ilae-classification-of-seizures-and-epilepsy>.
6. Berg AT, Berkovic S, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross H, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-30.
8. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-21.
9. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol.* 2002;17:S4-17.

10. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012;129(2):256-64.
11. Datta SS, Premkumar TS, Chandy S, Kumar S, Kirubakaran C, Gnanamuthu C, Cherian A. Behaviour problems in children and adolescents with seizure disorder: associations and risk factors. *Seizure*. 2005;14(3):190-7.
12. Schneble H. *Epilepsie bei Kindern: Wie Ihre Familie damit leben lernt; was Epilepsie ist ; wie der Arzt untersucht und behandelt ; so nutzen Sie die besten Chancen für ihr Kind*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999. 160 p.
13. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EK, Katri N, Cascino G, Hauser WA. Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*. 2011;76(1):23-7.
14. Rantanen K, Nieminen P, Eriksson K. Neurocognitive functioning of preschool children with uncomplicated epilepsy. *J Neuropsychol*. 2010;4(Pt 1):71-87.
15. Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, Stevenson S, Leonardi GS, Wilkinson P, Sander JW. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in south east England. *BMJ*. 2002;325:1013-6.
16. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of Epilepsy. *Neurology*. 2011;77:1005-12.
17. Reynolds EH, Rodin E. The clinical concept of epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 3:2-7.
18. Temkin O. *The falling sickness: a history of epilepsy from the Greek to the beginning of modern neurology*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1994.
19. Kale R. Bringing epilepsy out of the shadows. *BMJ*. 1997;315(7099):2-3.
20. de Boer HM. Epilepsy stigma: moving from a global problem to global solutions. *Seizure*. 2010;19(10):630-6.
21. Tuft M. Epilepsy as stigma evil, holy or mad. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2014(23-24):134.
22. Tajerbashi BF, C. Zur Geschichte der Therapie der Epilepsie. *Pharm Unserer Zeit*. 2007;4(36).
23. Lambert V. Stigmatising feelings and disclosure apprehension among children with epilepsy. *Art & Science*. 2013;26(6).
24. Baker GA, Brooks J, Buck D, Jacoby A. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia*. 2000;41:98-104.

25. Nehra A, Singla S, Bajpai S, Malviya S, Padma V, Tripathi M. Inverse relationship between stigma and quality of life in India: is epilepsy a disabling neurological condition? *Epilepsy Behav.* 2014;39:116-25.
26. Viteva E. Impact of stigma on the quality of life of patients with refractory epilepsy. *Seizure.* 2013;22(1):64-9.
27. Fernandes PT, Salgado PC, Noronha AL. Prejudice towards chronic diseases: comparison among epilepsy, AIDS and diabetes. *Seizure.* 2007;16:320-3.
28. Benson A, Lambert V, Gallagher P, Shahwan A, Austin JK. Parent perspectives of the challenging aspects of disclosing a child's epilepsy diagnosis to others: Why don't they tell? *Chronic Illn.* 2017;13(1):28-48.
29. Caplan R. Epilepsy, language, and social skills. *Brain and Language* (2017), [http://dxdoiorg/101016/jbandl201708007](http://dxdoiorg/101016/j.bandl201708007). 2017.
30. Wei SH, Lee WT. Comorbidity of childhood epilepsy. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(11):1031-8.
31. Cataltepe O, Jallo GI. Introduction. In: Cataltepe P, Jallo GI, editors. *Pediatric epilepsy surgery*. New York: Thieme; 2010. p. 1-6.
32. Soria C, Escolano S, El Sabbagh S, Chmura S, Bulteau C, Chiron C, Dellatolas G. Behavioral problems, cognitive difficulties and quality of life in children with epilepsy: an analysis of parental concerns. *Child Neuropsychol.* 2012;18(3):209-27.
33. Nickels KC. Seizure and Psychosocial Outcomes of Childhood and Juvenile Onset Generalized Epilepsies: Wolf in Sheep's Clothing, or Well-Dressed-Wolf? *Epilepsy Currents.* 2015;15(3):114-7.
34. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior.* 2003;4:25-38.
35. Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, Wirrell EC. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):465-76.
36. Bhise VV, Burack GD, Mandelbaum DE. Baseline cognition, behavior, and motor skills in children with new-onset, idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(1):22-6.
37. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet.* 2001;357:216-22.

38. Austin JK, Caplan R. Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model. *Epilepsia*. 2007;48(9):1639-51.
39. Bjornaes H, Stabell K, Henriksen O, Loyning Y. The effects of refractory epilepsy on intellectual functioning in children and adults. A longitudinal study. *Seizure*. 2001;10(4):250-9.
40. Hermann B, Seidenberg M, Bell B, Rutecki P, Sheth R, Ruggles K, Wendt G, O'Leary D, Magnotta V. The Neurodevelopmental Impact of Childhood-onset Temporal Lobe Epilepsy on Brain Structure and Function. *Epilepsia*. 2002;43(9):1062-71.
41. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*. 2004;3(11):663-72.
42. Vingerhoets G. Cognitive effects of seizures. *Seizure*. 2006;15:221-6.
43. Buelow JM, Austin JK, Perkins SM, Shen J, Dunn DW, Fastenau PS. Behavior and mental health problems in children with epilepsy and low IQ. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2003;45(10).
44. Lima AB, Moreira F, Gomes Mda M, Maia-Filho H. Clinical and neuropsychological assessment of executive function in a sample of children and adolescents with idiopathic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(12):954-9.
45. Nickel R, Silvado CE, Germiniani FM, Paola Ld, Silveira NL, Souza JR, Robert C, Lima AP, Pinto LM. Quality of life issues and occupational performance of persons with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(2):140-4.
46. Bailet LLT, W. R. . The impact of childhood Epilepsy on Neurocognitive and Behavioral Performance: A prospective Longitudinal Study. *Epilepsia*. 2000;41(4):426-31.
47. McNelis AM, Dunn DW, Johnson CS, Austin JK, Perkins SM. Academic performance in children with new-onset seizures and asthma: a prospective study. *Epilepsy Behav*. 2007;10(2):311-8.
48. Sturniolo MG, Galletti F. Idiopathic epilepsy and school achievement. *Archives of Disease in Childhood*. 1994;70:424-8.
49. Adewuya AO, Oseni SBA, Okeniyi JAO. School performance of Nigerian adolescents with epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(2):415-20.
50. Hermann B, Seidenberg M, Bell B. The neurodevelopmental impact of childhood onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function and the risk of progressive cognitive effects. *Progress in Brain Research*. 2002;13:429-38.

51. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, Kulas J. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2008;49(4):608-14.
52. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25:1954-9.
53. Berg AT, Smith SN, Frobish D, Levy SR, Testa FM, Beckerman B, Shinnar S. Special education needs of children with newly diagnosed epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(11):749-53.
54. Pastor PN, Reuben CA, Kobau R, Helmers SL, Lukacs S. Functional difficulties and school limitations of children with epilepsy: findings from the 2009-2010 National Survey of Children with Special Health Care Needs. *Disabil Health J*. 2015;8(2):231-9.
55. Kernan CL, Asarnow R, Siddarth P, Gurbani S, Lanphier EK, Sankar R, Caplan R. Neurocognitive profiles in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(12):2156-63.
56. Park J, Yum MS, Choi HW, Kim EH, Kim HW, Ko TS. Determinants of intelligence in childhood-onset epilepsy: a single-center study. *Epilepsy Behav*. 2013;29(1):166-71.
57. Bourgeois BFD, Prensley AL, Palkes HS, Talent BK, Busch SG. Intelligence in Epilepsy: A Prospective Study in Children. *Annals of Neurology*. 1983;14(4):438-44.
58. Boshuisen K, van Schooneveld MM, Uiterwaal CS, Cross JH, Harrison S, Polster T, Daehn M, Djimjadi S, Yalnizoglu D, Turanli G, Sassen R, Hoppe C, Kuczaty S, Barba C, Kahane P, Schubert-Bast S, Reuner G, Bast T, Strobl K, Mayer H, de Saint-Martin A, Seegmuller C, Laurent A, Arzimanoglou A, Braun KP; TimeToStop cognitive outcome study group. Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol*. 2015;78(1):104-14.
59. Freilinger MR, B. Reiter, E. Zelenko, M. Hauser, E. Seidl, R. . Behavioral and Emotional Problems in Children with epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2005;21(11):939-45.
60. Ulate-Campos A, Sanchez Fernandez I. Cognitive and behavioral comorbidities: an unwanted effect of antiepileptic drugs in children. *Semin Pediatr Neurol*. 2017;24:320-30.

61. Witt JA, Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(6):551-4.
62. Kaindl AM, Asimiadou S, Manthey D, v.d.Hagen M, Turski L, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and the developing brain. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:399-413.
63. Braun KP. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:140-7.
64. Brodie MJ, McPhail E, Macphee GJA, Larkin JG, Gray JMB. Psychomotor impairment and anticonvulsant therapy in adult epileptic patients. *Euro J Clin Pharmacol.* 1987;31:655-60.
65. Elger CE, Witt JA. The effect of quantitative and qualitative antiepileptic drug changes on cognitive recovery after epilepsy surgery. *Seizure.* 2016;36:63-9.
66. Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Behavior problems in children with new-onset epilepsy. *Seizure.* 1997;6:283-7.
67. Kariuki SM, Abubakar A, Holding PA, Mung'ala-Odera V, Chengo E, Kihara M, Neville BG, Newton CR. Behavioral problems in children with epilepsy in rural Kenya. *Epilepsy Behav.* 2012;23(1):41-6.
68. Braun KPJ, Cross JH. Pediatric epilepsy surgery: the earlier the better. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2018;18:4:261-3.
69. Berg AT, Hesdorffer DC, Zelko FA. Special education participation in children with epilepsy: what does it reflect? *Epilepsy Behav.* 2011;22(2):336-41.
70. Tidman L, Saravanan K, Gibbs J. Epilepsy in mainstream and special educational primary school settings. *Seizure.* 2003;12:47-51.
71. Pott W, Heyken M, Remschmidt H. Intelligence development in children with early-onset epilepsy with complex partial seizures. *Nervenarzt.* 2008;79(11):1291-9.
72. Bulteau C, Jambaque I, Viguier D, Kieffer V, Dellatolas G, Dulac O. Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement: a study of 251 children. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2000;42:319-27.
73. Sabbagh SE, Soria C, Escolano S, Bulteau C, Dellatolas G. Impact of epilepsy characteristics and behavioral problems on school placement in children. *Epilepsy Behav.* 2006;9(4):573-8.
74. Rantanen K, Timonen S, Hagstrom K, Hamalainen P, Eriksson K, Nieminen P. Social competence of preschool children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14(2):338-43.

75. Tse E, Hamiwka L, Sherman EM, Wirrell E. Social skills problems in children with epilepsy: prevalence, nature and predictors. *Epilepsy Behav.* 2007;11(4):499-505.
76. Sillanpaa M, Helen Cross J. The psychosocial impact of epilepsy in childhood. *Epilepsy Behav.* 2009;15 Suppl 1:S5-10.
77. Hamiwka LD, Yu CG, Hamiwka LA, Sherman EM, Anderson B, Wirrell E. Are children with epilepsy at greater risk for bullying than their peers? *Epilepsy Behav.* 2009;15(4):500-5.
78. Camfield CS, Camfield PR. Long-term social outcomes for children with epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 9:3-5.
79. Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Eng J Med.* 1998;338:1715-22.
80. Dehn LB, Korn-Merker E, Pfäfflin M, Fischbach H, Frantz M, Hauser A, Ravens-Sieberer U, May TW. Erfassung der Belastungen von Eltern anfallskranker Kinder. *Zeitschrift für Epileptologie.* 2013;26(4):214-22.
81. Puka K, Tavares TP, Anderson KK, Ferro MA, Speechley KN. A systematic review of quality of life in parents of children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2018;82:38-45.

7. Anhang

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

INITIALBOGEN

STAMMDATEN		
Name: _____		ID: _____
Geschlecht: <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w		
Geburtsdatum: ____/____/____		
Familiäre Herkunft: <input type="checkbox"/> kaukasisch <input type="checkbox"/> asiatisch <input type="checkbox"/> afrikanisch <input type="checkbox"/> lateinamerikanisch <input type="checkbox"/> arabisch <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> unbekannt		
Ggf. ethnische Gruppe: _____		
FAMILIENANAMNESE (bitte Stammbaum auf Rückseite zeichnen)		
Konsanguinität:		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Familienangehörige betroffen:		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Fieberkrämpfe in der Familie:		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
wer: _____		
GEBURTSANAMNESE		
<input type="checkbox"/> Spontangeburt <input type="checkbox"/> primäre Sectio <input type="checkbox"/> sekundäre Sectio		
<input type="checkbox"/> Reifgeborenes <input type="checkbox"/> Frühgeborenes, SSW-Woche: _____, vermutete Ursache: _____		
KL: _____ cm (P_____)		
KG: _____ g (P_____)		
KU: _____ cm (P_____)		
Postnatale Adaptationsstörung: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Komplikationen bitte beschreiben: _____		
ENTWICKLUNGSMEILENSTEINE		
Drehen: _____ Monate		<input type="checkbox"/> kann noch nicht <input type="checkbox"/> zeitgerecht
Freies Sitzen: _____ Monate		<input type="checkbox"/> kann noch nicht <input type="checkbox"/> zeitgerecht
Freies Gehen: _____ Monate		<input type="checkbox"/> kann noch nicht <input type="checkbox"/> zeitgerecht
Erste Worte: _____ Monate		<input type="checkbox"/> kann noch nicht <input type="checkbox"/> zeitgerecht
Sauber tags+nachts: _____ Monate		<input type="checkbox"/> kann noch nicht <input type="checkbox"/> zeitgerecht
(Norm: bis 18. LM.)		
HÄNDIGKEIT		
<input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> noch unentschieden <input type="checkbox"/> unklar		
URSACHE EPILEPSIE		
<input type="checkbox"/> genetisch <input type="checkbox"/> strukturell <input type="checkbox"/> metabolisch <input type="checkbox"/> immunologisch <input type="checkbox"/> infektiös <input type="checkbox"/> idiopathisch <input type="checkbox"/> unklar		
GENETIK		
Chromosomenanalyse erfolgt:		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Array-CGH:		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Befund: _____		
KLASSIFIKATION NACH EPILEPSIE-SYNDROMEN		
<i>Genetisch:</i>		
<input type="checkbox"/> Angelmann/Prader-Willi Syndrom		
<input type="checkbox"/> Down Syndrom		
<input type="checkbox"/> Klinefelters Syndrom (XXY)		
<input type="checkbox"/> Miller-Diecker Syndrom		
<input type="checkbox"/> Pallister Killan Syndrom		
<input type="checkbox"/> Wolf Hirschhorn Syndrom (del 4p)		
<input type="checkbox"/> Ring 40 Syndrom		
<input type="checkbox"/> Ring 20 Syndrom		
<input type="checkbox"/> unklar		
<input type="checkbox"/> Andere: _____		
<i>Strukturell:</i>		
<input type="checkbox"/> Malform. der kortikalen Entwicklung		
<input type="checkbox"/> Sturge-Weber-Syndrom		
<input type="checkbox"/> andere vaskuläre Malformationen		
<input type="checkbox"/> Hippokampussklerose		
<input type="checkbox"/> hypoxisch-ischämisch		
<input type="checkbox"/> Schädel-Hirn-Trauma		
<input type="checkbox"/> Tumor		
<input type="checkbox"/> porenzephal Zyste		
<input type="checkbox"/> Andere: _____		
<i>Metabolisch:</i>		
<input type="checkbox"/> Mitochondriopathien		
<input type="checkbox"/> GLUT1 Mangel		
<input type="checkbox"/> Kreatin Mangel		
<input type="checkbox"/> Andere: _____		
<i>Immunologisch:</i>		
<input type="checkbox"/> Rasmussen Syndrom		
<input type="checkbox"/> Antikörper vermittelte Epilepsie		
<i>Infektiös:</i>		
<input type="checkbox"/> Meningoenzephalitis		
<input type="checkbox"/> CMV <input type="checkbox"/> HIV		
<input type="checkbox"/> Malaria		
<input type="checkbox"/> zerebrale Toxoplasmose		
<input type="checkbox"/> Neurocysticercose		
<i>Unbekannt:</i>		
<input type="checkbox"/> FIRES (Fieberinduzierte Epilepsie)		

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

DIAGNOSENÜBERSICHTSBOGEN

DIAGNOSEN/KOMORBIDITÄTEN <input type="checkbox"/> Anfallsähnliche Ereignisse in der Anamnese <input type="checkbox"/> Fieberkrämpfe in der Anamnese <input type="checkbox"/> Hirntumor <input type="checkbox"/> Hirnzyste <input type="checkbox"/> zerebrovaskuläre Malformation <input type="checkbox"/> ZNS-Fehlbildung <input type="checkbox"/> Hirninfarkt <input type="checkbox"/> SHT <input type="checkbox"/> Z.n. Meningitis/Enzephalitis <input type="checkbox"/> Konnatale Infektion <input type="checkbox"/> Syndromale Erkrankung <input type="checkbox"/> Asphyxie <input type="checkbox"/> Frühgeburtlichkeit <input type="checkbox"/> Zerebralparese <input type="checkbox"/> Bewegungsstörung <input type="checkbox"/> autoimmun. ZNS-Erkrankung <input type="checkbox"/> Neurokutanes Syndrom <input type="checkbox"/> Adipositas <input type="checkbox"/> Diabetes melitus Typ 1 <input type="checkbox"/> Entwicklungsstörung		(vor dem ersten epileptischen Anfall) Wenn ja: _____ Lebensjahr, <input type="checkbox"/> kompliziert <input type="checkbox"/> unkompliziert Wenn Hirntumor, welcher: _____ <input type="checkbox"/> Arachnoidalzyste <input type="checkbox"/> Porencephalie <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> sicher Wenn ja, welche: _____ Wenn ja, welcher: _____ <input type="checkbox"/> Sprache <input type="checkbox"/> Motorik <input type="checkbox"/> kombiniert																																																																																																																												
LETZTE KLINISCHE UNTERSUCHUNG (NEUROSTATUS): Alter (vollendete Jahre): _____ Perzentile: KG: _____ kg P. _____ RR: _____ P. _____ _____ KL: _____ cm P. _____ BMI: _____ P. _____ _____ KU: _____ cm P. _____																																																																																																																														
Klinische Untersuchung (Neurostatus): <input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig Was ist auffällig?																																																																																																																														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">Gangbild:</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> ataktisch</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Zehengang auffällig</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Hackengang auffällig</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> sonstige</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Sensibilität</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Parästhesien</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Hypo-</td> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Hypersensibilität</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> untere</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> obere Extremitäten</td> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Segmente: _____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> ASR rechts</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> gesteigert</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> nicht auslösbar</td> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> ASR links</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> gesteigert</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> nicht auslösbar</td> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> PSR rechts</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> gesteigert</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> nicht auslösbar</td> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> PSR links</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> gesteigert</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> nicht auslösbar</td> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> TSR rechts</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> gesteigert</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> nicht auslösbar</td> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> TSR links</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> gesteigert</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> nicht auslösbar</td> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> BSR rechts</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> gesteigert</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> nicht auslösbar</td> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> BSR links</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> gesteigert</td> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> nicht auslösbar</td> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Kontrakturen</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Hirnnerven Befund</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;">Welcher Nerv: _____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Gesichtsfeld</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Dysmetrie</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Sprache</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> altersentsprechend <input type="checkbox"/> nicht altersentsprechend <input type="checkbox"/> unklar</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Babinski</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Paresen</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Dysdiadochokinese</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Romberg</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Tremor</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Muskeltonus</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Hypotonie <input type="checkbox"/> Spastik: _____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Muskelkraft</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Muskelkraft</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="checkbox"/> Muskelatrophie</td> <td colspan="4" style="padding: 2px;"></td> </tr> </table>	Gangbild:	<input type="checkbox"/> ataktisch	<input type="checkbox"/> Zehengang auffällig	<input type="checkbox"/> Hackengang auffällig	<input type="checkbox"/> sonstige	<input type="checkbox"/> Sensibilität	<input type="checkbox"/> Parästhesien	<input type="checkbox"/> Hypo-	<input type="checkbox"/> Hypersensibilität			<input type="checkbox"/> untere	<input type="checkbox"/> obere Extremitäten	Segmente: _____		<input type="checkbox"/> ASR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen		<input type="checkbox"/> ASR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen		<input type="checkbox"/> PSR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen		<input type="checkbox"/> PSR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen		<input type="checkbox"/> TSR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen		<input type="checkbox"/> TSR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen		<input type="checkbox"/> BSR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen		<input type="checkbox"/> BSR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen		<input type="checkbox"/> Kontrakturen					<input type="checkbox"/> Hirnnerven Befund	Welcher Nerv: _____				<input type="checkbox"/> Gesichtsfeld					<input type="checkbox"/> Dysmetrie					<input type="checkbox"/> Sprache	<input type="checkbox"/> altersentsprechend <input type="checkbox"/> nicht altersentsprechend <input type="checkbox"/> unklar				<input type="checkbox"/> Babinski					<input type="checkbox"/> Paresen					<input type="checkbox"/> Dysdiadochokinese					<input type="checkbox"/> Romberg					<input type="checkbox"/> Tremor					<input type="checkbox"/> Muskeltonus	<input type="checkbox"/> Hypotonie <input type="checkbox"/> Spastik: _____				<input type="checkbox"/> Muskelkraft					<input type="checkbox"/> Muskelkraft					<input type="checkbox"/> Muskelatrophie					
Gangbild:	<input type="checkbox"/> ataktisch	<input type="checkbox"/> Zehengang auffällig	<input type="checkbox"/> Hackengang auffällig	<input type="checkbox"/> sonstige																																																																																																																										
<input type="checkbox"/> Sensibilität	<input type="checkbox"/> Parästhesien	<input type="checkbox"/> Hypo-	<input type="checkbox"/> Hypersensibilität																																																																																																																											
	<input type="checkbox"/> untere	<input type="checkbox"/> obere Extremitäten	Segmente: _____																																																																																																																											
<input type="checkbox"/> ASR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen																																																																																																																											
<input type="checkbox"/> ASR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen																																																																																																																											
<input type="checkbox"/> PSR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen																																																																																																																											
<input type="checkbox"/> PSR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen																																																																																																																											
<input type="checkbox"/> TSR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen																																																																																																																											
<input type="checkbox"/> TSR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen																																																																																																																											
<input type="checkbox"/> BSR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen																																																																																																																											
<input type="checkbox"/> BSR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> Verbreiterung der Reflexzonen																																																																																																																											
<input type="checkbox"/> Kontrakturen																																																																																																																														
<input type="checkbox"/> Hirnnerven Befund	Welcher Nerv: _____																																																																																																																													
<input type="checkbox"/> Gesichtsfeld																																																																																																																														
<input type="checkbox"/> Dysmetrie																																																																																																																														
<input type="checkbox"/> Sprache	<input type="checkbox"/> altersentsprechend <input type="checkbox"/> nicht altersentsprechend <input type="checkbox"/> unklar																																																																																																																													
<input type="checkbox"/> Babinski																																																																																																																														
<input type="checkbox"/> Paresen																																																																																																																														
<input type="checkbox"/> Dysdiadochokinese																																																																																																																														
<input type="checkbox"/> Romberg																																																																																																																														
<input type="checkbox"/> Tremor																																																																																																																														
<input type="checkbox"/> Muskeltonus	<input type="checkbox"/> Hypotonie <input type="checkbox"/> Spastik: _____																																																																																																																													
<input type="checkbox"/> Muskelkraft																																																																																																																														
<input type="checkbox"/> Muskelkraft																																																																																																																														
<input type="checkbox"/> Muskelatrophie																																																																																																																														

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

ERSTER EPILEPTISCHER ANFALL

Erster epileptischer Anfall, Alter: _____ (in vollendeten Lebensjahren)

ERSTER BESCHRIEBENER ANFALL in der Akte:

ist gleich 1. Anfall im Leben im Verlauf (= nicht erster im Leben)

Dauer: _____ in min
Alter: _____ (in vollendeten Lebensjahren)

Morphe: fokal fokal, sekundär generalisiert primär generalisiert
 klonisch tonisch klonisch-tonisch atonisch
 Myoklonie Automatismen Absencen autonome Anfälle

Bei fokalen Anfällen betroffen: obere Extremität rechts obere Extremität links andere: _____
 untere Extremität rechts unter Extremität links

Aura vor dem Anfall: ja nein
Wenn ja: Geruch Zungenkribbeln visuelle Aura
 andere: _____

Anfallsprovokation: ja nein
Wenn ja, durch: Schlafmangel Flackerlicht (Disco etc.)
 laute Geräusche Mensis

Einnässen: ja nein
Speichelfluss: ja nein

Augen: offen geschlossen
Postiktale Auffälligkeiten: ja nein
Wenn ja, welche: _____
(Sprache postiktal? _____)

Medikamente zur Anfallsunterbrechung:

1. Medikament: Diazepam Lorazepam Midazolam Clonazepam Levetiracetam
Wie: buccal rectal iv

2. Medikament: Diazepam Lorazepam Midazolam Clonazepam Valproat Phenytoin Phenobarbital
 Levetiracetam
Wie: buccal rectal iv

3. Medikament: Valproat Phenytoin Phenobarbital Levetiracetam

Nach dem Anfall antikonvulsive Therapie begonnen: ja nein

EEG: Wach-EEG Schlaf-EEG Langzeit-EEG Schlafentzug-EEG

Wenn auffällig:

Herdbefund: ja nein Wenn ja, wo: _____
Hypersynchrone Aktivität: ja nein Welche, wo: _____
Allgemeinveränderung: ja nein
Hypsarrythmie: ja nein
Hemihypsarrythmie: ja nein
Aktivierung im Schlaf: ja nein
Änderung bei Hyperventilation: ja nein
Änderung bei Photostimulation: ja nein

Bemerkungen:

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN
WEITERE KRAMPFANFÄLLE

WEITERE EPILEPTISCHE ANFÄLLE – Änderung

Morphe: fokal fokal, sekundär generalisiert primär generalisiert klonisch tonisch klonisch-tonisch atonisch Myoklonie Automatismen Absencen autonome Anfälle

Bei fokalen Anfällen betroffen: obere Extremität rechts obere Extremität links untere Extremität rechts untere Extremität links andere: _____

Aura vor dem Anfall: ja nein
 Wenn ja: Geruch Zungenkribbeln visuelle Aura andere: _____

Anfallsprovokation: ja nein
 Wenn ja, durch: Schlafmangel Flackerlicht (Disco etc.) laute Geräusche Mensis

Einnässen: ja nein
 Speichelfluss: ja nein

Augen: offen geschlossen
 Postiktale Auffälligkeiten: ja nein
 Wenn ja, welche: _____
 (Sprache postiktal? _____)

EEG, wenn auffällig:

Herdbefund:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Wenn ja, wo: _____
Hypersynchrone Aktivität:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Welche, wo: _____
Allgemeinveränderung:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Hypsarrythmie:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Hemihypsarrythmie:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Aktivierung im Schlaf:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Änderung bei Hyperventilation:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Änderung bei Photostimulation:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	

Bemerkungen:

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

ANTIKONVULSIVA, THERAPIEVERLAUF

Antikonvulsivum				
Medikament:	<input type="checkbox"/> Levetiracetam	<input type="checkbox"/> Valproat	<input type="checkbox"/> Clobazepam	<input type="checkbox"/> Carbamazepin
	<input type="checkbox"/> Gabapentin	<input type="checkbox"/> Vigabatrin	<input type="checkbox"/> Oxcarbazepin	<input type="checkbox"/> Phenobarbital
	<input type="checkbox"/> Ethosuximid	<input type="checkbox"/> Phenytoin	<input type="checkbox"/> Sultiam	<input type="checkbox"/> Topiramamat
	<input type="checkbox"/> Brivaracetam	<input type="checkbox"/> Lacosamid	<input type="checkbox"/> Lamotrigin	<input type="checkbox"/> Prednison
	<input type="checkbox"/> Perampanel	<input type="checkbox"/> Eslicarbacinacetat	<input type="checkbox"/> andere: _____	
<input type="checkbox"/> als Monotherapie	<input type="checkbox"/> erst Monotherapie, im Verlauf Kombi		<input type="checkbox"/> gleich als Kombi mit anderen	
Anfallsfreiheit erreicht:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein		
Anfallsfrequenz reduziert:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	wieviel: _____	
EEG unter Therapie:	<input type="checkbox"/> keine Änderung zu Vorbefund		<input type="checkbox"/> Besserung zu Vorbefund	<input type="checkbox"/> Verschlechterung
Wann abgesetzt: _____				
Warum:	<input type="checkbox"/> geplantes Absetzen			
	<input type="checkbox"/> keine Besserung der Anfallsituation			
	<input type="checkbox"/> Nebenwirkungen, welche: _____			
Antikonvulsivum				
Medikament:	<input type="checkbox"/> Levetiracetam	<input type="checkbox"/> Valproat	<input type="checkbox"/> Clobazepam	<input type="checkbox"/> Carbamazepin
	<input type="checkbox"/> Gabapentin	<input type="checkbox"/> Vigabatrin	<input type="checkbox"/> Oxcarbazepin	<input type="checkbox"/> Phenobarbital
	<input type="checkbox"/> Ethosuximid	<input type="checkbox"/> Phenytoin	<input type="checkbox"/> Sultiam	<input type="checkbox"/> Topiramamat
	<input type="checkbox"/> Brivaracetam	<input type="checkbox"/> Lacosamid	<input type="checkbox"/> Lamotrigin	<input type="checkbox"/> Prednison
	<input type="checkbox"/> Perampanel	<input type="checkbox"/> Eslicarbacinacetat	<input type="checkbox"/> andere: _____	
<input type="checkbox"/> als Monotherapie	<input type="checkbox"/> erst Monotherapie, im Verlauf Kombi		<input type="checkbox"/> gleich als Kombi mit anderen	
Anfallsfreiheit erreicht:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein		
Anfallsfrequenz reduziert:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	wieviel: _____	
EEG unter Therapie:	<input type="checkbox"/> keine Änderung zu Vorbefund		<input type="checkbox"/> Besserung zu Vorbefund	<input type="checkbox"/> Verschlechterung
Wann abgesetzt: _____				
Warum:	<input type="checkbox"/> geplantes Absetzen			
	<input type="checkbox"/> keine Besserung der Anfallsituation			
	<input type="checkbox"/> Nebenwirkungen, welche: _____			
Antikonvulsivum				
Medikament:	<input type="checkbox"/> Levetiracetam	<input type="checkbox"/> Valproat	<input type="checkbox"/> Clobazepam	<input type="checkbox"/> Carbamazepin
	<input type="checkbox"/> Gabapentin	<input type="checkbox"/> Vigabatrin	<input type="checkbox"/> Oxcarbazepin	<input type="checkbox"/> Phenobarbital
	<input type="checkbox"/> Ethosuximid	<input type="checkbox"/> Phenytoin	<input type="checkbox"/> Sultiam	<input type="checkbox"/> Topiramamat
	<input type="checkbox"/> Brivaracetam	<input type="checkbox"/> Lacosamid	<input type="checkbox"/> Lamotrigin	<input type="checkbox"/> Prednison
	<input type="checkbox"/> Perampanel	<input type="checkbox"/> Eslicarbacinacetat	<input type="checkbox"/> andere: _____	
<input type="checkbox"/> als Monotherapie	<input type="checkbox"/> erst Monotherapie, im Verlauf Kombi		<input type="checkbox"/> gleich als Kombi mit anderen	
Anfallsfreiheit erreicht:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein		
Anfallsfrequenz reduziert:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	wieviel: _____	
EEG unter Therapie:	<input type="checkbox"/> keine Änderung zu Vorbefund		<input type="checkbox"/> Besserung zu Vorbefund	<input type="checkbox"/> Verschlechterung
Wann abgesetzt: _____				
Warum:	<input type="checkbox"/> geplantes Absetzen			
	<input type="checkbox"/> keine Besserung der Anfallsituation			
	<input type="checkbox"/> Nebenwirkungen, welche: _____			
Beendigung der antikonvulsiven Therapie:				
<input type="checkbox"/> noch nie versucht → wenn ja: <input type="checkbox"/> Therapiedauer <= 2 Jahre <input type="checkbox"/> Therapiedauer > 2 Jahre				
<input type="checkbox"/> erfolgreich, unkompliziert				
<input type="checkbox"/> erfolgreich, kompliziert: _____				
<input type="checkbox"/> versucht, nicht erfolgreich				

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

STATUS EPILEPTICUS

Status epilepticus aufgetreten: nie 1-malig >= 2 mal
Status epilepticus bei erstem epileptischen Anfall: ja nein

Status epilepticus
Dauer: _____ in Min

Antikonvulsive Therapie:
 noch nie antikonvulsive Therapie
 zu diesem Zeitpunkt keine antikonvulsive Therapie mehr (weil z. B. Therapie geplant abgesetzt)
 während Umstellung
 während antikonvulsiver Therapie → ggf. Medikamentenspiegel gemessen: ja nein
im therapeutischem Bereich: ja unterhalb

Morphe wie erster epileptischen Anfall: ja nein

Morphe: fokal fokal, sekundär generalisiert primär generalisiert
 klonisch tonisch klonisch-tonisch atonisch
 Myoklonie Automatismen Absencen autonome Anfälle

Bei fokalen Anfällen betroffen: obere Extremität rechts obere Extremität links
 untere Extremität rechts untere Extremität links
 andere: _____

Aura vor dem Anfall: ja nein
Wenn ja: Geruch Zungenkribbeln visuelle Aura
 andere: _____

Anfallsprovokation: ja nein
Wenn ja, durch: Schlafmangel Flackerlicht (Disco etc.)
 laute Geräusche Menses

Einnässen: ja nein
Speichelfluss: ja nein

Augen: offen geschlossen
Postiktale Auffälligkeiten: ja nein
Wenn ja, welche: _____
(Sprache postiktal? _____)

Verabreichte Medikamente:

1. Medikament: Diazepam Lorazepam Midazolam Clonazepam Levetiracetam
Wie: buccal rectal iv

2. Medikament: Diazepam Lorazepam Midazolam Clonazepam Valproat Phenytoin
Phenobarbital Levetiracetam
Wie: buccal rectal iv

3. Medikament: Valproat Phenytoin Phenobarbital Levetiracetam
Wie: iv

Anästhetika:

4. Medikament: Propofol Thiopental Ketamin Barbiturate

Verlauf:

Aufgenommen auf ITS: ja nein
Invasive Atemunterstützung notwendig: ja nein
Nicht invasive Atemunterstützung notwendig: ja nein
Aspirationspneumonie: ja nein
MRT nach Status: ja nein
Ödem in MRT ja nein

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

BILDGEBUNG

CRANIALE MRT
 Datum: _____

Tesla: 1,5 3 unklar
 Wo durchgeführt: Charité extern
 Wenn Charité: Epilepsie-Programm: ja nein (eher für prospektive Studie)

Befund:
 keine Auffälligkeiten

Tumor
 Lokalisation: ja nein
 rechts links bilateral
 frontal parietal temporal occipital cerebellär Stammhirn
 andere _____
 Mehrere Lokalisationen: welche: _____

Zyste
 Lokalisation: ja nein
 rechts links bilateral
 frontal parietal temporal occipital cerebellär Stammhirn
 andere _____

Vaskuläre Malformation
 Lokalisation: ja nein
 rechts links bilateral
 frontal parietal temporal occipital cerebellär Stammhirn
 andere _____
 Welche: AV DVA andere _____

Infarkte
 Stromgebiet, präzerebrale Arterien ja nein
 carotis basilaris vertebralis
 Stromgebiet, zerebrale Arterien media anterior posterior cerebri Aa. cerebelli

Diff.-Restriktion/Ödem
 Lokalisation: ja nein
 kortikal subkortikal
 Kleinhirn Thalamus Basalganglien

Gliose
 Lokalisation: ja nein
 rechts links bilateral
 kortikal subkortikal
 frontal parietal temporal occipital andere
 Mehrere Lokalisationen: welche: _____

Heterotopien
 Lokalisation: ja nein
 rechts links bilateral
 einzelne mehrere

Fokale kortikale Dysplasie (FCD)
 Lokalisation: ja nein
 rechts links bilateral
 frontal parietal temporal occipital cerebellär Stammhirn
 andere _____
 Mehrere Lokalisationen: welche: _____
 Typ: 1 2a 2b 3

Doppelkortex ja nein
 Weitere Kortikale Fehlbildungen Lissenzephalie Schizencephalie Hemimegalezephalie

Gyrierungsstörung
 Typ ja nein
 Mikro- Poly- Stenogyrie andere
 Lokalisation: rechts links bilateral
 frontal parietal temporal occipital

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN
BILDGEBUNG

Weitere Auffälligkeiten/Fehlbildungen:

Hydrocephalus	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
BESS (Arachnoidalraumerweiterung)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Chiari-II-Malformation	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Hirnatrophie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Wenn ja:	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> bilateral
Hypocampus-Auffälligkeiten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Wenn ja:	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> bilateral
Stammhirn	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> hypoplastisch	
Agenesie des Corpus callosum	<input type="checkbox"/> totale	<input type="checkbox"/> partielle	<input type="checkbox"/> keine
Wenn Teilagenesie, welcher Teil:	<input type="checkbox"/> Rostrum	<input type="checkbox"/> Genu	<input type="checkbox"/> Truncus <input type="checkbox"/> Splenium
Hypoplasie des Corpus callosum	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Wenn Hypoplasie, welcher Teil:	<input type="checkbox"/> Rostrum	<input type="checkbox"/> Genu	<input type="checkbox"/> Truncus <input type="checkbox"/> Splenium
Kleinhirnauffälligkeiten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	

Sonstiges:

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

LEBENSKONTEXTFAKTOR

LEBENSKONTEXTFAKTOREN

Ausbildung
I-Kita ja nein

Einschulungsalter: 5. U. 6. U. 7. U. 8. U. >8 U.

Schulrückstellung ja nein

Beschulung: Regelschule Integrative Beschulung Förderschule / Förderzentrum
 ja nein
Förderschwerpunkt: _____

I – Status
 sozioemotional
 Sprachentwicklung
 geistige Entwicklung
 körperliche Entwicklung

Schulische Leistungen während epileptischer Therapie:
 keine Änderung
 Verschlechterung
 Besserung
 unklar

Pflegestufe im Alter von: _____
SBA GdB in % / MZ _____ % G AG H B RF BL

Teilhabe / Selbständigkeit:

<input type="checkbox"/> An- / Ausziehen	<input type="checkbox"/> alleine	<input type="checkbox"/> mit Hilfe	<input type="checkbox"/> gar nicht
<input type="checkbox"/> Essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sauberkeit / Hygiene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Kontakt zu Gleichaltrigen	<input type="checkbox"/> altersgerecht	<input type="checkbox"/> nicht altersgerecht	

Therapien Logo Ergo PT sonstige _____

Hilfsmittel:

<input type="checkbox"/> Rehabuggy	<input type="checkbox"/> Brille
<input type="checkbox"/> Orthese	<input type="checkbox"/> Hörgerät
<input type="checkbox"/> Stehständer	<input type="checkbox"/> sonstige _____
<input type="checkbox"/> Rollator	
<input type="checkbox"/> Rollstuhl	
<input type="checkbox"/> Pflegebett	

Der höchste allgemeinbildende Schulabschluss der Eltern:

Mutter: ohne allgemeinen Schulabschluss Volks- oder Hauptschule keine Angabe
 Realschule/mittlere Reife Fachabitur/Fachhochschulreife
 Abitur/allgemeine Hochschulreife Hochschulabschluss

Vater: ohne allgemeinen Schulabschluss Volks- oder Hauptschule keine Angabe
 Realschule/mittlere Reife Fachabitur/Fachhochschulreife
 Abitur/allgemeine Hochschulreife Hochschulabschluss

Mutter berufstätig ja nein in Ausbildung
Vater berufstätig ja nein in Ausbildung

Kind lebt in
 Ursprungsfamilie
 alleinerziehend
 Patchwork
 wechselnd, wochenweise
 Pflegefamilie
 Heim

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

PSYCHOLOGISCHE ASPEKTE

Kognitive Testung:

- erfolgt (weiter siehe unten)
- nicht erfolgt, da Kind global retardiert (Durchführung nicht möglich)
- nicht erfolgt, Vermerk in der Akte, dass Kind sei normal entwickelt

KOGNITIVE TESTS

Griffiths, Alter des Kindes bei der Untersuchung: _____

Motorik _____
 Pers.-sozial _____
 Hören/Sprechen _____
 Auge / Hand _____
 Leistungen _____

Entwicklungsalter: _____

Entwicklungsquotient: _____

KABC, Alter des Kindes bei der Untersuchung: _____

Profil: homogen heterogen

	Punktzahl	unterdurchschnittlich	durchschnittlich	überdurchschnittlich
einzelheitliches Denken:	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ganzheitliches Denken:	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
intellektuelle Fähigkeiten:	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fertigkeitenskala	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SONR Befund: _____

WPSSI Befund: _____

HAWIK IV, Alter des Kindes bei der Untersuchung: _____

Profil: homogen heterogen

	IQ-Equivalent	unterdurchschnittlich	durchschnittlich	überdurchschnittlich
Sprachverständnis:	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wahrnehmungsgeb. Logis. Denken:	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arbeitsgedächtnis:	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verarbeitungsgeschwindigkeit:	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesamt-IQ:	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

sonstige

WEITERES

Werden Verhaltensauffälligkeiten von den Eltern, Erziehern, Lehrern berichtet? ja nein

Welche: _____

Zusammenhang mit Antikonvulsiva: möglich ja nein

Teilleistungen: LRS Rechenstörung

Weitere Diagnosen: ADHS Autismus

8. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

8.1. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Valeria Valova, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Epilepsie und AEDs auf psychosoziale Komorbiditäten in einer großen pädiatrischen Kohorte“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8.2. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Valeria Valova hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Valova V, Kochan A, Werry B, John R, Prager C, Schneider J, Kaindl AM. Early Onset, Long Illness Duration, Epilepsy Type, and Polypharmacy Have an Adverse Effect on Psychosocial Outcome in Children with Epilepsy. *Neuropediatrics*. 2019 Nov 21. doi: 10.1055/s-0039-3399529. [Epub ahead of print]

1. Der Gegenstand meiner Doktorarbeit steht in Zusammenhang mit einem langfristigen Projekt der Forschungsgruppe von Prof. Dr. med. A.Kaindl, der Untersuchung der Pathogenese, der Therapie und des therapieabhängigen Outcomes von Kindern mit Epilepsien. Diese Publikation wurde auf Grundlage des Datensatzes geschrieben, der für die Dissertation gesammelt wurde.
2. Nach initialer Einführung in die Thematik der Studie durch Prof. Dr. med. A.Kaindl und Dr. med. J. Schneider führte ich selbständig eine umfangreiche Literaturrecherche zum aktuellen Stand der Forschung durch. Schließlich war ich maßgeblich beteiligt an der Gestaltung des Studiendesigns – Mitgestaltung der Methodik, Mitarbeit an der Optimierung des Erhebungsbogens, Formulierung wissenschaftlicher Fragestellungen sowie genauer Zielsetzung der Studie.
3. Ich habe 134 Papierakten und elektronische Daten in SAP eingesehen, relevante Daten extrahiert, auf den Erhebungsbogen übertragen und digitalisiert. Im Zuge der Vorbereitung für diese Studie nahm ich an dem Seminar „Einführung in das Programm SPSS“ des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie teil. Anschließend vertiefte ich mein Wissen durch selbständiges Studieren. Die Auswahl der statistischen Auswertungsmethoden sowie die Durchführung der statistischen Analysen der Gesamtheit aller Primärdaten in Bezug auf meine Fragestellung erfolgten selbständig durch mich in Abstimmung mit Prof. Dr. med. A.Kaindl und Dr. med. J. Schneider.
4. In Zusammenarbeit mit meinen Betreuerinnen erfolgte eine Interpretation und Diskussion der Ergebnisse. In enger Abstimmung mit ihnen legte ich den Inhalt der Publikation fest sowie welche Ergebnisse in einer graphischen Form dargestellt werden sollen. Ich war eigenständig verantwortlich für die Erstellung sämtlicher Abbildungen und Tabellen, die für die Publikation verwendet wurden. Alle studienrelevanten Ergebnisse stammen aus meiner statistischen Auswertung. Ich erstellte das Manuskript selbständig. Anschließend erfolgten Anpassungen und Korrekturen gemäß den Vorschlägen der Co-AutorInnen und meinen Betreuerinnen. Die Publikation wurde im Dezember 2018 bei „Neuropediatrics“ eingereicht. Anschließend formulierte ich eine ausführliche Antwort (s.g. „point-by-point reply“) an die Reviewer. Als Nächstes erfolgten eine Revision und Finalisierung des Manuskripts unter Einbeziehung der von den Gutachtern gewünschten Änderungen bzw. Ergänzungen und Verbesserungsvorschläge. Die Publikation wurde im September 2019 akzeptiert und im November 2019 online veröffentlicht.

Publikation 2: Werry B, Kochan A, Valova V, Prager C, Schneider J, Kaindl A. Clinical, Radiological and Genetic Spectrum of a Large Pediatric Cohort with Epilepsy. *Veröffentlicht und präsentiert als Abstract bei der Neurowoche 2018 – 91.Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Berlin*

1. Selbständige Durchführung einer umfangreichen Literaturrecherche zum aktuellen Stand der Forschung
2. Mitarbeit bei der Gestaltung des Studiendesigns – Mitgestaltung der Methodik, Mitarbeit an der Optimierung des Erhebungsbogens, Formulierung wissenschaftlicher Fragestellungen sowie genauer Zielsetzung der Studie.
3. Ich habe 134 Papierakten und elektronische Daten in SAP eingesehen und relevante Daten auf den Erhebungsbogen übertragen. Alle digitalisierten Daten habe ich anschließend selbständig mit SPSS bezüglich meiner Fragestellung statistisch ausgewertet.
4. Im Herbst 2018 nahm ich, als Mitglied der Forschungsgruppe von Prof. Dr. med. A.Kaindl, an dem Kongress der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) – Neurowoche 2018 teil. Dort stellte unsere Arbeitsgruppe vorläufige Ergebnisse unseres Projektes vor, die als freier Vortrag präsentiert wurden.
5. Meine Aufgabe war, eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse bezüglich meiner Fragestellung (psychosoziale Aspekte) zu erstellen. Aus meiner Mitarbeit sind Folien mit Daten, Ergebnissen und Abbildungen über psychosoziales Outcome entstanden, die im Rahmen einer Power-Point-Präsentation zusammen mit Ergebnissen anderer Mitglieder der Forschungsgruppe auf dem Kongress präsentiert wurden.

Unterschrift der Doktorandin

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Publikationsliste

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Valova V, Kochan A, Werry B, John R, Prager C, Schneider J, Kaindl AM. Early Onset, Long Illness Duration, Epilepsy Type, and Polypharmacy Have an Adverse Effect on Psychosocial Outcome in Children with Epilepsy. *Neuropediatrics*. 2019 Nov 21. doi: 10.1055/s-0039-3399529.

Werry B, Kochan A, Valova V, Prager C, Schneider J, Kaindl A. Clinical, Radiological and Genetic Spectrum of a Large Pediatric Cohort with Epilepsy. *Veröffentlicht und präsentiert als Abstract bei der Neurowoche 2018 – 91.Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Berlin*

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, um meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Angela M. Kaindl, sowie meiner Betreuerin Dr. med. Joanna Schneider herzlich zu danken. Danke für die hervorragende Betreuung, Geduld, Motivation und Engagement, und nicht zuletzt für Ihre Zeit. Ohne Ihre ständige Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Für meine Fragen hatten Sie immer ein offenes Ohr, egal zu welcher Zeit. Ich könnte mir kein besseres Betreuungsverhältnis wünschen!

Darüber hinaus gilt mein Dank Dr. med. Christine Prager und Dipl.-Psych. John Rainer für die fachliche Unterstützung, Anregungen und Feedback.

Danken möchte ich außerdem meinen Kolleginnen, Aleksandra Kochan und Bianca Werry, die mich während der Bearbeitung der Dissertation begleitet und moralisch sowie freundschaftlich unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und Großeltern, die mir mein Studium und die Promotion ermöglicht haben, mich stets unterstützt und an mich geglaubt haben.