

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Trajektorien der Diagnostik und Therapie  
von Epilepsien im Kindes- und Jugendalter

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bianca Stephanie Werry  
aus Ludwigshafen am Rhein

Datum der Promotion: 25.11.2022

# Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnisse.....	1
1.1	Abkürzungsverzeichnis .....	1
1.2	Abbildungsverzeichnis .....	2
1.3	Tabellenverzeichnis .....	3
2	Abstract.....	4
3	Einleitung.....	5
3.1	Krankheitsbild der Epilepsie.....	5
3.1.1	Definition der Epilepsie .....	5
3.1.2	Einteilung der Epilepsien.....	7
3.2	Diagnose und Behandlung der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen .....	8
3.2.1	Diagnosestellung .....	8
3.2.2	Medikamentöse Behandlung.....	9
3.2.3	Epilepsiechirurgie und weitere Therapieoptionen.....	9
3.3	EEG bei Epilepsie.....	10
3.4	Magnetresonanztomographie bei Epilepsie .....	11
3.5	Zielsetzung der Arbeit.....	14
4	Material und Methodik.....	15
4.1	Datenerhebung .....	15
4.2	Patientenkollektiv .....	15
4.3	Beschreibung des Erfassungsbogens.....	17
4.4	Statistische Auswertung.....	18
5	Ergebnisse.....	19
5.1	Demographische und epilepsiespezifische Daten.....	19
5.2	EEG .....	22
5.3	cMRT .....	24
5.3.1	cMRT-Korrelationen mit demographischen Daten .....	25
5.3.2	cMRT-Korrelation mit Anfallsmorphe und EEG .....	26
5.4	Soziale Aspekte .....	28
5.5	Medikamentöse Therapie .....	30
5.6	Patienten mit Epilepsiebeginn innerhalb der ersten zwei Lebensjahre .....	32

5.7	Weitere Therapiemethoden.....	35
6	Diskussion .....	36
6.1	Diskussion der Methoden .....	36
6.1.1	Patientenkollektiv .....	36
6.1.2	Datenerhebung .....	37
6.2	Diskussion der Ergebnisse .....	38
6.2.1	EEG .....	39
6.2.2	Cerebrales MRT .....	40
6.2.3	Soziale Aspekte .....	41
6.2.4	Therapie.....	42
7	Zusammenfassung .....	44
8	Literaturverzeichnis.....	46
9	Anhang .....	51
10	Eidesstattliche Versicherung.....	62
11	Publikationsliste .....	65
12	Danksagung.....	66

# 1 Verzeichnisse

## 1.1 Abkürzungsverzeichnis

EEG:	Elektroenzephalogramm
ILEA:	International League Against Epilepsy
cMRT:	craniale Magnetresonanztomographie
CT:	Computertomographie
Hz:	Hertz
BECTS:	Benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes
T:	Tesla
SAP:	SAP SE (Systemanalyse und Programmentwicklung)
SPZ:	Sozialpädiatrisches Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin
CMV:	Cytomegalievirus
HSA:	Hypersynchrone Aktivität
HAWIK4:	Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Kinder 4
K-ABC:	Kaufmann Assessment Battery for Children
AED:	Antiepileptic Drug, Antiepileptisches Medikament
TSC2:	Tuberous Sclerosis Complex 2
FCD:	Fokale cortikale Dysplasie

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Altersverteilung des Patientenkollektivs	S. 20
<b>Abbildung 2:</b> Vergleich der Anfallsmorphe zwischen erstem epileptischen Anfall und allen folgenden	S. 22
<b>Abbildung 3:</b> Vergleich EEG nach erstem Anfall und allen folgenden EEGs bezüglich HSA	S. 23
<b>Abbildung 4:</b> Gegenüberstellung EEG nach erstem Anfall und allen folgenden EEGs bezüglich festgestellte HSA	S. 23
<b>Abbildung 5:</b> Auffälligkeiten in den cMRT Befunden	S. 24
<b>Abbildung 6:</b> Anfallsmorphe im gesamten Verlauf mit cMRT Befund	S. 26
<b>Abbildung 7:</b> Veränderung der Anfallsmorphe und cMRT Befund	S. 27
<b>Abbildung 8:</b> fokale HSA und cMRT Befund	S. 27
<b>Abbildung 9A:</b> Anzahl der insgesamt pro Patient eingenommenen antikonvulsiven Medikamente im gesamten Therapieverlauf	S. 31
<b>Abbildung 9B:</b> Anzahl der insgesamt pro Patient eingenommenen antikonvulsiven Medikamente im gesamten Therapieverlauf bei Patienten mit struktureller Ätiologie	S. 31
<b>Abbildung 10:</b> Verteilung der Medikamenteneinnahme pro Patient und Therapierefraktärität im gesamten Therapieverlauf auf cMRT-Befund	S. 32
<b>Abbildung 11:</b> Anzahl der insgesamt pro Patient eingenommenen antikonvulsiven Medikamente im gesamten Therapieverlauf mit dem ersten epileptischen Anfall in den ersten zwei Lebensjahren	S. 33
<b>Abbildung 12:</b> Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls mit cMRT Befund	S. 33
<b>Abbildung 13:</b> Verteilung der Medikamenteneinnahme pro Patient in der Untergruppe (Anfall in den ersten zwei Lebensjahren) im gesamten Therapieverlauf auf cMRT-Befund	S. 34

## 1.3 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Deskriptive Charakteristika der Patienten	S. 19
<b>Tabelle 2:</b> Epilepsiespezifische Charakteristika der Patienten	S. 21
<b>Tabelle 3:</b> Deskriptive Angaben zu den cMRT Daten	S. 24
<b>Tabelle 4:</b> Chi-Quadrat-Test nach Pearson bezüglich demographischer Daten und cMRT Befund	S. 25
<b>Tabelle 5:</b> Chi-Quadrat-Test nach Pearson bezüglich EEG-Ergebnissen und cMRT-Befunden	S. 28
<b>Tabelle 6:</b> Häufigste durchgeführte Tests bezüglich Kognition und Entwicklung	S. 29
<b>Tabelle 7:</b> Chi-Quadrat-Test nach Pearson bezüglich Entwicklungsstörung, Schulformen, Verhalten und cMRT-Befunden	S. 30

## 2 Abstract

Successful treatment of epilepsy depends on thorough diagnostics and adequate therapeutic decisions to minimize negative effects of the disease. Still, many patients continue to suffer from uncontrollable epilepsy. In this study, 393 pediatric patients with epilepsy were evaluated, regardless of their seizure type or syndromes, to assess the diagnostics carried out and to identify factors which potentially could contribute to improving patient-centered therapeutic approaches. It was found that seizure type is not as consistent an indicator as electroencephalography (EEG) results and should be cautiously used. Abnormal magnetic resonance imaging (MRI) results are associated with focal seizure type and focal EEG signs, also with changes in these over time and with drug resistance. An MRI performed at 3 Tesla (T) has advantages over MRI at 1.5 T, and structural etiology was the most common cause. Particularly patients with a first seizure before the age of two years showed abnormal MRI results and drug resistance more often, and only an insignificant number of patients underwent surgery. This study calls attention to the vast number of patients who potentially could profit from early epilepsy surgery and to the need for early evaluation considering alternatives to mere medication.

Die erfolgreiche Behandlung von Epilepsie beruht auf sorgfältiger Diagnostik und adäquaten therapeutischen Entscheidungen, um die negativen Auswirkungen der Krankheit zu minimieren. Dennoch leiden weiterhin viele Patienten unter unkontrollierbarer Epilepsie. In dieser Studie wurden 393 Patienten mit Epilepsie evaluiert, ungeachtet ihrer Anfallsmorphe oder Syndromen, um die durchgeführte Diagnostik zu evaluieren und Faktoren zu identifizieren, die potentiell zur Verbesserung des patientenorientierten therapeutischen Ansatzes beitragen können. Es konnte gezeigt werden, dass Anfallsmorphe kein so konsistenter Indikator wie ein Elektroenzephalogrammbefund (EEG-Befund) ist und mit Vorsicht verwendet werden sollte. Pathologische Magnetresonanztomographiebefunde (MRT) sind assoziiert mit fokalen Anfällen und fokalen EEG-Zeichen, ebenso mit Veränderungen in der Anfallsmorphe und den EEG-Befunden über die Zeit hinweg, und ebenfalls mit Medikamentenrefraktärität. Eine MRT mit einer Feldstärke von 3 T hat Vorteile gegenüber einer MRT mit 1,5 T und strukturelle Ätiologie ist die häufigste Ursache einer Epilepsie. Speziell Patienten mit einem Anfall vor der Vollendung des zweiten Lebensjahres zeigten auf-

fällige MRT-Befunde und zeigten ebenfalls häufiger medikamentenrefraktäre Epilepsie. Nur ein sehr geringer Teil durchlief einen epilepsiechirurgischen Eingriff. Die Studie zeigt welche große Zahl von Patienten potentiell von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren könnten und dass ein großer Bedarf an frühzeitiger Evaluation und Berücksichtigung von Alternativen zur reinen medikamentösen Therapie besteht.

### **3 Einleitung**

Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, an der circa 50 Millionen Menschen weltweit leiden (Reynolds 2002).

Die Epilepsie betrifft alle Altersstufen mit zwei Inzidenzgipfeln: einer im Kindes- und Jugendalter und einer bei Menschen über 65 Jahren (Forsgren et al. 2005). Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 15 Jahren beträgt die jährliche Inzidenzrate 60 pro 100.000 mit der größten Neuerkrankungsrate innerhalb des ersten Lebensjahres (Freitag et al. 2001). Etwa 0,5% aller unter 18-Jährigen in Deutschland werden aufgrund einer Epilepsie medikamentös behandelt (Hamer et al. 2012).

Diese Zahlen machen deutlich, wie relevant das Thema Epilepsie im Kindes- und Jugendalter ist. Eine inkorrekte Diagnose oder Behandlung der Epilepsie kann zu bleibenden Entwicklungsdefiziten führen (Berkovic 2015). Deshalb ist es umso wichtiger, die Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen zu verstehen, da die Erkenntnisse aus der Erwachsenenneurologie nicht eins zu eins übertragbar sind.

Um dieses bessere Verständnis zu erreichen, wurden in der folgenden Studie Kinder und Jugendliche, die am Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité in Berlin im Jahr 2017 behandelt wurden, retrospektiv bezüglich Krankheitsverlauf, Therapie und sozialen Aspekten betrachtet. Verbesserungsmöglichkeiten in der Versorgung oder Therapie zu finden, vor allem mit einem besonderen Augenmerk auf elektroenzephalographische und computertomographische Diagnostik, war Ziel dieser Arbeit.

### **3.1 Krankheitsbild der Epilepsie**

#### **3.1.1 Definition der Epilepsie**

Die Wortherkunft des Begriffes Epilepsie lässt sich im altgriechischen Wort „epilepsis“ finden, welches sich ins Deutsche mit „Anfall“ oder „Übergriff“ übersetzen lässt.

Diese Wortherkunft beschreibt auch das Hauptsymptom der Krankheit sehr gut, den epileptischen Anfall: Dieser ist eine plötzlich auftretende, vorübergehende Veränderung im Verhalten des Betroffenen mit charakteristischen Zeichen und Symptomen. Pathophysiologisch basieren die Anfälle auf einer abnormen, übermäßigen oder einer synchronisierten neuronalen Gehirnaktivität. Die Gestalt der Anfälle unterscheidet sich dabei stark und hängt davon ab, welcher Bereich im Gehirn betroffen ist (Fisher et al. 2005, Tatum et al. 2018). Die abweichende Gehirnaktivität, die sich in epileptischen Anfällen äußert, kommt vor, wenn sich ein Missverhältnis der normalen Balance zwischen Erregung und Inhibierung im Gehirn einstellt (Stafstrom and Carmant 2015).

Es gibt diverse Ebenen, auf denen eine Dysbalance auftreten kann und damit auch eine Vielzahl an Ursachen, die dieses Missverhältnis von Erregung und Inhibierung verursachen können. Sowohl Veränderungen der neuronalen Verbindung auf synaptischer Ebene als auch Rezeptorveränderungen oder Veränderungen der Ionenkanäle können dazu führen, dass sich eine abnorme Gehirnaktivität einstellt und in einem epileptischen Anfall mündet. Die Ursachen für diese Veränderungen können sowohl genetisch bedingt als auch im Laufe des Lebens erworben sein (Stafstrom and Carmant 2015).

Insbesondere das sich entwickelnde Gehirn von Kindern ist aufgrund der sich unterschiedlich schnell entwickelnden synaptischen Funktion von erregenden und inhibierenden Anteilen besonders anfällig für einen epileptischen Anfall (Berkovic 2015). Eine Epilepsie besteht in folgenden zwei Fällen: Zum einen, wenn es zu mindestens zwei epileptischen Anfällen ohne auslösenden Faktor wie beispielsweise Fieber oder Alkoholkonsum kam, die länger als 24 Stunden voneinander getrennt aufgetreten sind. Zum anderen, wenn es zu einem epileptischen Anfall ohne auslösenden Faktor kam, aber ein erhöhtes Risiko für einen erneuten Anfall besteht (Fisher et al. 2014). Dieses erhöhte Risiko wird definiert als ein Risiko von über 60%, nach einem Anfall einen wiederholten Anfall innerhalb der nächsten 10 Jahre zu erleiden. Dies kann zum Beispiel der Fall sein, wenn ein Anfall bei einem Kind aufgetreten ist, welches eine strukturelle Ursache wie ein Residualzustand nach perinatalem Infarkt in der Bildgebung aufweist und hochfrequente epilepsietypische Potentiale in der Elektroenzephalographie (EEG) aufweist. Weiterhin besteht eine Epilepsie, wenn ein Epilepsiesyndrom, wie beispielsweise die gutartige Epilepsie im Kindesalter mit zentrotemporalen Spikes im EEG, diagnostiziert wird.

Im Kontrast hierzu kann man eine Epilepsie als überwunden erklären, wenn ein altersabhängiges Epilepsiesyndrom bestand und der Erkrankte dem Syndrom entsprechenden Alter entwachsen ist oder wenn eine Anfallsfreiheit für mindestens zehn Jahre bestand, wovon mindestens fünf Jahre ohne antiepileptische Pharmakotherapie vergangen sein müssen (Fisher et al. 2014).

### **3.1.2 Einteilung der Epilepsien**

Epilepsie ist eine sehr heterogene Erkrankung. Sowohl die eigentliche Erscheinung des epileptischen Anfalls als auch die Ursachen der Epilepsie sowie die möglichen Behandlungen erstrecken sich über ein breites Spektrum. Dies macht eine einheitliche Klassifikation der unterschiedlichen Epilepsieformen und der unterschiedlichen Anfallsformen nötig. Die Einteilung und Klassifizierung von Epilepsie und ihrer Anfälle unterliegen einem stetigen Wandel, wobei die neuen Klassifizierungsansätze stets versuchen dem erweiterten Erkenntnisstand gerecht zu werden.

Den Anfang markierte die erste moderne Klassifikation 1964 (Gastaut 1964) und die erste große Aktualisierung 1981 aufgrund der voranschreitenden Verbreitung der Elektroenzephalographie (EEG) und den damit neuen diagnostischen Möglichkeiten (ILAE 1981). Seither wurde die bestehende Definition und Klassifizierung nur teilweise verändert oder aktualisiert, bis 2014 eine neue Definition für Epilepsie (Fisher et al. 2014) und 2017 eine neue offizielle Klassifizierung für Epilepsie etabliert wurde (Scheffer et al. 2017). Des Weiteren wurde eine erneuerte Klassifizierung für epileptische Anfälle veröffentlicht (Fisher 2017). Jede Änderung, Anpassung und Aktualisierung der Klassifikation wurde stark diskutiert, auch die neueste Version ist nicht unumstritten und sorgt weiter für Kontroversen (Falco-Walter, Scheffer, and Fisher 2018).

Nach der neuen Klassifizierung für Epilepsie (Scheffer et al. 2017) wird die Erkrankung auf drei Ebenen eingeteilt. Die erste Ebene richtet sich nach der Anfallsform: Unterteilt wird in fokal, generalisiert und unbekannt, bezogen auf den Anfallsbeginn. Auf dieser Ebene wird klinisch durch die Beobachtung oder Beschreibung des Anfalls ausgewählt. Falls weitere diagnostische Mittel zur Verfügung stehen, insbesondere ein EEG, kann auf der zweiten Ebene nach der Art der Epilepsie eingeteilt werden. Hier wird zwischen fokal, generalisiert, fokal und generalisiert in Kombination sowie

unbekannt unterschieden. Als dritte und letzte Ebene ist eine Diagnose eines Epilepsiesyndroms möglich.

Wichtig ist, dass auf allen drei Ebenen der Klassifikation der Versuch unternommen wird, die Ätiologie und eventuell vorhandene Komorbiditäten zu identifizieren, um eine Verbesserung der Diagnose, Behandlung und Versorgung der Erkrankten zu erzielen. Die Einteilung der Ätiologie erfolgt in sechs verschiedene Gruppen: strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunologisch und unbekannt.

## **3.2 Diagnose und Behandlung der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen**

Um das Outcome nachhaltig zu verbessern und den Erkrankten die bestmögliche Versorgung zu bieten, ist es unerlässlich sowohl die Diagnostik als auch die Behandlung und Therapie der Epilepsie systematisch und nach aktuellen Standards zu verfolgen. Hier tritt jedoch ein Problem bei der Kohorte von Kindern und Jugendlichen auf, da die Datenlage leider sehr dürftig ist und es an qualitativ hochwertigen, evidenzbasierten Studien in dieser Altersgruppe mangelt.

Wie in einer Übersichtsarbeit der ILAE festgestellt, sind die meisten Studien entweder unvollständig oder basieren nur auf Einzel- oder Expertenmeinungen (Wilmshurst et al. 2015). Eine Task Force der ILAE versuchte 2015 Leitlinien zu formulieren, scheiterte an der schlechten Datenlage und konnte daher nur Empfehlungen aussprechen, die den Bedarf für weitere Forschung deutlich machen (Wilmshurst et al. 2015).

### **3.2.1 Diagnosestellung**

Der erste Schritt der Diagnose liegt darin, einen Anfall oder auffälliges Verhalten als epileptischen Anfall einzuordnen (Wilmshurst et al. 2015). Besteht der Verdacht auf einen epileptischen Anfall, sollte ein Routine-EEG folgen (Wilmshurst et al. 2015).

Bei Auffälligkeiten sollte entsprechend dieser weiter verfahren werden, bei unauffälligem EEG wird ein Video-EEG empfohlen. Dies bedeutet aber auch meist schon eine Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum. Ebenfalls empfohlen wird eine cerebrale Bildgebung, wobei das MRT dem CT vorzuziehen ist, um eventuell strukturelle Verän-

derungen erkennen zu können (Nunes et al. 2012). Gerade bei Kindern ist auch aufgrund der geringeren Strahlenbelastung das MRT vorzuziehen. Ebenfalls sollte bei unauffälliger Bildgebung metabolische Ursachenfindung betrieben werden. Falls auch diese erfolglos bleibt, sollte eine genetische Ursache untersucht werden, was jedoch in einem spezialisierten Zentrum stattfinden sollte (Wilmshurst et al. 2015).

### **3.2.2 Medikamentöse Behandlung**

Steht die Diagnose Epilepsie fest, stellt sich die Frage nach adäquater Behandlung. Hier ist zunächst zu klären, wann behandelt werden sollte. So empfiehlt die ILAE, dass nach einem ersten afebrilen Anfall bei einem ansonsten gesunden Kind auch nach dem „wait and see“-Konzept verfahren werden könne. Dies bedarf jedoch einer guten Überwachung und Beobachtung der Patienten, da das Risiko für einen erneuten Anfall sehr hoch ist. Ebenfalls wird eine zügige Überweisung an einen Spezialisten empfohlen (Wilmshurst et al. 2015). Diese Empfehlungen stützen sich jedoch nur auf Expertenmeinungen und die Datenlage hierzu ist unzureichend. Gleiches gilt für die Empfehlungen, wie behandelt werden sollte. Es wird empfohlen, die Therapie mit Antikonvulsiva schnell und schrittweise einzuführen. Dies sollte durch einen Spezialisten oder ein spezialisiertes Zentrum erfolgen und im Idealfall der Therapieerfolg täglich evaluiert werden (Wilmshurst et al. 2015). Bei der Frage, mit welchem Medikament behandelt werden sollte, gibt es ebenfalls wenige Daten mit guter Evidenzlage für die Therapie bei Kindern und Jugendlichen. Als Versagen der medikamentösen Therapie beziehungsweise als therapierefraktäre Patienten werden all jene Personen bezeichnet, bei denen nach Gabe von zwei Antikonvulsiva in ausreichender Dosierung keine Anfallsfreiheit oder Kontrolle erzielt werden kann (Kwan et al. 2010). Falls dies der Fall ist, sollten weitere Therapiemöglichkeiten, evaluiert werden (Wilmshurst et al. 2015).

### **3.2.3 Epilepsiechirurgie und weitere Therapieoptionen**

Laut ILEA hat ungefähr ein Drittel der Patienten eine Epilepsie, die sich im Verlauf als therapierefraktär darstellt (Scheffer et al. 2017). Da eine medikamentöse Therapie hier nur schlechte Erfolgsaussichten birgt (Chen et al. 2018), sollten früh andere Therapieoptionen wie chirurgische Interventionen, ketogene Diät oder Neurostimulationen evaluiert werden.

Von allen Therapieoptionen ist Epilepsiechirurgie die einzige mit einem kurativen Ansatz, die auch wirklich langfristige Anfallsfreiheit ermöglichen kann (Benbadis et al. 2018). Alle anderen Therapien haben nichtsdestotrotz ihre Berechtigung, da nicht alle Patienten Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff sind, oder auch durch einen Eingriff nur eine teilweise Anfallsfreiheit erzielt werden kann (Benbadis et al. 2018). Die Epilepsiechirurgie hat jedoch einen signifikanten Vorteil bezüglich Anfallsreduktion und -kontrolle sowie Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu einer weiteren medikamentösen Therapie (Wiebe et al. 2001). Ein epilepsiechirurgischer Eingriff gilt als relativ sicheres Therapieverfahren, die Komplikationsraten sind in den letzten 30 Jahren stark gesunken (Tebo et al. 2014). Permanente neurologische Defizite als Folge sind selten geworden und das Risiko ist gering im Vergleich zu den Folgen, die durch eine lebenslange schwer einzustellende Epilepsie verursacht werden (Tebo et al. 2014). Die Verzögerung, bis ein Patient für einen epilepsiechirurgischen Eingriff evaluiert wird beziehungsweise an ein anbietendes Zentrum überwiesen wird, ist trotz alledem noch immer sehr groß (Benbadis et al. 2018).

### **3.3 EEG bei Epilepsie**

Ein essentielles und aussagekräftiges Mittel in der Diagnosefindung sowie der Behandlung der Epilepsie ist das EEG, welches schon lange seine Anwendung im klinischen Setting und in der ambulanten Versorgung findet (Tatum et al. 2018). Es wird nicht nur zur ersten Einordnung der Anfälle und Klassifikation der Epilepsie herangezogen, sondern ist auch eine gute Methode, um Therapieerfolg und -verlauf überwachen zu können.

Beim EEG werden zerebrale elektrische Potentiale über Elektroden abgeleitet, die auf der Kopfhaut platziert werden. Diese zerebralen elektrischen Potentiale umfassen Aktionspotentiale, welche sich kurz darstellen und umschriebene elektrische Felder bilden, sowie langsamere, weitverbreitete postsynaptische Potentiale (Binnie and Prior 1994). Eine paroxysmale Depolarisation der Nervenzellmembran ist das neuronale Äquivalent für eine epileptogene Aktivität im EEG, welche sich als Spitzen (spikes) und Wellen (waves) unterschiedlicher Frequenz darstellt. Bestimmte Kombinationen von Spitzen und Wellen, bestimmte Frequenzen und ein Frequenzanstieg sind charakteristisch für bestimmte Epilepsieformen. So findet sich beispielsweise eine generali-

sierte 3 Hz spike-and-wave-Aktivität sehr häufig bei generalisierten genetischen Epilepsien (Tatum et al. 2018). Die klinisch relevanten Daten des EEG werden durch visuelle Analyse des Untersuchers gewonnen, wobei die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern bei der Interpretation des EEG nur mittelmäßig ist (Beniczky et al. 2013). Dies ist zum einen auf die hohe Komplexität des EEG-Signals zurückzuführen, zum anderen auf die Erfassung des Befundes im Freitext und somit eines großen interindividuellen Unterschiedes der Beschreibung geprägt durch Vorlieben und institutionelle oder regionale Traditionen.

Die meisten Routine-EEGs werden mit dem Hauptaugenmerk auf epileptogene Aktivität interiktal abgeleitet. Diese kann bei Epilepsiepatienten spontan vorhanden sein. Als Aktivierungsmöglichkeit für charakteristische Veränderungen und Entladungen kann aber sowohl Hyperventilation als auch Photostimulation verwendet werden. Müdigkeit und Schlaf erhöhen ebenfalls die Möglichkeit im EEG epileptogene Aktivität festzustellen (Binnie and Prior 1994). Zudem ist es vor allem bei Kindern generell ratsam, in der EEG-Aufzeichnung eine Schlafphase einzufangen, da sich hier die Artefakte, die durch Bewegung und Muskelkontraktion auftreten, geringer darstellen (Hoffmann et al. 2014). Es ist weiterhin sinnvoll EEGs wiederholt durchzuführen, da die Wahrscheinlichkeit epileptogene Potentiale einzufangen mit zunehmender Anzahl durchgeführter Untersuchungen von 50% beim ersten bis auf 92% beim vierten EEG ansteigt (Salinsky, Kanter, and Dasheiff 1987).

### **3.4 Magnetresonanztomographie bei Epilepsie**

Die cerebrale Bildgebung spielt eine wichtige Rolle, um epilepsieverursachende Veränderungen erkennen und somit eventuell syndromale oder ätiologische Aussagen treffen oder therapeutische Konsequenzen ziehen zu können. Hierbei ist die MRT durch ihre Überlegenheit sowohl bei der Darstellung der anatomischen Strukturen und deren Auflösung als auch bei der Charakterisierung pathologischer Prozesse die Bildgebung der Wahl (Gaillard et al. 2009). Nichtsdestotrotz hat auch das CT seine Berechtigung, insbesondere in der Notfallsituation oder, wenn beispielsweise in struktur- oder einkommensschwachen Ländern und Regionen keine MRT verfügbar ist (WHO 2012).

Die Erkenntnisse, die aus der neurologischen Bildgebung gezogen werden können, sind divers. Es lassen sich beispielsweise Veränderungen finden, die eine bestimmte

Ätiologie beweisen, welche einer speziellen medikamentösen Therapie oder einer chirurgischen Behandlung bedarf (Gaillard et al. 2009). Auf diese Art lässt sich beispielsweise eine fokale Läsion in der MRT identifizieren, die für die epileptischen Anfälle verantwortlich ist, wie beispielsweise mesiale temporale Sklerosen oder fokale kortikale Dysplasien. Diese bedürfen zwar keiner akuten Therapie, können aber potentiell für eine epilepsiechirurgische Behandlung geeignet sein.

Des Weiteren lassen sich subakute oder chronische Prozesse, bei denen Handlungsbedarf besteht, feststellen – beispielsweise Gehirntumore. Es lassen sich zudem akute Prozesse durch eine MRT sehr gut feststellen, die sofortigen Handlungsbedarf oder eine schnelle weitere diagnostische Abklärung erfordern, wie beispielsweise ein Hydrozephalus, ein akuter Insult, Enzephalitis oder eine Hämorrhagie. Ebenso können Befunde, beispielsweise bei metabolischen Störungen oder Leukodystrophien, erhoben werden, die für die weitere Diagnose oder Prognose wichtige Informationen bieten (Gaillard et al. 2009).

Jedoch ist nicht jede entdeckte Veränderung spezifisch und epilepsieverursachend, wie zum Beispiel Atrophien, periventrikuläre Leukomalazien oder Zeichen älterer Pathologien ohne Progress wie Porencephalien oder minimale zerebrale Dysplasien des Kindesalters. Bildgebende Diagnostik sollten vor allem jene Patienten erhalten, die epileptische Anfälle mit Lokalisationsbezug aufweisen, fokale Anfälle in der Krankengeschichte und einen auffälligen neurologischen Untersuchungsbefund sowie fokale Anzeichen im EEG aufweisen.

Bei Kindern mit Entwicklungsverzögerung, Kindern unter zwei Jahren sowie Kindern und Jugendlichen mit einem symptomatischen, generalisierten Epilepsiesyndrom gilt dies ebenfalls. Des Weiteren ist eine neurologische Bildgebung erforderlich, wenn erhöhter intrakranieller Druck auftritt, ein Status epilepticus in der Anamnese besteht oder bei atypischen Verläufen von „benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes“ (BECTS). Eine neurologische Bildgebung nach den Leitlinien der ILAE ist jedoch nicht indiziert bei einer Absence-Epilepsie im Kindesalter, bei juveniler Absence-Epilepsie, bei juveniler myoklonischer Epilepsie und bei BECTS mit typischem Verlauf (Gaillard et al. 2009).

Ein spezielles Epilepsieprotokoll für die cMRT ist empfohlen (Gaillard et al. 2009), da sowohl die Analyse als auch die Durchführung durch einen Spezialisten das Ergebnis und die Wahrscheinlichkeit maßgeblich steigert, eine Läsion zu entdecken (Von

Oertzen et al. 2002). Die Leitlinien der ILAE enthalten nur Vorgaben für ein Epilepsieprotokoll bezüglich Schnittdicke und Tesla-Gewichtungen, jedoch nicht, welche Feldstärke verwendet werden sollte. Trotz der mittlerweile weiten Verbreitung und breiten Anwendung von 3 T cMRT, teilweise sogar 7 T cMRT, vor allem in spezialisierten Einrichtungen, bleibt es umstritten, wie sinnvoll eine generelle Anwendung von 3 T cMRT ist (Gaillard et al. 2011, Schwartz 2006).

Es konnte sowohl gezeigt werden, dass eine cMRT-Untersuchung mit einer Feldstärke von 3 T eine bessere Möglichkeit beim Erkennen von kleinen hippokampalen Veränderungen bietet, welche im 1,5 T cMRT übersehen werden können, wie auch, dass sie eine verlässlichere Methode für die Detektion von kleinen fokalen kortikalen Dysplasien ist (Alvarez-Linera Prado 2007). Weitere Studien zeigen einen Vorteil von 3 T cMRT gegenüber 1,5 T cMRT (Von Oertzen et al. 2002, Knake et al. 2005). Hierzu gibt es allerdings keine direkten Vergleichsstudien, insbesondere nicht bei Kindern (Jayakar et al. 2014).

Von der ILAE wird weiterhin empfohlen, dass bei Kindern unter 2 Jahren eine Bildgebung wiederholt werden sollte, wenn diese beim ersten Mal ohne Befund blieb, in 6 Monatsintervallen, jedoch spätestens nach 24 Monaten. Zu diesem späteren Zeitpunkt lassen sich durch die weiter vorangeschrittene Myelinisierung möglicherweise weitere zuvor unverdächtige kortikale Dysplasien erkennen (Gaillard et al. 2009).

### **3.5 Zielsetzung der Arbeit**

Die Epilepsie stellt eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindes – und Jugendalter, insbesondere in den ersten zwei Lebensjahren, dar. Eine adäquate Diagnosestellung und Einleitung einer entsprechenden Therapie ist, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung des Kindes, essentiell. Damit geht eine hohe Relevanz einher, wobei aktuell für diese Altersgruppe nur unzureichende Daten verfügbar sind und daher Erkenntnisse aus der Erwachsenen-Neurologie übertragen werden müssen. Vor diesem Hintergrund soll die vorliegende Arbeit neue Erkenntnisse über potentielle Möglichkeiten der Verbesserung des patientenorientierten therapeutischen Ansatzes bei epilepsieerkrankten Kindern- und Jugendlichen aufzeigen.

Ziel der Arbeit ist,

1. - die Charakterisierung des Patientenkollektives anhand von Daten zu Demographie, klinischem Bild und Verlauf sowie therapeutischem Ansprechen,
2. - die Erfassung der diagnostischen Methoden (elektroenzephalographische und computerthomographische Verfahren), die zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle angewandt werden,
3. - und die Gegenüberstellung der diagnostischen Methoden zu der Charakterisierung des Patientenkollektives,
4. - sowie die kritische Diskussion dieser Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur.

## **4 Material und Methodik**

### **4.1 Datenerhebung**

Die Datenerhebung der klinischen und demographischen Daten für diese Querschnittstudie erfolgte anhand von retrospektiven Aktenstudien mithilfe eines für diese Arbeit entwickelten Datenerfassungsbogens im Zeitraum von Februar 2018 bis Mai 2018. Zu der physischen Patientenakte wurde ebenfalls die elektronische Patientenakte, im SAP archivierte Befunde und Arztbriefe sowie im lokalen Server des Sozialpädiatrischen Zentrums der Charité mit Schwerpunkt für Neurologie (SPZ) archivierte Befunde hinzugezogen. Es wurde der gesamte Krankheitsverlauf der ausgewählten Patienten betrachtet.

Mit dem Datenerfassungsbogen wurden Daten zu folgenden Parametern erfasst: demographische Daten (Alter, Geschlecht, Herkunft), klinische Anfallsmerkmale (Anfallsform, neurologische Befunde), neurophysiologische Befunde (EEG), radiologische Befunde (insbesondere cMRT-Befunde), Therapieverlauf (Medikamentenhistorie, Absetzversuche, Auswirkung auf Anfälle und EEG), genetische Befunde, Entwicklungsdaten einschließlich der kognitiven Entwicklung und Lebenskontextfaktoren. Anschließend wurden die gesammelten Daten von den Erfassungsbögen in eine hierfür programmierte digitale Datenbank übertragen. Aus dieser wurden die Daten in eine Microsoft Excel-Tabelle extrahiert und schließlich im Statistikprogramm SPSS-Statistics Version 25 ausgewertet.

### **4.2 Patientenkollektiv**

Um das untersuchte Patientenkollektiv zu erhalten, wurde durch eine SAP-Suchanfrage die Patientenaktei des SPZ und die Patientenaktei der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie nach Patienten durchsucht, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis zum 31.12.2017 in einer der beiden Kliniken ambulant oder stationär behandelt wurden und mit einer der folgenden Diagnosen kodiert waren: G40.0 (Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen), G40.1 (Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen), G40.2 (Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epi-

leptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen), G40.3 (Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome), G40.4 (Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome), G40.5 (Spezielle epileptische Syndrome, G40.6 (Grand-Mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit-Mal)), G40.8 (Sonstige Epilepsien) (DIMDI).

Hierbei ergab sich eine Anzahl von über 700 Patientenfällen, welche innerhalb des Jahres 2017 einen ambulanten Termin im SPZ oder einen stationären Aufenthalt in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit oben genannten Diagnosen codiert waren. Aufgrund des Datenerhebungszeitraumes Anfang 2018, wurde das zuletzt zurückliegende Jahr exemplarisch für einen Zeitraum eines Jahres gewählt. Patienten die im SPZ angebunden sind haben mindestens einmal jährlich einen Kontrolltermin. So sollte möglichst die ganze Population der an Epilepsie erkrankten Kinder- und Jugendlichen dieser Einrichtungen erfasst werden.

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Doppelnennung,
- falsche ICD-Codierung, die vorliegende Erkrankung entspricht nicht der vorliegenden Codierung,
- die Akte ist in den Archiven (SPZ, Klinik für Pädiatrie m. Schwerpunkt Neurologie) im Zeitraum der Datenerfassung von Februar 2018 bis Mai 2018 an vier unterschiedlichen Zeitpunkten nicht auffindbar.

Nach Herausfiltern von Doppelnennung der Patienten, welche in beiden Einrichtungen in dem genannten Zeitraum behandelt wurden, und filtern von falsch codierten Patienten wurden die Akten aus dem Archiv des SPZ und der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie akquiriert und mit einem Datenerfassungsbogen bearbeitet. Von der Datenerhebung ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen noch keine gesicherte Epilepsie, sondern lediglich der Verdacht auf eine solche bestand. Ausgeschlossen wurden ebenfalls Patienten, deren Patientenakte in den Archiven mehrfach nicht auffindbar war. Mehrfach nicht auffindbar wurde als „im Zeitraum der Datenerfassung von Februar 2018 bis Mai 2018 an vier unterschiedlichen Zeitpunkten nicht im Archiv befindlich“ definiert.

Hierdurch wurden 307 Patientenfälle ausgeschlossen.

Es konnten insgesamt Daten von 393 Patienten für die vorliegende Arbeit berücksichtigt werden.

### **4.3 Beschreibung des Erfassungsbogens**

Zur einheitlichen und systematischen Erfassung der Daten wurde vor Beginn ein Datenerfassungsbogen entwickelt, der soziodemographische, krankheitsspezifische und psychosoziale Aspekte abbilden sollte. Es wurden demographische Stammdaten wie Geburtsdatum, Geschlecht, ebenso wie die Familienanamnese mit eventueller Konsanguinität oder Betroffenheit in der Familie erfasst. Weiterhin wurde die Geburtsanamnese mit Geburtsmodus, -reife, -gewicht, -größe und Kopfumfang bei Geburt, die postnatale Adaptation und eventuelle Komplikationen in der Perinatalperiode erfasst. Zudem wurden das Erreichen der Entwicklungsmeilensteine (Drehen, freies Sitzen, freies Gehen, erste Worte, Sauberwerden Tag und Nacht), die Händigkeit, eventuelle genetische Befunde, die letzte klinische neurologische Untersuchung sowie eventuell vorhandene Nebendiagnosen oder andere Erkrankungen festgehalten.

Folgende krankheitsspezifische Parameter wurden erfasst: die Ursache der Epilepsie, das Alter beim Auftreten des ersten epileptischen Krampfanfalls, dessen Morphe sowie die Morphe der weiteren Anfälle, das Auftreten eines Status epilepticus und die durchgeführte Diagnostik wie EEGs und cMRT. Weiterhin wurden retrospektiv alle erfolgten antiepileptischen Therapien und Therapieversuche aufgezeichnet und deren Erfolg dokumentiert. Auch die Dauer der Therapie und eventuelle Absetzversuche wurden vermerkt.

Zudem wurden Lebenskontextfaktoren erfasst, wie der Besuch einer Integrations-Kita, das Einschulungsalter, eine eventuelle Schulrückstellung, Art der Beschulung (Regel- oder Förderschule), eventueller „Integrationsstatus“ in der Schule und die schulischen Leistungen während einer antiepileptischen Therapie. Bei einem Integrationsstatus werden die Kinder durch Fördermaßnahmen im Sinne einer Förderschule unterstützt, während eine Regelschule besucht wird. Es wurde ebenfalls das Vorhandensein einer Pflegestufe oder eines Schwerbehindertenausweises dokumentiert sowie die Teilhabe beziehungsweise die Selbstständigkeit im Alltag in den nachfolgenden Bereichen: An-/Ausziehen, Essen, Sauberkeit/Hygiene, altersgerechter Kontakt zu Gleichaltrigen.

Zudem wurden eventuell vorhandene Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere auto- und fremdaggressives Verhalten, und deren Zusammenhang zu einer antiepileptischen Therapie erfasst sowie alle durchgeführten kognitiven Tests und deren Ergebnisse.

Am Ende wurde das Gesamtoutcome bewertet: Wurden die epileptischen Anfälle und Verhaltensauffälligkeiten besser, schlechter oder sind sie eventuell gleich geblieben? Der komplette Erfassungsbogen ist im Anhang dieser Arbeit zu finden.

## **4.4 Statistische Auswertung**

Die händisch erhobenen Daten wurden in die elektronische Datenbank überführt. Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) wurde zum Import der Daten aus der Datenbank benutzt. Danach wurden die Daten in IBM Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) Version 25 überführt und wurden für die statistische Analyse benutzt.

Deskriptive Analysen wurden durchgeführt, um relevante demographische und geburtsspezifische Patientendaten, epilepsiespezifische Daten und Komorbiditäten zu vergleichen sowie Daten zur durchgeführten cMRT und EEG Diagnostik, zur sozialen Situation der Patienten, psychologischen und kognitiven Aspekten, Medikation und Therapie aufzuschlüsseln.

Fishers Exakter Test und Chi-Quadrat Test wurden verwendet, um kategoriale Variablen zu analysieren.

Statistisch signifikant ist definiert als p-Wert  $\leq 0,05$ . Zur Erstellung von Graphen und Diagrammen wurde GraphPad Prism 8.0.1 verwendet.

Es erfolgte die Analyse aller Datensätze, unabhängig von einzelnen fehlenden Variablendaten. Bei einzelnen fehlenden Variablendaten wurde dieser Datensatz für die jeweilige Analyse nicht berücksichtigt. Hieraus ergibt sich bei jeder Analyse eine unterschiedliche Gesamtanzahl, welche in der jeweiligen Analyse vermerkt ist.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Demographische und epilepsiespezifische Daten

In dieser Querschnittstudie konnten 393 Patienten eingeschlossen werden, deren Charakteristika bezüglich Geschlecht, Geburt und klinischer Untersuchung in Tabelle 1 zu finden sind. Unter postnataler Adaptionsstörung, die circa ein Viertel der Patienten betraf, sind verschiedene Komplikationen wie Bradykardie, Abweichungen im pH-Wert, falls diese einzeln vermerkt waren, oder ein APGAR Score unter 8 Punkten nach 10 Minuten, subsumiert. Bei 12,2% (n=48/393) der eingeschlossenen Patienten war eine Konsanguinität der Eltern gesichert.

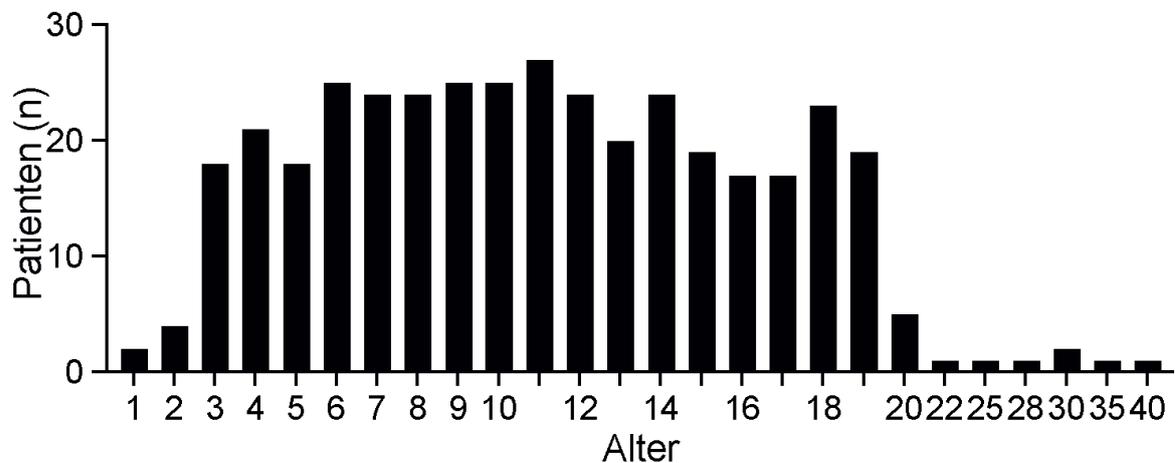
**Tabelle 1: Deskriptive Charakteristika der Patienten.**

*n=Anzahl; \*Anzahl der verfügbaren Daten vom Gesamtkollektiv von 393 Patienten.*

	n gesamt*	%	n
Geschlecht	393		
männlich		55	216
weiblich		45	177
Geburtsmodus	337		
primäre Sectio		25,8	87
sekundäre Sectio		8,0	27
Spontangeburt		66,2	223
Geburtsreife in SSW	138		
Frühgeborene < 37+0 SSW		18,5	65
Reifgeborene		81,5	73
Postnatale Adaptionsstörungen	320		
ja		24,7	79
nein		75,3	241
Klinischer Untersuchungsbefund	393		
auffällig		63,6	250
unauffällig		36,4	143

Die Altersverteilung des Patientenkollektivs zum Erfassungszeitpunkt ist in Abbildung 1 zu erkennen. Das mittlere Alter betrug 11,1 Jahre (Median [MD] 10,7; Standardabweichung [SD] 5,51; Wertebereich [Range] 1,19 - 39,64). Im SPZ der Universitätsmedizin Charité werden normalerweise Patienten ab Geburt bis zum 18. Lebensjahr behandelt. Die breite Altersspanne ergibt sich dadurch, dass einzelne sehr komplexe Fälle mit Sondergenehmigungen auch weit über das 18. Lebensjahr hinaus betreut werden können. Da es bei allen Patienten eine Betrachtung des gesamten

Krankheitsverlaufs gab, also auch den weiter zurückliegenden des Kindes- und Jugendalters, wurden diese Patienten in der Studie belassen.



**Abbildung 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs.** Angaben wurden auf ganze Jahreszahlen gerundet dargestellt.

Die häufigsten auftretenden Komorbiditäten waren kombinierte Entwicklungsstörungen, welche 55,5% (n=219/393) der Patienten betrafen. Entwicklungsstörungen, die nur jeweils Sprache (10,2%; n=40/393) oder Motorik (3,8%; n=15/393) betrafen, waren seltener vertreten. Als zweithäufigste Nebendiagnose wiesen die Patienten Bewegungsstörungen (44,8%; n=176/393) auf, gefolgt von Zerebralpareesen (30,3%; n=119/393). Hierunter wurden verschiedene Ausprägungen wie Hemiparesen und Tetraparesen in unterschiedlicher Schwere zusammengefasst. Weitere häufige Komorbiditäten waren syndromale Erkrankungen (13,5%; n=53/393), Fehlbildungen des Zentralnervensystems (12,5%; n=49/393), Asphyxie (12,2%; n=48/393) und Adipositas (10,2%; n=40/393). Einen auffälligen neurologischen Untersuchungsbefund wiesen insgesamt 63,6% (n=250/393) der Patienten auf.

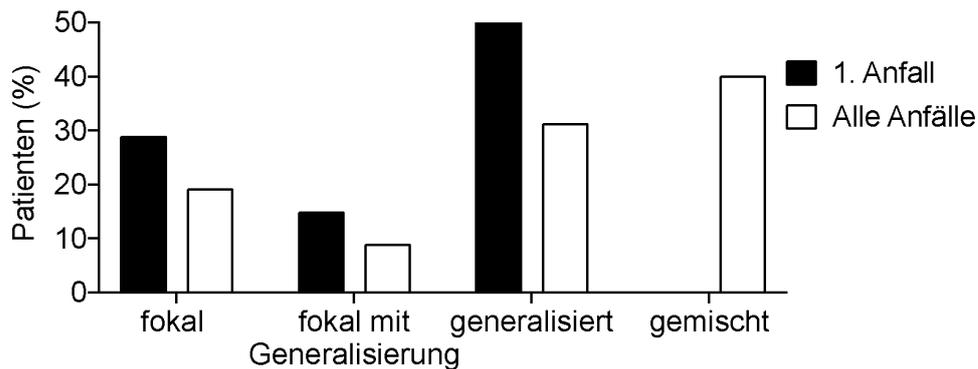
Der durchschnittliche Epilepsiebeginn lag bei 4,1 Jahren (SD 3,96). Dabei war der früheste Anfallsbeginn mit 0 Jahren, in den ersten Tagen nach Geburt; der späteste Anfallsbeginn mit 16 Jahren. Die Epilepsiedauer betrug im Durchschnitt 7,4 Jahre (SD 4,93; Range 0,23-39,64). Sie wurde definiert als die Zeitspanne ab dem Auftreten des ersten epileptischen Anfalls, bis zum Absetzen der Medikamente und Anfallsfreiheit und wurde somit nur bei Patienten erfasst, die Anfallsfreiheit erreichten. Weitere epilepsiespezifische Charakteristika der Patienten bezüglich Anfallsmorphe und Ätiologie sind in Tabelle 2 zu finden.

**Tabelle 2: Epilepsiespezifische Charakteristika der Patienten.** n Anzahl; strukturelle, genetische, infektiöse, metabolische und (auto)immune Ätiologie werden als Epilepsie mit bekannter Ursache/Ätiologie zusammengefasst.

\*Anzahl der verfügbaren Daten vom Gesamtkollektiv von 393 Patienten.

	n gesamt*	%	n
Anfallsmorphologie im gesamten Verlauf	388		
fokal		19,3	75
fokal mit sekundärer Generalisierung		9,0	35
generalisiert		31,4	122
gemischt		40,2	156
Ätiologie der Epilepsie	393		
strukturell		33,6	132
genetisch		19,8	78
infektiös		1,5	6
metabolisch		0,8	3
(auto)immun		0,3	1
unklar		44	173

Als häufigste Ursache der Epilepsien bei den bekannten Ursachen stellte sich die strukturelle Ätiologie dar. Hierunter waren über die Hälfte hypoxisch-ischämisch bedingte Veränderungen (51,6%; n=64/124) und circa ein Drittel der Veränderungen aufgrund von Malformationen in der kortikalen Entwicklung (29,8%; n=37/124). Des Weiteren traten auch Schädel-Hirn-Traumata in 7,3% (n=9/124) der Fälle auf. Unter den genetisch bedingten Epilepsien gab es ein sehr breites Spektrum. Die größte Gruppe war die tuberöse Sklerose mit 15,4% (n=12/78) und danach mit 6,4% (n=5/78) das Angelmann-Syndrom. Die restlichen 78,2% verteilen sich auf 33 unterschiedliche genetische Veränderungen. Unter den infektiösen Ursachen finden sich Meningoenzephalitis (83,3%; n=5/6) und CMV-Infektion (16,7%; n=1/6) als auslösende Faktoren. Beim ersten Anfall berichteten 4,1% (n=16/393) der Patienten über eine Aura, bei allen folgenden Anfällen berichteten insgesamt 6,1% (n=24/393) der Patienten über eine Aura. Bei 11,5% (n=14/393) der Patienten kam es einmalig zu einem Status epilepticus, während 8,7% (n=34/393) mehrmals einen Status epilepticus erlitten. Um zu vergleichen, wie konstant die Angaben zur Anfallsmorphe waren, wurden die Angaben beim ersten Anfall und bei allen folgenden miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Anpassungstest,  $p < 0,001$ ; n=386) (Abbildung 2). Es ergab sich, dass sich bei 48,1% (n=164/341) der Patienten die erste Angabe zur Anfallsmorphe veränderte.



**Abbildung 2: Vergleich der Anfallsmorphe zwischen erstem epileptischen Anfall und allen folgenden.** Gemischt = unterschiedliche Anfallsmorphen im Verlauf. Chi-Quadrat-Anpassungstest,  $p < 0,001$ , ( $n = 386$ ).

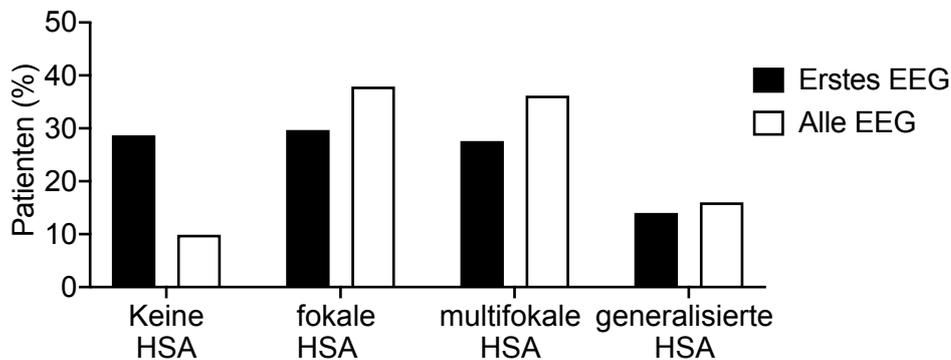
Bei 28,5% ( $n = 112/393$ ) der Patienten, die bei ihrem ersten epileptischen Anfall einen fokalen Anfall erlitten, berichteten bei den folgenden Anfällen nur 18,8% ( $n = 21/112$ ) von fokalen Anfällen, 10,8% ( $n = 12/112$ ) von fokalen Anfällen mit Generalisierung und 37,6% ( $n = 42/112$ ) von primär generalisierten Anfällen. Bei Patienten, deren erster Anfall fokal mit Generalisierung dokumentiert war (14,8%;  $n = 58/393$ ), berichteten 34,4% ( $n = 20/58$ ) auch bei den weiteren von fokalen Anfällen ohne Generalisierung und 31,0% ( $n = 18/58$ ) auch von primär generalisierten Anfällen. Die Patienten, deren erster Anfall als primär generalisiert gewertet wurde (55,0%;  $n = 216/393$ ), berichteten im weiteren Verlauf in 36,6% der Fälle ( $n = 79/216$ ) auch von fokalen Anfällen und in 16,7% ( $n = 36/216$ ) auch von fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung.

## 5.2 EEG

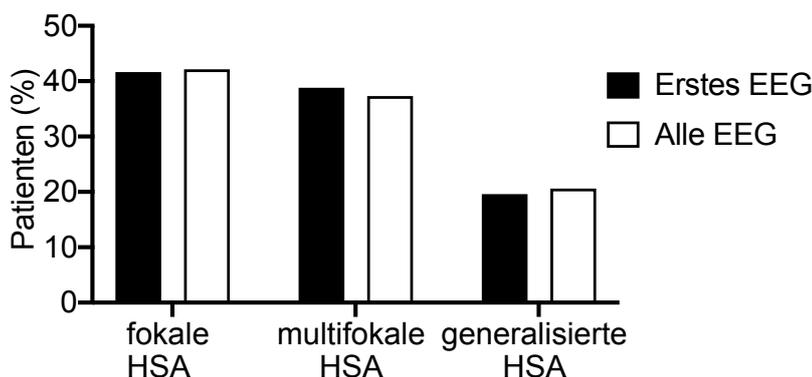
Bei 293 Patienten wurden Daten zu 327 EEGs dokumentiert, die direkt nach dem ersten Anfall erfolgten. Hiervon waren 75 Schlaf-EEGs und 216 Wach-EEGs. Bei 33 Patienten wurde ein EEG nach Schlafentzug durchgeführt und bei 3 Patienten ein Langzeit-Video-EEG-Monitoring dokumentiert.

Im EEG nach dem ersten epileptischen Anfall konnten bei 21,5% ( $n = 63/293$ ) der Patienten ein Herdbefund, bei 66,9% ( $n = 196/293$ ) hypersynchrone Aktivität, bei 3,8% ( $n = 11/293$ ) eine Hypsarrythmie, bei 2,4% ( $n = 7/293$ ) eine Funktionsstörung und bei 18,4% ( $n = 54/293$ ) Allgemeinveränderungen festgestellt werden. Bei den Folge-EEG-Untersuchungen konnte bei 23,4% ( $n = 92/393$ ) der Patienten ein Herdbefund, bei

64,9% (n=255/393) hypersynchrone Aktivität, bei 2,5% (n=10/393) eine Hypsarrythmie, bei 4,3% (n=17/393) eine Funktionsstörung und bei 22,4% (n=88/393) Allgemeinveränderungen festgestellt werden. In Abbildung 3 und 4 sind die Gegenüberstellungen der hypersynchronen Aktivitäten zwischen EEG nach dem ersten epileptischen Anfall und aller folgenden EEG-Untersuchungen dargestellt. Es lassen sich zwei wesentliche Sachverhalte erkennen: Einerseits ist beim ersten EEG oft noch keine HSA erkennbar und zeigt sich erst in den folgenden EEG-Untersuchungen (Abbildung 3), andererseits ist das EEG-Untersuchungsergebnis, wenn eine HSA im ersten EEG festgestellt wurde, über die Zeit betrachtet konstanter als die Anfallsmorphe (Abbildung 4, Abbildung 2).



**Abbildung 3: Vergleich EEG nach erstem Anfall und allen folgenden EEGs bezüglich HSA. Chi-Quadrat-Anpassungstest (n=293),  $p < 0,001$**



**Abbildung 4: Gegenüberstellung EEG nach erstem Anfall und alle folgenden EEGs bezüglich festgestellte HSA. Chi-Quadrat-Anpassungstest, (n=209),  $p = 0,757$**

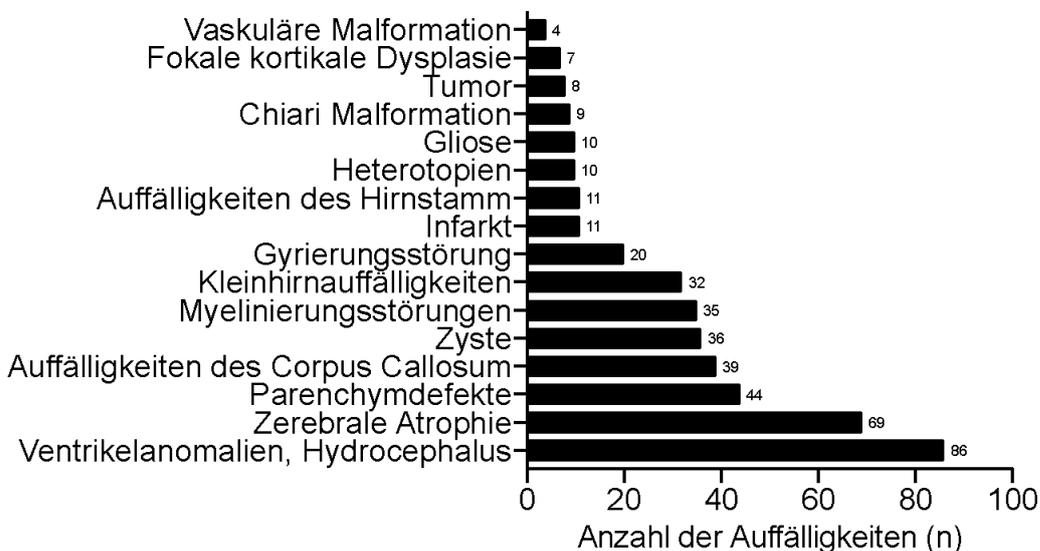
### 5.3 cMRT

Bei 88,3% (n=347/393) der Patienten wurden Daten zu cMRT-Untersuchungen erfasst. Deskriptive Angaben hierzu finden sich in Tabelle 3. Unter „auffällig“ wurden alle cMRT-Befunde subsumiert, die keinen Normalbefund darstellen, auch wenn diese nicht pathologisch zu sein schienen.

**Tabelle 3: Deskriptive Angaben zu den cMRT-Daten.** n=Anzahl;  
\*Anzahl der verfügbaren Daten vom Gesamtkollektiv von 393 Patienten.

	n gesamt*	%	n
cMRT-Befund	347		
auffällig		59,9	208
unauffällig		40,1	139
Durchführungsort	347		
Charité		70,6	245
Extern		29,4	102
Feldstärke	255		
1,5 Tesla		43,2	150
3 Tesla		30,3	105

Aufgefundene Auffälligkeiten sind in Abbildung 5 zu erkennen. Es wurden bei 26,4% (n=104/393) der Patienten strukturelle Auffälligkeiten gefunden, die mit Epilepsie assoziiert sind. Darunter fielen 11,2% der Patienten mit Parenchymdefekten, 5,1% zeigten Gyrierungsstörungen, 2,8% Veränderungen aufgrund eines Infarktes, 2,5% Heterotopien, 2,0% hatten einen Tumor und 1,8% fokale kortikale Dysplasien.



**Abbildung 5: Auffälligkeiten in den cMRT Befunden.**

Um eventuelle Unterschiede bezüglich der Feldstärke erkennen zu können, wurde bei allen 105 Patienten mit einem 3 T cMRT nach weiteren cMRT-Untersuchungen, die in anderer Teslastärke durchgeführt wurden, gesucht. Bei 32,4% (n=34/105) konnten cMRT-Befunde mit 1,5 T akquiriert werden. Bei 26,5% (n=9/34) wurden bei der Gegenüberstellung relevante Unterschiede in den Befundergebnissen festgestellt. Als relevanter Unterschied galt einerseits, wenn das 1,5 T cMRT zuvor als unauffällig gewertet wurde und bei der 3 T Untersuchung auffällig war, andererseits, wenn sich der Befund um eine strukturelle Veränderung erweiterte, die potentiell pathologisch war und für welche Epilepsie als verantwortlich gewertet werden konnte.

### 5.3.1 cMRT-Korrelationen mit demographischen Daten

In diesem Abschnitt werden Zusammenhänge zwischen demographischen Daten und cMRT Befunden untersucht. Patienten mit männlichem Geschlecht, per Sectio geborene, Frühgeburtlichkeit, postnatale Adaptationsstörungen oder einen auffälligen klinischen Untersuchungsbefund aufwiesen, hatten signifikant häufiger auffällige cMRT-Befunde (Tabelle 4). Allerdings hatten weder die familiäre oder ethnische Herkunft noch Konsanguinität eine signifikante Assoziation mit cMRT-Befunden.

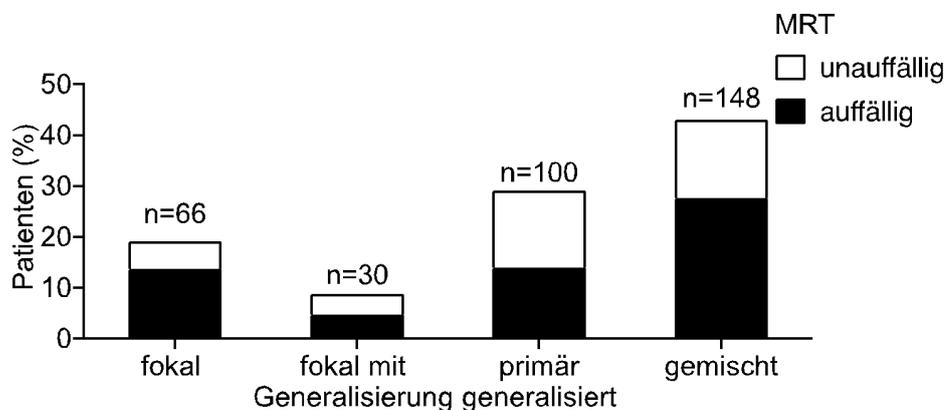
**Tabelle 4: Chi-Quadrat-Test nach Pearson bezüglich demographischer Daten und cMRT Befund. n.s.: nicht signifikant**

	cMRT Befund;% (n)		x <sup>2</sup>	p
	„auffällig“	„unauffällig“		
Geschlecht				
männlich	36,0% (125)	19,3% (67)	4,770	0,029
weiblich	23,9% (83)	20,7% (72)		
Geburtsmodus				
primäre Sectio	18,5% (55)	8,7% (26)	10,328	0,006
sekundäre Sectio	7,0% (21)	1,0% (3)		
Spontangeburt	36,6% (109)	28,2% (84)		
Geburtsreife				
Frühgeborene	16,7% (52)	2,9% (9)	16,908	<0,001
Reifgeborene	45,7% (142)	34,7% (108)		
Postnatale Adaptationsstörungen				
ja	23,1% (65)	2,5% (7)	31,609	<0,001
nein	39,5% (111)	34,9% (98)		

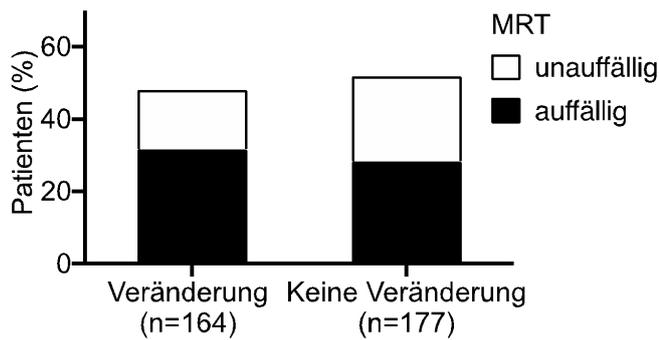
Klinischer Untersuchungsbefund				
auffällig	47,6% (165)	16,4% (57)	53,087	<0,001
unauffällig	12,4% (43)	23,6% (82)		

### 5.3.2 cMRT-Korrelation mit Anfallsmorphe und EEG

Es konnte festgestellt werden, dass sich bei Patienten, die im gesamten Verlauf fokale Anfälle erlitten, der Anteil an auffälligen cMRT-Befunden signifikant höher lag als bei allen anderen Anfallsmorphologien (Abbildung 6). Kein signifikanter Zusammenhang ließ sich bei der Korrelation zwischen Anfallsmorphe beim ersten Anfall und cMRT-Befund feststellen. Bei Patienten, die im Laufe der Erkrankung eine Veränderung der Anfallsmorphe beschrieben, war ebenfalls häufiger ein auffälliger cMRT-Befund vorhanden, im Gegensatz zu den Patienten, die keine Veränderung in der Anfallsmorphe beschrieben (Abbildung 7).

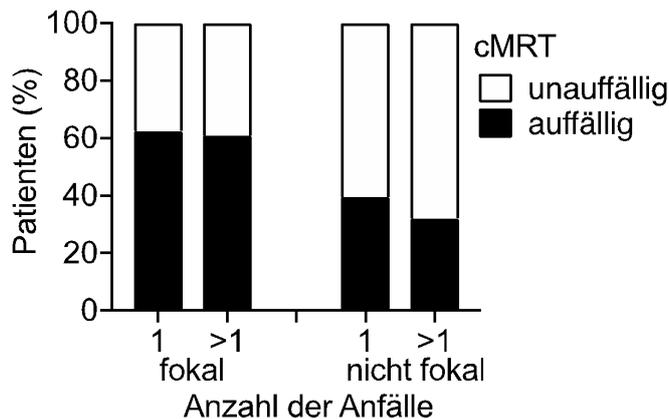


**Abbildung 6: Anfallsmorphe im gesamten Verlauf mit cMRT Befund.** Chi-Quadrat nach Pearson  $p=0,011$ ;  $n=344$



**Abbildung 7: Veränderung der Anfallsmorphe und cMRT Befund.** Chi-Quadrat nach Pearson mit Korrektur nach Yates  $p=0,049$ ;  $n=341$

Bei Betrachtung der Ergebnisse der EEG-Untersuchung hat eine fokale HSA bei der Untersuchung nach dem ersten Anfall keinen signifikanten Zusammenhang mit einem auffälligen cMRT-Befund. Betrachtet man aber alle EEG-Untersuchungen über den gesamten Zeitraum, steigt der Anteil der auffälligen cMRT-Befunde bei Patienten mit fokaler HSA signifikant an (Abbildung 8). Gleiches zeigt sich bei Betrachtung von Herdbefunden im EEG über die Zeit im Vergleich zum ersten EEG (Tabelle 5).



**Abbildung 8: fokale HSA und cMRT Befund.** Chi-Quadrat nach Pearson: Erster Anfall  $p=0,018$ ; alle weiteren Anfälle  $p=0,001$

**Tabelle 5: Chi-Quadrat-Test nach Pearson bezüglich EEG-Ergebnissen und cMRT-Befunden. n.s.: nicht signifikant; eA: epileptischer Anfall**

	cMRT Befund;% (n)		x <sup>2</sup>	p
	„auffällig“	„unauffällig“		
Herdbefund bei 1. eA				
ja	11,2% (39)	6,6% (23)	0,276	n.s.
nein	48,7% (169)	33,4% (116)		
Herdbefund bei allen weiteren eA				
ja	18,7% (65)	6,6% (23)	9,516	0,002
nein	41,2% (143)	33,4% (116)		
Allgemeinveränderung insgesamt				
ja	24,2% (84)	7,2% (25)	19,403	<0,001
nein	35,7% (124)	32,9% (114)		

## 5.4 Soziale Aspekte

Dieser Abschnitt befasst sich mit den Lebensumständen der Patienten, und dem Bereich der Kognition und des Verhaltens.

Es besuchten 43,8% der Patienten eine Förderschule (n=172/393), während 25,7% (n=101/393) eine Regelschule besuchten. Bei 30,5% (n=120/393) war keine Angabe zur Beschulungssituation vergeben worden, hiervon hatten jedoch 78,3% (n=94/120) der Patienten zum Erfassungszeitpunkt noch nicht das schulpflichtige Alter für Berlin/Brandenburg erreicht, das heißt bis zum 30.09.2017 noch nicht das sechste Lebensjahr vollendet. Eine Integrationskita besuchten 62,1% (n=180/290) der Patienten. Bei 103 Patienten konnten keine Angaben zur Kitasituation ermittelt werden. Eine Pflegestufe wurde bei insgesamt 41,3% (n=162/393) der Patienten festgestellt. Eine Verhaltensauffälligkeit wurde bei 33,4% (n=128/393) der Patienten beschrieben. Hierunter fielen Auto- und Fremdaggressivität, Distanzlosigkeit, Impulskontrollschwierigkeiten, Konzentrationsstörungen, Wutanfälle, Störung des Sozialverhaltens, sexuelle Enthemmtheit und Unruhezustände. Autoaggressives Verhalten zeigten 5,9% (n=23/393), Fremdaggressivität 12,5% (n=49/393) der Patienten.

Eine kognitive Testung wurde bei 47,6% (n=187/393) der Patienten durchgeführt. Bei 10,7% (n=42/393) erfolgte zwar keine kognitive Testung, jedoch wurde in der Akte vermerkt, dass der Patient eine normale Entwicklung aufwies und damit von einer normalen kognitiven Leistung ausgegangen wurde. Aufgrund einer geistigen Retardierung, welche die Durchführung des Tests unmöglich machte, erfolgte bei 25,2%

(n=99/393) der Patienten keine kognitive Testung, was ebenfalls in den Akten vermerkt war. Bei 16,8% (n=66/393) der Patienten erfolgte keine kognitive Testung, wobei kein Grund für die fehlende Durchführung in der Akte vermerkt war.

Bei den untersuchten Patienten wurden diverse Tests zu Kognition und Entwicklung durchgeführt. Am häufigsten wurden die in Tabelle 6 dargestellten Tests durchgeführt. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen den kognitiven Leistungen der Patienten und den cMRT-Befunden festgestellt. Weiterhin wurden aufgrund der besseren Vergleichbarkeit HAWIK4- und K-ABC-Ergebnisse mit den genauen Punktwerten mit den cMRT-Befunden korreliert. Es zeigt sich, dass weder bei Patienten mit einem „auffälligen/unauffälligen“ cMRT-Befund (Levene-Test:  $F(1;59) = 0,11$ ,  $p = 0,916$ ;  $n = 61$ ;  $t(59) = 0,350$ ,  $p = 0,728$ ) noch mit einem „pathologischen/nicht pathologischen“ cMRT-Befund (hier wurden nur cMRT-Befunde als auffällig gewertet, die als Epilepsie verursachend bekannt sind) (Levene-Test:  $F(1;58) = 0,55$ ,  $p = 0,816$ ;  $n = 60$ ;  $t(58) = -0,055$ ,  $p = 0,956$ ) eine signifikante Varianz bezüglich der Testergebnisse zu HAWIK4 und K-ABC aufweisen.

**Tabelle 6: Häufigste durchgeführte Tests bezüglich Kognition und Entwicklung, Exakter Test nach Fisher**

	cMRT-Befund;% (n)		x <sup>2</sup>	p
	„auffällig“	„unauffällig“		
Bailey				
unauffällig	7,7% (2)	7,7% (2)	1,930	0,218
auffällig	69,2% (18)	15,4% (4)		
K-ABC				
durchschnittlich	5,9% (2)	8,8% (3)	0,600	0,634
unterdurchschnittlich	50,0% (17)	35,3% (12)		
HAWIK4				
überdurchschnittlich >114	2,5% (1)	5,0% (2)	0,606	0,739
durchschnittlich 85 – 114	12,5% (5)	25,0% (10)		
unterdurchschnittlich <85	25,0% (10)	30,0% (12)		

Des Weiteren wurden folgende Tests vereinzelt durchgeführt: Griffiths, ELAN, A-DOS, M-ABC2, FEW2, BSID II, Epitrack, CBCL/8-14 (Child Behavioral Checklist), ELFE 1-6, ET6-6, VABS II. Eine Auswertung oder Korrelierung dieser Test erwies sich als nicht sinnvoll, da die Durchführung jeweils nur im einstelligen Bereich lag und die Tests auch untereinander schlecht vergleichbar sind. In Tabelle 7 sind Entwicklungsstörungen allgemein, die besuchte Schul- und Kitaform, Pflegestufe und

Verhaltensauffälligkeit mit den cMRT-Befunden korreliert zu finden. Es zeigt sich, dass Patienten mit auffälligem cMRT-Befund meist schwerer betroffen sind, das heißt häufiger Entwicklungsstörungen zeigen, häufiger eine Förderschule oder Integrationskita besuchen und auch öfters eine Pflegestufe bekommen. Darüber hinaus zeigt sich sehr deutlich, dass ein auffälliger cMRT-Befund signifikant häufiger mit auffälligem Verhalten assoziiert ist.

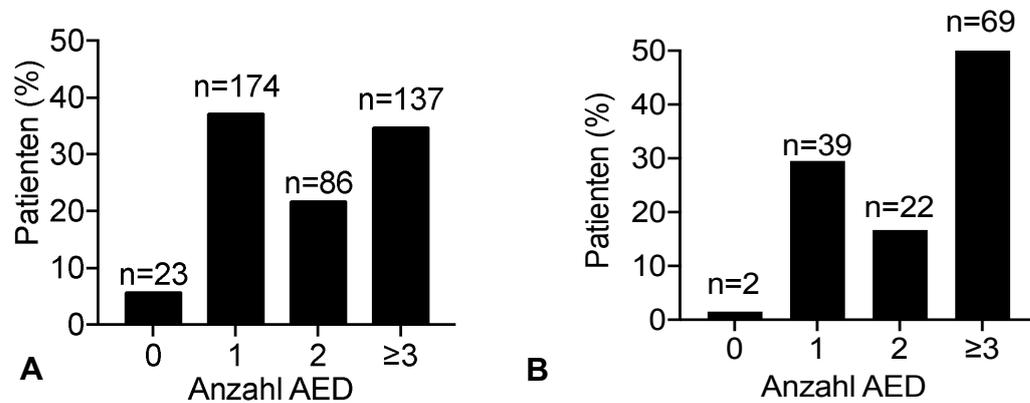
**Tabelle 7: Chi-Quadrat-Test nach Pearson bezüglich Entwicklungsstörung, Schulformen, Verhalten und cMRT-Befunden.**

	cMRT-Befund;% (n)		x <sup>2</sup>	p
	„auffällig“	„unauffällig“		
Entwicklungsstörung				
vorhanden	36,0% (125)	19,3% (67)	4,770	0,029
normale Entwicklung	23,9% (83)	20,7% (72)		
Beschulung				
Förderschule	18,5% (55)	8,7% (26)	10,328	0,006
Regelschule	7,0% (21)	1,0% (3)		
Integrationskita				
Ja	16,7% (52)	2,9% (9)	16,908	<0,001
Nein	45,7% (142)	34,7% (108)		
Pflegestufe				
vorhanden	23,1% (65)	2,5% (7)	31,609	<0,001
nicht vorhanden	39,5% (111)	34,9% (98)		
Verhalten				
auffällig	47,6% (165)	16,4% (57)	53,087	<0,001
unauffällig	12,4% (43)	23,6% (82)		

## 5.5 Medikamentöse Therapie

Als primäres Therapieverfahren bei Epilepsie werden antikonvulsive Medikamente (AED) angewandt. Die am häufigsten verwendeten AED in der erfassten Patientengruppe waren mit der jeweiligen Anzahl (n) an Verschreibungen: Levetiracetam (173), Valproat (140), Oxcarbazepin (77), Phenobarbital (73), Lamotrigin (73), Sul-tiam (66), Topiramamat (59), Clobazam (48), Vigabantrin (38), Carbamazepin (37), Etho-suximid (21). Weitere Medikamente, die seltener verschrieben beziehungsweise verabreicht wurden, waren: Clonazepam (15), Phenytoin (10), Prednison (9), Lacosamid (6), Brivaracetam (2), Pyridoxin (2), Mesuximid, Rufinamid, Pregabalin, Primidon, Acetozalamid, Zonisamid. Die Anzahl der eingenommenen Medikamente bei allen

Patienten ist in Abbildung 9A dargestellt. Von den Patienten, die zwei Medikamente erhalten hatten, konnten 25 keine Anfallsfreiheit erreichen und erhielten trotzdem kein drittes Medikament. Es konnten somit 162 Patienten als therapieresistent, nach der Definition der ILAE (Kwan et al. 2010), identifiziert werden.

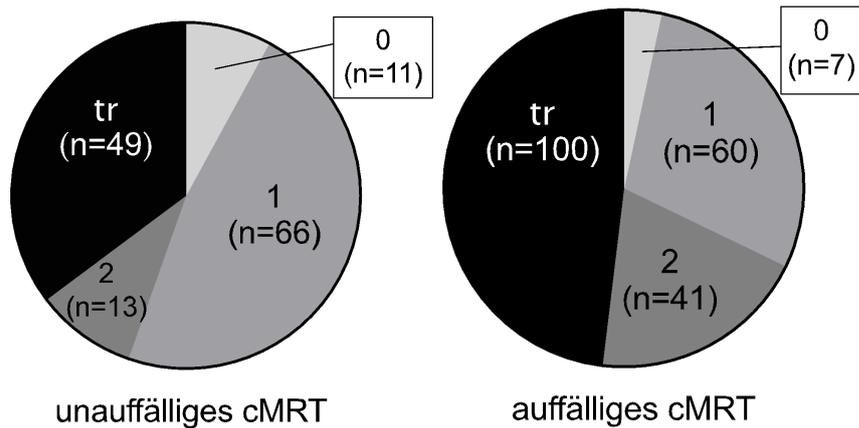


**Abbildung 9A und B: Anzahl der insgesamt pro Patient eingenommenen antikonvulsiven Medikamente im gesamten Therapieverlauf. A: alle Patienten n=393; B: Patienten mit struktureller Ätiologie n=132**

Der Anteil der Patienten die drei oder mehr Medikamente erhalten hatten, ist in der Gruppe der Patienten mit einer strukturellen Ätiologie deutlich erhöht, im Vergleich zu allen Patienten.

Bei der Betrachtung von cMRT-Befund und Verteilung der Medikamenteneinnahme konnte festgestellt werden, dass signifikant mehr Patienten mit auffälligem cMRT-Befund auch eine Therapieresistenz aufwiesen (Abbildung 10).

Die Therapiedauer betrug im Durchschnitt 7,45 Jahre (SD 4,93). Bei 22% (n = 78) der Patienten wurde eine Therapiedauer unter oder gleich zwei Jahren festgestellt, während diese bei 78% (n = 284) der Patienten über zwei Jahre betrug.



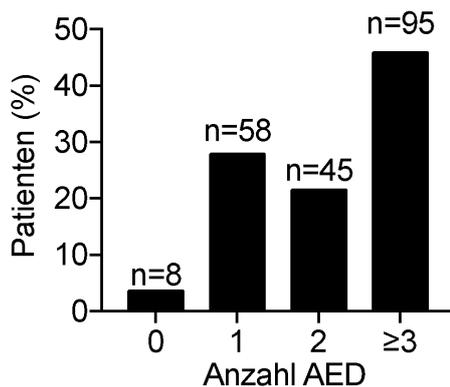
**Abbildung 10: Verteilung der Medikamenteneinnahme pro Patient und Therapierefraktärität im gesamten Therapieverlauf auf cMRT-Befund. Chi-Quadrat nach Pearson  $p < 0,001$ ;  $n = 347$ ; tr = therapierefraktär**

Insgesamt konnte bei 16,5% der Patienten ( $n = 61/369$ ) die Therapie erfolgreich beendet werden. In 74,8% ( $n = 276/369$ ) der Fälle wurde nie ein Versuch unternommen die Therapie zu beenden. Hiervon waren 19,9% ( $n = 55/276$ ) der Patienten erst unter zwei Jahre in Behandlung, bei 80,1% ( $n = 221/276$ ) dauerte die Therapie länger als zwei Jahre an. Bei 8,7% ( $n = 32/369$ ) der Patienten wurde versucht die Therapie zu beenden, dies blieb erfolglos und es musste erneut eine Therapie begonnen werden.

## 5.6 Patienten mit Epilepsiebeginn innerhalb der ersten zwei Lebensjahre

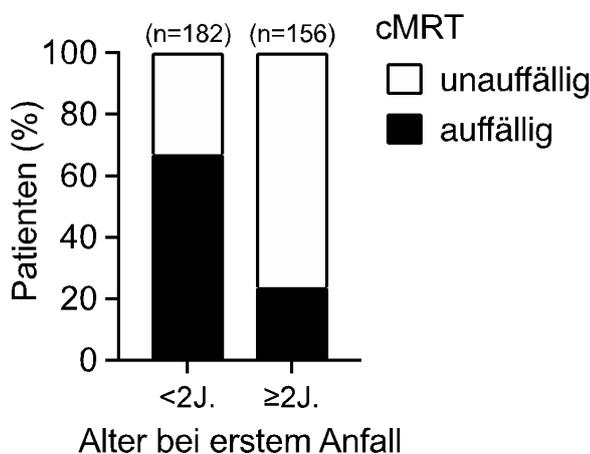
Da die Inzidenz von Epilepsie in den ersten zwei Lebensjahren besonders hoch ist, wurden die Patienten in zwei Untergruppen aufgeteilt, wobei Patienten, die ihren ersten epileptischen Anfall vor ihrem zweiten Geburtstag erlitten haben, gesondert betrachtet wurden. Den ersten epileptischen Anfall erlitten 54% ( $n = 206$ ) der Patienten innerhalb der ersten zwei Lebensjahre, 46% ( $n = 172$ ) danach. In letzterer Gruppe erlitten 30% ( $n = 60$ ) der Patienten bei ihrem ersten epileptischen Anfall einen fokalen Anfall, 9% ( $n = 19$ ) einen fokalen Anfall mit Generalisierung und 61% ( $n = 124$ ) hatten einen generalisierten Anfall. Jedoch trat bei 52% ( $n = 106$ ) der Patienten eine Veränderung der Anfallsmorphe im Verlauf der Erkrankung auf.

In der Patientenuntergruppe mit dem ersten Anfall innerhalb der ersten zwei Lebensjahre ist die Epilepsie am häufigsten strukturell 38% (n = 79) bedingt. Die zweithäufigste Ätiologie ist unbekannt, 35% (n = 72), gefolgt von genetischen Ursachen mit 24% (n = 49), infektiösen und metabolischen Ursachen mit jeweils 1% (n = 3). Die Anzahl der eingenommenen Medikamente im Verlauf der Erkrankung ist in Abbildung 11 dargestellt. Es konnten, nach der ILAE-Definition (Kwan et al. 2010), 46% (n = 95) der Patienten als therapieresistent bezeichnet werden.



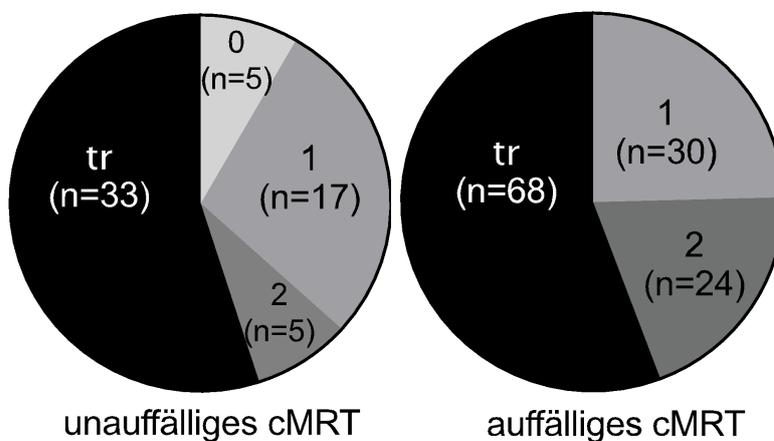
**Abbildung 11: Anzahl der insgesamt pro Patient eingenommenen antikonvulsiven Medikamente im gesamten Therapieverlauf mit dem ersten epileptischen Anfall in den ersten zwei Lebensjahren. n=206**

Es zeigt sich auch, dass Patienten, die ihren ersten Anfall vor dem zweiten Geburtstag erlitten haben, signifikant häufiger einen auffälligen cMRT-Befund aufwiesen, dies ist in Abbildung 12 genauer dargestellt.



**Abbildung 12: Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls mit cMRT-Befund. Chi-Quadrat nach Pearson p=0,003; n=338**

Bei der Betrachtung von cMRT-Befund und Verteilung der Medikamenteneinnahme in dieser Untergruppe konnte festgestellt werden, dass mehr Patienten mit einem auffälligen cMRT-Befund auch eine Therapieresistenz aufwiesen (Abbildung 13), die jedoch nicht signifikant ist. Es zeigt sich, dass der prozentuale Anteil der therapieresistenten Patienten bei „unauffälligen“ und „auffälligen“ cMRT-Befunden nahezu gleich ist, die absolute Anzahl der Patienten mit „auffälligem“ cMRT, insbesondere der therapieresistenten Patienten, ist doppelt so hoch. Der insgesamt größere Anteil der therapierrefraktären Patienten zeigt die schwerere Betroffenheit dieser Untergruppe.



**Abbildung 13: Verteilung der Medikamenteneinnahme pro Patient in der Untergruppe (Anfall in den ersten zwei Lebensjahren) im gesamten Therapieverlauf auf cMRT-Befund. Chi-Quadrat nach Pearson  $p=0,003$ ;  $n=182$ ; tr= therapierrefraktär**

## 5.7 Weitere Therapiemethoden

Bei den erfassten Patienten konnten insgesamt nur vier Patienten ausgemacht werden, die einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen wurden und ein Patient mit einer Vagus-Nerv-Stimulation. Diese Situation ist damit zu begründen, dass das Epilepsiechirurgie-Programm für Kinder und Jugendliche an der Charité erst Ende 2017 initiiert wurde. Im Folgenden werden die einzelnen Fälle genauer erläutert.

Fall 1: Der Patient erhielt im Alter von 7 Monaten eine Hemisphärotomie rechts, bei molekulargenetischem Nachweis von TSC2 und damit genetisch gesicherter tuberöser Sklerose. Im EEG zeigten sich vorher multifokale HSA. Behandelt wurde mit Levetiracetam und Lacosamid in Kombination, was nicht zu Anfallsfreiheit führte. Im durchgeführten 3 T cMRT zeigte sich eine FCD rechts frontal. Der Patient war nach dem Eingriff anfallsfrei.

Fall 2: Der Patient erhielt im Alter von 2 Jahren eine Hemisphärotomie. Die Epilepsieursache war strukturell aufgrund hypoxisch-ischämischer Schädigung nach einem perinatalen Hirninfarkt. Im EEG zeigten sich fokale, multifokale und generalisierte HSA. Mit insgesamt vier antikonvulsiven Medikamenten konnte keine Anfallsfreiheit erreicht werden. Das 3 T cMRT zeigte multiple zystische Veränderungen des Temporal-, Frontal- und Parietallappens. Nach dem Eingriff war der Patient anfallsfrei.

Fall 3: Der Patient erhielt im Alter von 16 Jahren eine Temporallappenteilresektion. Die Epilepsieursache war unbekannt. Der Patient präsentierte fokale und primär generalisierte Anfälle. Im EEG zeigten sich fokale und generalisierte HSA. Mit insgesamt sechs antikonvulsiven Medikamenten konnte keine Anfallsfreiheit erreicht werden. Das 3 T cMRT blieb ohne auffälligen oder pathologischen Befund. Nach dem Eingriff war der Patient nicht anfallsfrei, zeigte aber eine Reduktion der Anfallsfrequenz.

Fall 4: Der Patient erhielt im Alter von 2 Jahren eine Läsionektomie. Die Epilepsieursache war strukturell aufgrund einer Malformation der kortikalen Entwicklung. Der Patient präsentierte fokale Anfälle. Im EEG zeigte sich fokale HSA. Mit insgesamt sieben antikonvulsiven Medikamenten konnte keine Anfallsfreiheit erreicht werden.

Das cMRT zeigte einen pathologischen Befund, der mit den EEG-Auffälligkeiten korrespondierte. Nach dem Eingriff war der Patient anfallsfrei.

Fall 5: Der Patient erhielt eine Implantation eines Vagus-Nerv-Stimulators. Die Epilepsiursache war unbekannt. Der Patient präsentierte primär generalisierte Anfälle. Im EEG zeigten sich multifokale und generalisierte HSA. Mit insgesamt drei antikonvulsiven Medikamenten konnte keine Anfallsfreiheit erreicht werden. Das cMRT blieb ohne auffälligen oder pathologischen Befund. Nach Implantation und multiplen Dosiserhöhungen der Medikation konnte Anfallsfreiheit erreicht werden.

Insgesamt zeigt sich, dass bei 3 von 5 Fällen eine Anfallsfreiheit durch nichtmedikamentöse Therapien erreicht werden konnte und in einem Fall durch eine Kombinationstherapie.

## **6 Diskussion**

In der Betreuung von an Epilepsie erkrankten Kindern und Jugendlichen spielt die optimale Versorgung und Therapie eine große Rolle, um eine bestmögliche Entwicklung gewährleisten zu können. Ziel ist es, die physischen und psychischen Folgen für das spätere Leben der erkrankten Kinder und Jugendlichen so gering wie möglich zu halten.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es eventuelle Lücken in der Versorgung bezüglich Diagnostik und deren Auswirkung auf Therapieerfolge beziehungsweise Krankheitsentwicklung epilepsieerkrankter Kinder und Jugendlichen zu identifizieren und potentielle Verbesserungsmöglichkeiten aufzeigen zu können. Hierbei wurden speziell cMRT und EEG als diagnostische Mittel betrachtet und die Befundergebnisse mit Therapieerfolgen, Medikamentenbedarf und Kognition in Bezug gesetzt.

### **6.1 Diskussion der Methoden**

#### **6.1.1 Patientenkollektiv**

Eine große Stärke dieser Studie ist die große Zahl der eingeschlossenen Patienten und das breite Spektrum an Anfallsmorphen und Ätiologien, wodurch ein breites Bild

über die Versorgung der an Epilepsie erkrankten Kinder in unserem Zentrum gewonnen werden konnte.

Da die Patientenauswahl nur in unserer Klinik und unserem Sozialpädiatrischen Zentrum – d.h. monozentrisch – erfolgte, ist jedoch zu befürchten, dass es eine Verschiebung hin zu einer größeren Anzahl an schwerer betroffenen Patienten mit vielen Komorbiditäten und schwerer verlaufender Epilepsie gegeben haben könnte. Fälle, die milde und unkompliziert verlaufen, könnten möglicherweise nur in niedergelassenen neurologischen Praxen betreut worden sein und wären somit nicht beziehungsweise nicht in repräsentativer Anzahl Teil dieser Studie geworden. Hingegen bildet das untersuchte Kollektiv sehr gut die Patienten einer tertiären Einrichtung ab, da alle Patienten eingeschlossen wurden, die die Einrichtung im Beobachtungszeitraum besuchten und bei denen eine Epilepsieerkrankung diagnostiziert wurde. Ein relevanter Selektionsbias kann diesbezüglich ausgeschlossen werden.

### **6.1.2 Datenerhebung**

Der in dieser Studie verwendete Datenerfassungsbogen wurde bereits in ähnlicher Form bei der Datenerfassung in anderen Studien erprobt und nach einer Testphase für diese Studie korrigiert und angepasst. Als potenzielle Fehlerquelle bei der Datenerfassung lässt sich das Übertragen der Daten vom Erfassungsbogen in die Datenbank ausmachen. Nach der Erhebung der Daten wurden diese sorgfältig durchgesehen, dabei auf Richtigkeit und ebenso auf Vollständigkeit geprüft. Ergänzungen und Korrekturen wurden, wo nötig, vorgenommen. Nicht bei allen Patienten konnte, trotz großer Bemühungen, die Vollständigkeit aller Parameter aufgrund des retrospektiven Charakters gewährleistet werden. Dies führt zu einer unterschiedlich starken Aussagekraft der einzelnen Analysen und Betrachtungen und müsste in prospektiven Studien genauer evaluiert werden.

Eine potentielle Problematik in der Datenerfassung stellt auch die ursprüngliche Datenerhebung durch unterschiedliche Untersucher dar. Da die Aufzeichnungen der einzelnen Untersucher einem persönlichen und individuellen Schema folgen und nicht standardisiert erhoben werden, könnten unterschiedliche Untersucher verschiedene Gewichtungen stellen und deshalb später für uns wichtige Daten eventuell nicht oder nur unzureichend erfasst oder der Schweregrad einzelner Parameter unterschiedlich bewertet worden sein.

## 6.2 Diskussion der Ergebnisse

In dieser Studie konnte durch die hohe Anzahl an eingeschlossenen Patienten und das breite Spektrum an Ursachen für die Epilepsie ein guter Überblick über die Versorgung der an Epilepsie erkrankten Kinder und Jugendlichen gewonnen werden. Eine nahezu gleiche Verteilung der Erkrankung über die Geschlechter, wie in unserem Patientenkollektiv von 55% männlichen zu 45% weiblichen Patienten, wurde ebenfalls in bisherigen epidemiologischen Studien beschrieben (Camfield and Camfield 2015). Wir stellen ein leicht häufigeres Vorkommen bei Jungen fest. In einer amerikanischen Studie die neuauftretende Epilepsien bei Kindern untersuchte konnte im beobachteten Zeitraum von 1980-2004 ein signifikanter Anstieg der Inzidenzrate bei Jungen festgestellt werden (Wirrell et al. 2011).

Die Verteilung der Anfallsmorphe in epidemiologischen Epilepsiestudien bei Kindern in entwickelten Ländern rangierte bei generalisierten Anfällen zwischen 23%-43%, bei fokale Anfälle zwischen 53%-68% und bei gemischten Morphen zwischen 0,5-2%, während zwei Studien gemischte Anfallsmorphen nicht spezifizierten (Wirrell et al. 2011, Lavados et al. 1992, Camfield et al. 1996, Durá-Travé, Yoldi-Petri, and Gallinas-Victoriano 2008). In unserer Studie fanden wir weitaus mehr Fälle mit gemischten Anfallsmorphen (40,2%), 28,3% mit fokalen Anfällen und ähnlich der anderen Studien, 31,4% mit generalisierten Morphen. Die große Abweichung bei fokalen und gemischten Anfallsmorphen könnte durch die Beobachtung des gesamten Krankheitsverlaufs bedingt sein, da wir ebenfalls feststellten, dass sich die Beschreibung der Anfallsmorphe bei einigen Patienten über die Zeit änderte.

Ein Vergleich über die Ätiologie ist schwer zu ziehen, da die Einteilung und Klassifizierung der Epilepsie einem Wandel unterzogen war und viele epidemiologische Studien nach der alten ILAE Klassifizierung (1989) einteilten (Lavados et al. 1992, Camfield et al. 1996, Durá-Travé, Yoldi-Petri, and Gallinas-Victoriano 2008). Die einzige Studie, die sich an Kriterien orientiert, die denen der aktuellen Klassifikation am nächsten kommt (Fisher 2017) findet, dass circa die Hälfte der Kinder eine unbekannte Ätiologie aufwiesen, 22% genetisch und 28% strukturell/metabolisch (Wirrell et al. 2011). Dies ist vergleichbar mit unseren Ergebnissen von 44% unklarer Ätiologie, 19,8% genetisch und 34,4% strukturell/metabolisch.

## 6.2.1 EEG

Das EEG stellt ein wichtiges Diagnoseelement mit hohem prädiktivem Wert für den Krankheitsverlauf dar. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass wenn das EEG-Ergebnis zu Beginn positiv ausfällt und eine Veränderung zeigt, diese Veränderung über den Krankheitsverlauf konstanter ist als die Anfallsmorphe. Ein möglicher Faktor hierbei ist, dass der erste Anfall meist von nicht neuropädiatrisch spezialisiertem Personal, beispielsweise in der Rettungsstelle oder bei einem allgemeinen Kinderarzt, diagnostiziert oder aber von Laien (den Eltern) geschildert wird. Hierbei könnte die Morphe fokaler Anfälle mit sekundärer Generalisierung oft fälschlich als generalisiert eingeordnet werden (Deacon et al. 2003). In einer Studie konnte herausgearbeitet werden, dass Laien signifikant häufiger einen generalisierten Anfall als epileptischen Anfall erkennen, als einen fokalen (Muayqil et al. 2018). Über die Zeit kann sich der Blick der Eltern schulen und entscheidende Details können eher beobachtet werden, während durch Videodokumentation der Anfälle und Auswertung durch neuropädiatrisches Fachpersonal eine bessere Objektivität gewährleistet werden kann.

Ebenfalls zeigte sich bei vielen Patienten dieser Studie erst im Verlauf ein auffälliger EEG-Befund. Ein erstes EEG mit unauffälligen Ergebnissen bei einem Patienten mit klinisch epilepsieverdächtigen Anfällen sollte unverzüglich weitere diagnostische Bemühungen nach sich ziehen, da die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass weitere EEG-Untersuchungen neue Ergebnisse und Erkenntnisse aufzeigen und gleichfalls in der kranialen Bildgebung Auffälligkeiten zu erkennen sind, wie wir feststellten. Ebenso kann ein fokaler Befund im EEG Hinweise und hohe Wahrscheinlichkeiten auf eine eventuelle strukturelle Veränderung geben und somit diagnostische Bildgebung noch zielgerichteter leiten (Koutroumanidis et al. 2017). Auch wenn die ILAE ebenfalls die Wichtigkeit des EEGs als Diagnosetool der Erkrankung und Mittel zur Charakterisierung von Anfällen und Epilepsiesyndromen betont, zeigt sie jedoch auch auf, dass eine Bestimmung der zugrundeliegenden Ätiologie hiermit nur bedingt möglich ist. In den meisten Fällen, bis auf wenige spezielle genetische Syndrome mit sehr charakteristischem EEG Muster, lässt sie die Ätiologie höchstensfalls als genetisch, strukturell oder unbekannt bewerten (Koutroumanidis et al. 2017).

Ein möglicher Verbesserungspunkt für die klinische Evaluation kann eine systematischere Anfallsevaluation und Dokumentation und ebenfalls systematischere EEG-

Befundung sein. Wir stellten eine signifikante Korrelation zwischen fokalen EEG-Befunden und auffälligen cMRT-Befunden fest. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Anfallssemiologie große Korrelationen mit EEG und MRT aufweist und gerade bei nicht offensichtlich sichtbaren MRT-Läsionen einen entscheidenden Vorteil bieten kann (Elwan et al. 2018). Frühere Studien stellten zudem fest, dass die EEG-Befundung immer noch stark untersucherabhängig ist (Beniczky et al. 2017). Die Untersuchung am Sozialpädiatrischen Zentrum ist durch Textbausteine bereits standardisiert, jedoch wäre es für zukünftige Evaluationen sinnvoll, sowohl ein Tool für die Dokumentation von Anfallsmorphen als auch von EEG-Befunden zu etablieren, um so größere Objektivität erreichen zu können.

## **6.2.2 Cerebrales MRT**

Die cMRT bietet gerade bei der Suche nach der Ätiologie und beim Verdacht auf strukturell bedingte Epilepsien ein weiteres wichtiges diagnostisches Mittel und ist bei Therapieplanung und Entscheidung strukturell bedingter Epilepsien essentiell (Al-Shami et al. 2016, Ramli et al. 2015).

Ungefähr zwei Drittel der Patienten in unserer Studie, die einen cMRT-Befund aufwiesen, hatten auch Auffälligkeiten in der MRT, wovon ungefähr die Hälfte als hauptursächlich für die Epilepsie angesehen wurde. Ebenfalls konnte bei Patienten die fokal beginnende Anfälle erlitten signifikant häufiger ein auffälliger MRT-Befund festgestellt werden als bei allen anderen Anfallsmorphen. Die Korrelation von Veränderung der Anfallsmorphe im Verlauf und einem auffälligen MRT-Befund lässt sich möglicherweise wie in 4.2.1. beschrieben durch verbesserte Beobachtung und Dokumentation der Anfallsmorphe und herausfiltern von fokalen Anfällen erklären.

Bei einem Viertel der Patienten, die sowohl eine 1,5 T und ein 3 T cMRT erhielten, konnten relevante Unterschiede in den Befunden festgestellt werden. Ähnliche Vorteile einer höheren Feldstärke konnten bereits in anderen Studien belegt werden (Knake et al. 2005, Alvarez-Linera Prado 2007, Ladino et al. 2016, Von Oertzen et al. 2002, Briellmann et al. 2003). Gerade bei unklaren Fällen mit fokal beginnenden Anfällen und hohem Verdacht auf eine strukturelle Epilepsie wäre bei unauffälliger 1,5 T cMRT somit eine Wiederholung mit höherer Feldstärke zu empfehlen, da eine epilepsieursächliche Veränderung in der cMRT großen Einfluss auf weitere Therapieentscheidungen beinhalten kann. In den Leitlinien zur Bildgebung bei Kindern von

Gaillard et al. 2009 wird der Mangel an Studien die Klasse 1 Kriterien erfüllen bereits beschrieben, ebenfalls wird erwähnt, dass durch den schnellen technischen Fortschritt von 1,5 T zu 3 T zu teilweise mittlerweile 7 T keine ausreichende Studienlage gegeben ist und es wird auch keine Empfehlung bezüglich einer zu verwendenden Feldstärke ausgesprochen.

Um ein optimales Ergebnis zu erzielen, sollte die MRT-Untersuchung in einem dafür spezialisierten Zentrum mit einer speziellen Sequenz durchgeführt werden und sollte durch einen spezialisierten Neuroradiologen interpretiert werden (Gaillard et al. 2009); gerade im kritischen Alter von 6 Monaten bis 2 Lebensjahren sollte die neurologische Bildgebung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Gerade in dieser Lebensphase können sich durch die voranschreitende Entwicklung des Gehirns Auffälligkeiten verändern oder demaskieren (Gaillard et al. 2009). Wir stellten fest, dass Kinder, die ihren ersten Anfall vor dem zweiten Lebensjahr erleiden, signifikant häufiger eine auffällige MRT aufweisen. Ebenso gehören Kinder mit den ersten epileptischen Anfällen im Alter unter 2 Jahren zu der Gruppe mit der höchsten Wahrscheinlichkeit eine symptomatische strukturelle Veränderung aufzuweisen (Gaillard et al. 2009). Dies spricht für frühzeitig und wiederholte MRT-Untersuchungen besonders in dieser Patientengruppe.

Dies sollte jedoch nicht bedeuten, dass Kinder mit Verdacht auf Epilepsie stets eine cMRT erhalten sollten. Es sollte weiterhin kritisch hinterfragt werden, ob ein cMRT sinnvoll erscheint, da hierfür vor allem bei kleinen Kindern eine Sedierung notwendig wird, die ebenfalls risikobehaftet ist (Tews et al. 2015). Miteinbeziehen von EEG-Befunden und Abwägen von Risiko und Nutzen bleibt unerlässlich.

### **6.2.3 Soziale Aspekte**

Lebensqualität wird durch eine Vielzahl an Faktoren bestimmt: familiäre Beziehungen, soziale Interaktion und Arbeit, um nur einige davon zu nennen. Es konnte gezeigt werden, dass bei Erwachsenen Patienten mit Epilepsie diese Faktoren und somit die Lebensqualität in Gefahr sind (Sherman 2009). Auch eine bereits im Kindesalter bestehende Einschränkung der sozialen Kompetenz von an Epilepsie erkrankten Kindern im Vergleich zu nicht erkrankten Kindern wurde beschrieben (Russ, Larson, and Halfon 2012). Ebenso wurde beschrieben, dass früher Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer, ein komplizierter Verlauf und die Einnahme vieler

AED einen ungünstigen Effekt auf soziale Kompetenz, Verhalten und kognitive Entwicklung haben (Rantanen et al. 2009, Kwan and Brodie 2001, Berg et al. 2008, Witt, Elger, and Helmstaedter 2015, Elger, Helmstaedter, and Kurthen 2004). So sollte die Erhaltung der Lebensqualität und die Verbesserung krankheitsbedingter Einschränkungen eine zentrale Rolle in der Therapie und Betreuung von Erkrankten spielen. Patienten die in ihrer Kindheit an Epilepsie erkrankt waren zeigen auch im Erwachsenenalter, trotz normaler intellektueller Fähigkeiten häufiger soziale Schwierigkeiten, die sich durch Problemen am Arbeitsplatz, in zwischenmenschlichen Beziehungen und im familiären Umfeld äußern können und schlussendlich die Lebensqualität beeinträchtigen können (Steiger and Jokeit 2017).

Bei einem Drittel der Patienten unserer Studie wurden Verhaltensauffälligkeiten beschrieben. Kinder und Jugendliche mit Epilepsie, die einen auffälligen MRT-Befund aufwiesen, zeigten signifikant häufiger auffälliges Verhalten, hatten häufiger Entwicklungsstörungen und besuchten signifikant häufiger eine Förderschule oder Integrationskita. Eine Korrelation zwischen auffälligen MRT-Befunden und kognitiven Fähigkeiten konnte nicht gezeigt werden. Dies könnte bedeuten, dass gerade bei diesen Patienten ein besonderes Augenmerk auf die weitere Entwicklung, das Verhalten und somit frühzeitige Unterstützung und Intervention gelegt werden sollte.

Auch sollte frühzeitig breitere Therapieoptionen wie epilepsiechirurgische Eingriffe, Vagus-Nerv-Stimulation oder ketogene Diät einbezogen werden, da die Therapie beziehungsweise die medikamentöse Therapie den beeinflussbarsten Faktor darstellt (Valova et al. 2020). Gerade Patienten mit auffälligem MRT-Befund, die ein höheres Risiko für soziale Einschränkungen aufzuweisen scheinen, könnten besonders profitieren.

#### **6.2.4 Therapie**

Um Langzeitfolgen zu vermeiden und den Patienten ein hohes Maß an Lebensqualität zu ermöglichen ist eine effektive und erfolgreiche Therapie essentiell.

Unsere Ergebnisse zeigen die Wichtigkeit einer frühen und gründlichen Diagnostik hierfür, im Speziellen wiederholte EEG-Untersuchungen und cMRT-Untersuchungen mit hoher Feldstärke. Das Auftreten von neuen Befunden oder Befundänderungen

durch das Wiederholen einer cMRT mit höherer Feldstärke können einen entscheidenden Einfluss auf therapeutische Entscheidungen und weiteres Vorgehen haben und dadurch den Verlauf der Erkrankung entscheidend beeinflussen.

Wir konnten zeigen, dass besonders bei Patienten mit frühem Anfallsbeginn eine frühe cMRT-Diagnostik essentiell ist, da diese Kinder ein stark erhöhtes Risiko für eine therapierefraktäre Epilepsie und einen schweren Krankheitsverlauf haben und zudem am meisten von einer chirurgischen Intervention profitieren könnten, da ihre Epilepsie am häufigsten strukturelle Ursachen aufweist.

Der Vorteil epilepsiechirurgischer Eingriffe gegenüber lang andauernder medikamentöser Behandlung mit mehreren AEDs wurde bereits mehrfach gezeigt (Engel et al. 2012, Lau et al. 2014). Neurologische Bildgebung ist zwingend erforderlich und entscheidend in der Diagnostik von Patienten, die als medikamentös therapierefraktär gelten (Ramli et al. 2015).

Circa 40% der Patienten in dieser Studie konnten als therapierefraktär bezeichnet werden, was leicht erhöht ist im Vergleich zu den Daten der ILAE mit circa 30% (Kwan et al. 2010). Über ein Drittel der Patienten in dieser Studie erhielten drei oder mehr Medikamente, dies ist ungefähr doppelt so hoch wie in einer deutschlandweiten Studie (Hamer et al. 2012). Dies könnte, dadurch bedingt sein, dass leichte und unkomplizierte Erkrankungsverläufe, die im ambulanten niedergelassenen Versorgungssektor behandelt werden, nicht in dieser Studie erfasst wurden. In der Studie von Hamer et. al. 2012, die sich jedoch mit allen Altersgruppen befasste, wurde gezeigt, dass über die Hälfte der Patienten über einen Allgemeinmediziner oder einen ambulanten Neurologen versorgt waren; wie hoch der Anteil von Kindern und Jugendlichen in der Verteilung war, ist nicht beschrieben.

Es wurde ebenfalls bereits berichtet, dass eine größere Anzahl an zuvor verabreichten AEDs und eine lang andauernde Epilepsie das Risiko eines nicht erfolgreichen chirurgischen Ergebnisses erhöhen (Arya et al. 2016). Dies impliziert weiter, dass ein größeres Augenmerk auf eine frühe chirurgische Evaluation gelegt werden sollte.

Wenn das cMRT eine strukturelle Veränderung zeigt, ist das chirurgische Ergebnis besser. Auch bei ursprünglich als generalisiert beschriebenen Anfällen konnten chirurgische Erfolge erzielt werden, da es sich um fokale Anfälle mit sehr schneller sekundärer Generalisierung handelte (Alvarez-Linera Prado 2007).

Die Verzögerung für Patienten bis zu einem chirurgischen Eingriff ist weiterhin unzufriedenstellend lang und liegt für alle Altersgruppen im Durchschnitt bei 16 Jahren, für Kinder bei 5,3 Jahren von Anfallsbeginn bis zum Eingriff (Blumcke et al. 2017). Diese Verzögerung kann mit schweren und irreversiblen Schäden für das sich entwickelnde Gehirn assoziiert werden und sollte frühzeitig gegenüber den Risiken und potentiellen Erfolgsaussichten einer Operation oder einer alternativen invasiven Therapie abgewogen werden (Benbadis et al. 2018). Hierfür wäre beispielsweise ein standardisiertes Schema von frühzeitiger Überweisung von Patienten an spezialisierte Zentren und dort ein schematisierter diagnostischer Ablauf, der frühzeitig auch andere Therapieoptionen neben medikamentöser Therapie in Betracht zieht, sinnvoll.

Je früher eine gute Diagnostik durchgeführt und abgeschlossen werden kann, desto besser ist es möglich alle therapeutischen Optionen abzuwägen und einen möglichst positiven Krankheitsverlauf zu erzielen.

## **7 Zusammenfassung**

Trotz anhaltender Bemühungen und daraus resultierenden Verbesserungen in der Epilepsiediagnostik und Therapie bleibt diese Erkrankung vor allem unter Kindern und Jugendlichen problematisch. Wiederholt wurden Klassifikationen und Einteilungen überarbeitet, um das Erkennen und Behandeln der unterschiedlichen Formen der Epilepsie zu verbessern. Dabei mangelt es jedoch gerade im Kindes- und Jugendalter an durch Studien untermauerten Empfehlungen und Leitlinien und vieles wird einfach aus der Erwachsenenneurologie übernommen und übertragen.

In dieser retrospektiven Arbeit wurde versucht ein besseres Bild der Versorgung von an Epilepsie erkrankten Kindern und Jugendlichen zu zeichnen und mit einem besonderen Fokus auf EEG und cMRT die vorhandene Diagnostik, sowie die Therapie abzubilden, um potentielle Verbesserungen und Defizite in der Versorgung aufzudecken. Es konnten Daten zu 393 Patienten am SPZ und der Pädiatrischen Klinik für Neurologie untersucht und ausgewertet werden.

Hierbei konnte ein breites Spektrum an Epilepsieformen und -ursachen abgedeckt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Beschreibung der Anfallsmorphe über die Zeit weniger konstant ist als EEG-Befunde. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass sich der EEG-Befund häufig nach dem ersten EEG verändert, wenn dieser

keine Auffälligkeiten zeigt. Im Gegensatz dazu ist bei epilepsiespezifischen Auffälligkeiten im ersten EEG-Befund der Befund sehr konstant und hat somit einen hohen diagnostischen Wert. Eine signifikante Korrelation zwischen fokalen EEG-Auffälligkeiten und auffälligen cMRT-Befunden konnte ebenfalls gefunden werden, genauso wie eine signifikant häufigere Korrelation von medikamentöser Therapierefraktärität und auffälligen cMRT-Befunden. Dies zeigte sich nochmals deutlicher bei Kindern mit Epilepsiebeginn vor der Vollendung des zweiten Lebensjahres. Eine Alternativtherapie zur medikamentösen Therapie erhielten nur 1% der Patienten. Dies ist vergleichbar mit bisherigen Daten und zeigt, dass vermehrt ein Augenmerk auf die Identifikation von potentiellen Kandidaten für eine Alternativtherapie gelegt werden muss. In der Diagnostik sind hierbei wiederholte EEG-Durchführungen sinnvoll. Gleiches gilt bei auffälligem EEG-Befund für die Durchführung einer cMRT, vorzugsweise mit 3 T. Wir konnten zeigen, dass 3 T bei einem Viertel der Patienten zusätzliche epilepsiesächliche Informationen bereitstellen konnte. Da vor allem Patienten mit struktureller Ursache häufiger medikamentös therapierefraktär sind, diese ebenfalls häufiger Förderbedarf in Kita und Schule aufweisen, sowie häufiger verhaltensauffällig sind und häufiger unter Entwicklungsstörungen leiden, ist es genau diese Gruppe die von einer frühzeitigen Evaluation und der Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffes profitieren könnte.

## 8 Literaturverzeichnis

1981. "Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy." *Epilepsia* 22 (4):489-501.
1989. "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy." *Epilepsia* 30 (4):389-99. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
- Al-Shami, R., A. M. Khair, M. Elseid, K. Ibrahim, A. Al-Ahmad, A. Elsetouhy, H. Kamel, K. Al Yafei, and K. Mohamed. 2016. "Neuro-imaging evaluation after the first afebrile seizure in children: A retrospective observational study." *Seizure* 43:26-31. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.008.
- Alvarez-Linera Prado, J. 2007. "3-Tesla MRI and temporal lobe epilepsy." *Semin Ultrasound CT MR* 28 (6):451-61.
- Arya, R., J. L. Leach, P. S. Horn, H. M. Greiner, M. Gelfand, A. W. Byars, T. M. Arthur, J. R. Tenney, S. V. Jain, L. Rozhkov, H. Fujiwara, D. F. Rose, F. T. Mangano, and K. D. Holland. 2016. "Clinical factors predict surgical outcomes in pediatric MRI-negative drug-resistant epilepsy." *Seizure* 41:56-61. doi: 10.1016/j.seizure.2016.07.004.
- Benbadis, S. R., E. Geller, P. Ryvlin, S. Schachter, J. Wheless, W. Doyle, and F. L. Vale. 2018. "Putting it all together: Options for intractable epilepsy: An updated algorithm on the use of epilepsy surgery and neurostimulation." *Epilepsy Behav.* doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.030.
- Beniczky, S., H. Aurlien, J. C. Brøgger, A. Fuglsang-Frederiksen, A. Martins-da-Silva, E. Trinka, G. Visser, G. Rubboli, H. Hjalgrim, H. Stefan, I. Rosén, J. Zarubova, J. Dobsberger, J. Alving, K. V. Andersen, M. Fabricius, M. D. Atkins, M. Neufeld, P. Plouin, P. Marusic, R. Pressler, R. Mameniskiene, R. Hopfengärtner, W. van Emde Boas, and P. Wolf. 2013. "Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE." *Epilepsia* 54 (6):1112-24. doi: 10.1111/epi.12135.
- Beniczky, S., H. Aurlien, J. C. Brøgger, L. J. Hirsch, D. L. Schomer, E. Trinka, R. M. Pressler, R. Wennberg, G. H. Visser, M. Eisermann, B. Diehl, R. P. Lesser, P. W. Kaplan, S. Nguyen The Tich, J. W. Lee, A. Martins-da-Silva, H. Stefan, M. Neufeld, G. Rubboli, M. Fabricius, E. Gardella, D. Terney, P. Meritam, T. Eichele, E. Asano, F. Cox, W. van Emde Boas, R. Mameniskiene, P. Marusic, J. Zárubová, F. C. Schmitt, I. Rosén, A. Fuglsang-Frederiksen, A. Ikeda, D. B. MacDonald, K. Terada, Y. Ugawa, D. Zhou, and S. T. Herman. 2017. "Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE - Second version." *Clin Neurophysiol* 128 (11):2334-2346. doi: 10.1016/j.clinph.2017.07.418.
- Berg, A. T., J. T. Langfitt, F. M. Testa, S. R. Levy, F. DiMario, M. Westerveld, and J. Kulas. 2008. "Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study." *Epilepsia* 49 (4):608-14. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01461.x.
- Berkovic, S. F. 2015. "Genetics of Epilepsy in Clinical Practice." *Epilepsy Curr* 15 (4):192-6. doi: 10.5698/1535-7511-15.4.192.
- Binnie, C. D., and P. F. Prior. 1994. "Electroencephalography." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 (11):1308-19.
- Blumcke, I., R. Spreafico, G. Haaker, R. Coras, K. Kobow, C. G. Bien, M. Pfäfflin, C. Elger, G. Widman, J. Schramm, A. Becker, K. P. Braun, F. Leijten, J. C.

- Baayen, E. Aronica, F. Chassoux, H. Hamer, H. Stefan, K. Rössler, M. Thom, M. C. Walker, S. M. Sisodiya, J. S. Duncan, A. W. McEvoy, T. Pieper, H. Holthausen, M. Kudernatsch, H. J. Meencke, P. Kahane, A. Schulze-Bonhage, J. Zentner, D. H. Heiland, H. Urbach, B. J. Steinhoff, T. Bast, L. Tassi, G. Lo Russo, C. Özkara, B. Oz, P. Krsek, S. Vogelgesang, U. Runge, H. Lerche, Y. Weber, M. Honavar, J. Pimentel, A. Arzimanoglou, A. Ulate-Campos, S. Noachtar, E. Hartl, O. Schijns, R. Guerrini, C. Barba, T. S. Jacques, J. H. Cross, M. Feucht, A. Mühlebner, T. Grunwald, E. Trinkka, P. A. Winkler, A. Gil-Nagel, R. Toledano Delgado, T. Mayer, M. Lutz, B. Zountsas, K. Garganis, F. Rosenow, A. Hermsen, T. J. von Oertzen, T. L. Diepgen, G. Avanzini, and EEBB Consortium. 2017. "Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery." *N Engl J Med* 377 (17):1648-1656. doi: 10.1056/NEJMoa1703784.
- Briellmann, R. S., G. S. Pell, R. M. Wellard, L. A. Mitchell, D. F. Abbott, and G. D. Jackson. 2003. "MR imaging of epilepsy: state of the art at 1.5 T and potential of 3 T." *Epileptic Disord* 5 (1):3-20.
- Camfield, C. S., P. R. Camfield, K. Gordon, E. Wirrell, and J. M. Dooley. 1996. "Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985." *Epilepsia* 37 (1):19-23. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00506.x.
- Camfield, P., and C. Camfield. 2015. "Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children." *Epileptic Disord* 17 (2):117-23. doi: 10.1684/epd.2015.0736.
- Chen, Z., M. J. Brodie, D. Liew, and P. Kwan. 2018. "Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study." *JAMA Neurol* 75 (3):279-286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
- Deacon, C., S. Wiebe, W. T. Blume, R. S. McLachlan, G. B. Young, and S. Matijevic. 2003. "Seizure identification by clinical description in temporal lobe epilepsy: how accurate are we?" *Neurology* 61 (12):1686-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000090566.40544.04.
- DIMDI. .
- Durá-Travé, T., M. E. Yoldi-Petri, and F. Gallinas-Victoriano. 2008. "Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005." *J Child Neurol* 23 (8):878-82. doi: 10.1177/0883073808314898.
- Elger, C. E., C. Helmstaedter, and M. Kurthen. 2004. "Chronic epilepsy and cognition." *Lancet Neurol* 3 (11):663-72. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00906-8.
- Elwan, S., A. Alexopoulos, D. C. Silveira, and P. Kotagal. 2018. "Lateralizing and localizing value of seizure semiology: Comparison with scalp EEG, MRI and PET in patients successfully treated with resective epilepsy surgery." *Seizure* 61:203-208. doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.026.
- Engel, J., M. P. McDermott, S. Wiebe, J. T. Langfitt, J. M. Stern, S. Dewar, M. R. Sperling, I. Gardiner, G. Erba, I. Fried, M. Jacobs, H. V. Vinters, S. Mintzer, K. Kiebertz, and Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. 2012. "Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial." *JAMA* 307 (9):922-30. doi: 10.1001/jama.2012.220.
- Falco-Walter, J. J., I. E. Scheffer, and R. S. Fisher. 2018. "The new definition and classification of seizures and epilepsy." *Epilepsy Res* 139:73-79. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.11.015.

- Fisher, R. S. 2017. "The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017." *Curr Neurol Neurosci Rep* 17 (6):48. doi: 10.1007/s11910-017-0758-6.
- Fisher, R. S., C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. H. Cross, C. E. Elger, J. Engel, L. Forsgren, J. A. French, M. Glynn, D. C. Hesdorffer, B. I. Lee, G. W. Mathern, S. L. Moshé, E. Perucca, I. E. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe, and S. Wiebe. 2014. "ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy." *Epilepsia* 55 (4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
- Fisher, R. S., W. van Emde Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee, and J. Engel. 2005. "Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)." *Epilepsia* 46 (4):470-2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
- Forsgren, L., E. Beghi, A. Oun, and M. Sillanpää. 2005. "The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review." *Eur J Neurol* 12 (4):245-53. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x.
- Freitag, C. M., T. W. May, M. Pfäfflin, S. König, and D. Rating. 2001. "Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany." *Epilepsia* 42 (8):979-85.
- Gaillard, W. D., C. Chiron, J. H. Cross, A. S. Harvey, R. Kuzniecky, L. Hertz-Pannier, L. G. Vezina, and Committee for Neuroimaging ILAE, S.bcommittee for Pediatric. 2009. "Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy." *Epilepsia* 50 (9):2147-53. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x.
- Gaillard, W. D., J. H. Cross, J. S. Duncan, H. Stefan, W. H. Theodore, and C.mmission for Diagnostics Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for International League Against Epilepsy. 2011. "Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters." *Epilepsia* 52 (9):1750-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03155.x.
- GASTAUT, H. 1964. "CERTAIN BASIC CONCEPTS CONCERNING THE TREATMENT OF THE EPILEPSIES." *Br J Clin Pract* 18:463-8.
- Hamer, H. M., R. Dodel, A. Strzelczyk, M. Balzer-Geldsetzer, J. P. Reese, O. Schöffski, W. Graf, S. Schwab, S. Knake, W. H. Oertel, F. Rosenow, and K. Kostev. 2012. "Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults." *J Neurol* 259 (11):2376-84. doi: 10.1007/s00415-012-6509-3.
- Hoffmann, G.F. Lentze, M.J., J. Spranger, F. Zepp, B.A. Neubauer, and T. Bast. 2014. *Pädiatrie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Jayakar, P., W. D. Gaillard, M. Tripathi, M. H. Libenson, G. W. Mathern, J. H. Cross, and C.mmission for Paediatrics Task Force for Paediatric Epilepsy Surgery, and the Diagnostic Commission of the International League Against Epilepsy. 2014. "Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children." *Epilepsia* 55 (4):507-18. doi: 10.1111/epi.12544.
- Knake, S., C. Triantafyllou, L. L. Wald, G. Wiggins, G. P. Kirk, P. G. Larsson, S. M. Stuffelbeam, M. T. Foley, H. Shiraishi, A. M. Dale, E. Halgren, and P. E. Grant. 2005. "3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study." *Neurology* 65 (7):1026-31. doi: 10.1212/01.wnl.0000179355.04481.3c.
- Koutroumanidis, M., A. Arzimanoglou, R. Caraballo, S. Goyal, A. Kaminska, P. Laoprasert, H. Oguni, G. Rubboli, W. Tatum, P. Thomas, E. Trinka, L. Vignatelli, and S. L. Moshé. 2017. "The role of EEG in the diagnosis and

- classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2)." *Epileptic Disord* 19 (4):385-437. doi: 10.1684/epd.2017.0952.
- Kwan, P., A. Arzimanoglou, A. T. Berg, M. J. Brodie, W. Allen Hauser, G. Mathern, S. L. Moshé, E. Perucca, S. Wiebe, and J. French. 2010. "Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies." *Epilepsia* 51 (6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- Kwan, P., and M. J. Brodie. 2001. "Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs." *Lancet* 357 (9251):216-22. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03600-X.
- Ladino, L. D., P. Balaguera, S. Rascovsky, J. Delgado, J. Llano, L. Hernández-Ronquillo, B. Gómez-Arias, and J. F. Téllez-Zenteno. 2016. "Clinical Benefit of 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging Rescanning in Patients With Focal Epilepsy and Negative 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging." *Rev Invest Clin* 68 (3):112-8.
- Lau, T., T. Miller, T. Klein, S. R. Benbadis, and F. L. Vale. 2014. "Temporal lobe surgery in medically refractory epilepsy: a comparison between populations based on MRI findings." *Seizure* 23 (1):20-4. doi: 10.1016/j.seizure.2013.09.004.
- Lavados, J., L. Germain, A. Morales, M. Campero, and P. Lavados. 1992. "A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984-1988." *Acta Neurol Scand* 85 (4):249-56. doi: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb04040.x.
- Muayqil, T. A., M. H. Alanazy, H. M. Almalak, H. K. Alsalman, F. W. Abdulfattah, A. I. Aldraihem, F. Al-Hussain, and B. N. Aljafen. 2018. "Accuracy of seizure semiology obtained from first-time seizure witnesses." *BMC Neurol* 18 (1):135. doi: 10.1186/s12883-018-1137-x.
- Nunes, V. D., L. Sawyer, J. Neilson, G. Sarri, and J. H. Cross. 2012. "Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance." *BMJ* 344:e281. doi: 10.1136/bmj.e281.
- Ramli, N., K. Rahmat, K. S. Lim, and C. T. Tan. 2015. "Neuroimaging in refractory epilepsy. Current practice and evolving trends." *Eur J Radiol* 84 (9):1791-800. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.03.024.
- Rantanen, K., S. Timonen, K. Hagström, P. Hämäläinen, K. Eriksson, and P. Nieminen. 2009. "Social competence of preschool children with epilepsy." *Epilepsy Behav* 14 (2):338-43. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.022.
- Reynolds, E. H. 2002. "Introduction: epilepsy in the world." *Epilepsia* 43 Suppl 6:1-3.
- Russ, S. A., K. Larson, and N. Halfon. 2012. "A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder." *Pediatrics* 129 (2):256-64. doi: 10.1542/peds.2010-1371.
- Salinsky, M., R. Kanter, and R. M. Dasheiff. 1987. "Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve." *Epilepsia* 28 (4):331-4.
- Scheffer, I. E., S. Berkovic, G. Capovilla, M. B. Connolly, J. French, L. Guilhoto, E. Hirsch, S. Jain, G. W. Mathern, S. L. Moshé, D. R. Nordli, E. Perucca, T. Tomson, S. Wiebe, Y. H. Zhang, and S. M. Zuberi. 2017. "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." *Epilepsia* 58 (4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
- Schwartz, T. H. 2006. "MR imaging and epilepsy--3T or not 3T? That is the question." *Epilepsy Curr* 6 (3):70-2. doi: 10.1111/j.1535-7511.2006.00101.x.

- Sherman, E. M. 2009. "Maximizing quality of life in people living with epilepsy." *Can J Neurol Sci* 36 Suppl 2:S17-24.
- Stafstrom, C. E., and L. Carmant. 2015. "Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists." *Cold Spring Harb Perspect Med* 5 (6). doi: 10.1101/cshperspect.a022426.
- Steiger, B. K., and H. Jokeit. 2017. "Why epilepsy challenges social life." *Seizure* 44:194-198. doi: 10.1016/j.seizure.2016.09.008.
- Tatum, W. O., G. Rubboli, P. W. Kaplan, S. M. Mirsatari, K. Radhakrishnan, D. Gloss, L. O. Caboclo, F. W. Drislane, M. Koutroumanidis, D. L. Schomer, D. Kasteleijn-Nolst Trenite, M. Cook, and S. Beniczky. 2018. "Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults." *Clin Neurophysiol* 129 (5):1056-1082. doi: 10.1016/j.clinph.2018.01.019.
- Tebo, C. C., A. I. Evins, P. J. Christos, J. Kwon, and T. H. Schwartz. 2014. "Evolution of cranial epilepsy surgery complication rates: a 32-year systematic review and meta-analysis." *J Neurosurg* 120 (6):1415-27. doi: 10.3171/2014.1.JNS131694.
- Tews, W., S. Weise, S. Syrbe, W. Hirsch, A. Viehweger, A. Merckenschlager, A. Bertsche, W. Kiess, and M. K. Bernhard. 2015. "Is there a predictive value of EEG and MRI after a first afebrile seizure in children?" *Klin Padiatr* 227 (2):84-8. doi: 10.1055/s-0034-1394421.
- Valova, V., A. Kochan, B. Werry, R. John, C. Prager, J. Schneider, and A. M. Kaindl. 2020. "Early Onset, Long Illness Duration, Epilepsy Type, and Polypharmacy Have an Adverse Effect on Psychosocial Outcome in Children with Epilepsy." *Neuropediatrics* 51 (2):164-169. doi: 10.1055/s-0039-3399529.
- Von Oertzen, J., H. Urbach, S. Jungbluth, M. Kurthen, M. Reuber, G. Fernández, and C. E. Elger. 2002. "Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 (6):643-7.
- WHO. 2012. "World Health Organization. Role of neuroimaging in management of convulsive epilepsy; 2012 [cited 20 September 2018]. Available from: ."  
WHO, accessed 20.09. .
- Wiebe, S., W. T. Blume, J. P. Girvin, M. Eliasziw, and Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. 2001. "A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy." *N Engl J Med* 345 (5):311-8. doi: 10.1056/NEJM200108023450501.
- Wilmshurst, J. M., W. D. Gaillard, K. P. Vinayan, T. N. Tsuchida, P. Plouin, P. Van Bogaert, J. Carrizosa, M. Elia, D. Craiu, N. J. Jovic, D. Nordli, D. Hirtz, V. Wong, T. Glauser, E. M. Mizrahi, and J. H. Cross. 2015. "Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics." *Epilepsia* 56 (8):1185-97. doi: 10.1111/epi.13057.
- Wirrell, E. C., B. R. Grossardt, L. C. Wong-Kisiel, and K. C. Nickels. 2011. "Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study." *Epilepsy Res* 95 (1-2):110-8. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.03.009.
- Witt, J. A., C. E. Elger, and C. Helmstaedter. 2015. "Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters." *Eur Neuropsychopharmacol* 25 (11):1954-9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.027.

## **9 Anhang**

Erfassungsbogen

# EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

## INITIALBOGEN

### STAMMDATEN

**Name:** \_\_\_\_\_ **ID:** \_\_\_\_\_  
 Geschlecht:  m  w  
 Geburtsdatum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Familiäre Herkunft:  kaukasisch  asiatisch  afrikanisch  lateinamerikanisch  arabisch  andere  unbekannt  
 Ggf. ethnische Gruppe: \_\_\_\_\_

### FAMILIENANAMNESE (bitte Stammbaum auf Rückseite zeichnen)

Konsanguinität:  ja  nein  unklar  
 Familienangehörige betroffen:  ja  nein  unklar  
 Fieberkrämpfe in der Familie:  ja  nein  unklar  
 wer: \_\_\_\_\_

### GEBURTSANAMNESE

Spontangeburt  primäre Sectio  sekundäre Sectio  
 Reifgeborenes  Frühgeborenes, SSW-Woche: \_\_\_\_\_, vermutete Ursache: \_\_\_\_\_  
 KL: \_\_\_\_\_ cm (P\_\_\_\_\_) KG: \_\_\_\_\_ g (P\_\_\_\_\_) KU: \_\_\_\_\_ cm (P\_\_\_\_\_)  
 Postnatale Adaptationsstörung:  ja  nein  
 Komplikationen bitte beschreiben: \_\_\_\_\_

### ENTWICKLUNGSMEILENSTEINE

Drehen: \_\_\_\_\_ Monate  kann noch nicht  zeitgerecht  verzögert  
 Freies Sitzen: \_\_\_\_\_ Monate  kann noch nicht  zeitgerecht  verzögert  
 Freies Gehen: \_\_\_\_\_ Monate  kann noch nicht  zeitgerecht  verzögert (Norm: bis 18. LM.)  
 Erste Worte: \_\_\_\_\_ Monate  kann noch nicht  zeitgerecht  verzögert  
 Sauber tags+nachts: \_\_\_\_\_ Monate  kann noch nicht  zeitgerecht  verzögert

### HÄNDIGKEIT

rechts  links  noch unentschieden  unklar

### URSACHE EPILEPSIE

genetisch  strukturell  metabolisch  immunologisch  infektiös  idiopathisch  unklar

### GENETIK

Chromosomenanalyse erfolgt:  ja  nein  
 Array-CGH:  ja  nein  
 Befund: \_\_\_\_\_

### KLASSIFIKATION NACH EPILEPSIE-SYNDROMEN

#### Genetisch:

- Angelmann/Prader-Willi Syndrom
- Down Syndrom
- Klinefelters Syndrom (XXY)
- Miller-Diecker Syndrom
- Pallister Killan Syndrom
- Wolf Hirschhorn Syndrom (del 4p)
- Ring 40 Syndrom
- Ring 20 Syndrom
- unklar
- Andere: \_\_\_\_\_

#### Strukturell:

- Malform. der kortikalen Entwicklung
- Sturge-Weber-Syndrom
- andere vaskuläre Malformationen
- Hippokampussklerose
- hypoxisch-ischämisch
- Schädel-Hirn-Trauma
- Tumor
- porenzephalische Zyste
- Andere: \_\_\_\_\_

#### Metabolisch:

- Mitochondriopathien
- GLUT1 Mangel
- Kreatin Mangel
- Andere: \_\_\_\_\_

#### Immunologisch:

- Rasmussen Syndrom
- Antikörper vermittelte Epilepsie

#### Infektiös:

- Meningoenzephalitis
- CMV
- Malaria
- zerebrale Toxoplasmose
- HIV
- Neurocysticercose

#### Unbekannt:

- FIRES (Fieberinduzierte Epilepsie)

# EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

## DIAGNOSENÜBERSICHTSBOGEN

### DIAGNOSEN/KOMORBIDITÄTEN

- |   |   |   |                                     |
|---|---|---|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Anfallsähnliche Ereignisse in der Anamnese | (vor dem ersten epileptischen Anfall)     | <input type="checkbox"/> kompliziert    | <input type="checkbox"/>            |
| <input type="checkbox"/> Fieberkrämpfe in der Anamnese              | Wenn ja: _____ Lebensjahr,                |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Hirntumor                                  | unkompliziert                             |   |                                     |
|   | Wenn Hirntumor, welcher: _____            |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Hirnzyste                                  | <input type="checkbox"/> Arachnoidalzyste | <input type="checkbox"/> Porencephalie  | <input type="checkbox"/> andere     |
| <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"/> möglich          | <input type="checkbox"/> wahrscheinlich | <input type="checkbox"/> sicher     |
| <input type="checkbox"/> Syndromale Erkrankung                      |   |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Asphyxie                                   |   |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Frühgeburtlichkeit                         |   |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Zerebralparese                             |   |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Bewegungsstörung                           | Wenn ja, welche: _____                    |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> autoimmun. ZNS-Erkrankung                  |   |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Neurokutanes Syndrom                       | Wenn ja, welcher: _____                   |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Adipositas                                 |   |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Diabetes melitus Typ 1                     |   |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Entwicklungsstörung                        | <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):**       unauffällig       auffällig

Was ist auffällig?

Gangbild:	<input type="checkbox"/> ataktisch <input type="checkbox"/> Zehengang auffällig <input type="checkbox"/> Hackengang auffällig <input type="checkbox"/> sonstige
	<input type="checkbox"/> kein freier Gang
<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"/> Muskeltrophik	

# 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  Menses

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 antiepileptische 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  
Hypsarhythmie:  ja  nein  
Hemihypsarhythmie:  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  atonisch  
 klonisch  tonisch  klonisch-tonisch  autonome Anfälle  
 Myoklonie  Automatismen  Absenzen

Bei fokalen Anfällen betroffen:  obere Extremität rechts  obere Extremität links  
 untere Extremität rechts  unter 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? \_\_\_\_\_)

### 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

## ANTIEPILEPTIKA, THERAPIEVERLAUF

### 1. Antiepileptikum

Medikament:  Levetiracetam  Valproat  Clobazepam  Carbamazepin  
 Gabapentin  Vigabatrin  Oxcarbazepin  Phenobarbital  
 Ethosuximid  Phenytoin  Sultiam  Topiramal  
 Brivaracetam  Lacosamid  Lamotrigin  Prednison  
 Perampanel  Eslicarbacinacetat  andere: \_\_\_\_\_

als Monotherapie  erst Monotherapie, im Verlauf Kombi  gleich als Kombi mit anderen

Anfallsfreiheit erreicht:  ja  nein  
Anfallsfrequenz reduziert:  ja  nein wieviel: \_\_\_\_\_  
EEG unter Therapie:  keine Änderung zu Vorbefund  Besserung zu Vorbefund  Verschlechterung

Wann abgesetzt: \_\_\_\_\_  
Warum:  geplantes Absetzen  
 keine Besserung der Anfallsituation  
 Nebenwirkungen, welche: \_\_\_\_\_

### 2. Antiepileptikum

Medikament:  Levetiracetam  Valproat  Clobazepam  Carbamazepin  
 Gabapentin  Vigabatrin  Oxcarbazepin  Phenobarbital  
 Ethosuximid  Phenytoin  Sultiam  Topiramal  
 Brivaracetam  Lacosamid  Lamotrigin  Prednison  
 Perampanel  Eslicarbacinacetat  andere: \_\_\_\_\_

als Monotherapie  erst Monotherapie, im Verlauf Kombi  gleich als Kombi mit anderen

Anfallsfreiheit erreicht:  ja  nein  
Anfallsfrequenz reduziert:  ja  nein wieviel: \_\_\_\_\_  
EEG unter Therapie:  keine Änderung zu Vorbefund  Besserung zu Vorbefund  Verschlechterung

Wann abgesetzt: \_\_\_\_\_  
Warum:  geplantes Absetzen  
 keine Besserung der Anfallsituation  
 Nebenwirkungen, welche: \_\_\_\_\_

### 3. Antiepileptikum

Medikament:  Levetiracetam  Valproat  Clobazepam  Carbamazepin  
 Gabapentin  Vigabatrin  Oxcarbazepin  Phenobarbital  
 Ethosuximid  Phenytoin  Sultiam  Topiramal  
 Brivaracetam  Lacosamid  Lamotrigin  Prednison  
 Perampanel  Eslicarbacinacetat  andere: \_\_\_\_\_

als Monotherapie  erst Monotherapie, im Verlauf Kombi  gleich als Kombi mit anderen

Anfallsfreiheit erreicht:  ja  nein  
Anfallsfrequenz reduziert:  ja  nein wieviel: \_\_\_\_\_  
EEG unter Therapie:  keine Änderung zu Vorbefund  Besserung zu Vorbefund  Verschlechterung

Wann abgesetzt: \_\_\_\_\_  
Warum:  geplantes Absetzen  
 keine Besserung der Anfallsituation  
 Nebenwirkungen, welche: \_\_\_\_\_

### Beendigung der antiepileptischen Therapie:

noch nie versucht → wenn ja:  Therapiedauer <= 2 Jahre  Therapiedauer > 2 Jahre  
 erfolgreich, unkompliziert  
 erfolgreich, kompliziert: \_\_\_\_\_  
 versucht, nicht erfolgreich

**STATUS EPILEPTICUS**

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

**1. Status epilepticus**

Dauer: \_\_\_\_\_ in Min

**Antiepileptische Therapie:**

noch nie antiepileptische Therapie  
 zu diesem Zeitpunkt keine antiepileptische Therapie mehr (weil z. B. Therapie geplant abgesetzt)  
 während Umstellung  
 während antiepileptischer 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

Weitere Kortikale Fehlbildungen  ja  nein  
 Lissenzephalie  Schizencephalie  Hemimegalezephalie

#### Gyrierungsstörung

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

**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          |                                    |                                   |
| Leukenzephalopathie               | <input type="checkbox"/> ja      | <input type="checkbox"/> nein          |                                    |                                   |
| Myelinisierungsstörung            | <input type="checkbox"/> ja      | <input type="checkbox"/> nein          |                                    |                                   |

Sonstiges:

---



---



---



---



---



---



---

# EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

## LEBENSKONTEXTFAKTOR

### LEBENSKONTEXTFAKTOREN

#### Ausbildung

I-Kita  ja  nein

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

Schulrückstellung  ja  nein

Beschulung:  Regelschule  Förderschule / Förderzentrum  
 Integrative Beschulung  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

		alleine	mit Hilfe	gar nicht
Teilhabe / Selbständigkeit:	<input type="checkbox"/> An- / Ausziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<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:	<input type="checkbox"/> ohne allgemeinen Schulabschluss	<input type="checkbox"/> Volks- oder Hauptschule	<input type="checkbox"/> keine Angabe
	<input type="checkbox"/> Realschule/mittlere Reife	<input type="checkbox"/> Fachabitur/Fachhochschulreife	
	<input type="checkbox"/> Abitur/allgemeine Hochschulreife	<input type="checkbox"/> Hochschulabschluss	
Vater:	<input type="checkbox"/> ohne allgemeinen Schulabschluss	<input type="checkbox"/> Volks- oder Hauptschule	<input type="checkbox"/> keine Angabe
	<input type="checkbox"/> Realschule/mittlere Reife	<input type="checkbox"/> Fachabitur/Fachhochschulreife	
	<input type="checkbox"/> Abitur/allgemeine Hochschulreife	<input type="checkbox"/> 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

### AKTUELLER STAND (Frühling 2018)

Epileptische Anfälle  besser  idem  schlechter

Verhaltensänderungen  besser  idem  schlechter

## 10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Bianca Stephanie Werry, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Trajektorien in Diagnostik und Therapie von Epilepsien im Kindes- und Jugendalter“, „Trajectories in pediatric epilepsy diagnostics and treatment“ 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, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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](http://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

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



## 11 Publikationsliste

- **Early Onset, Long Illness Duration, Epilepsy Type, and Polypharmacy Have an Adverse Effect on Psychosocial Outcome in Children with Epilepsy.** Valova V, Kochan A, Werry B, John R, Prager C, Schneider J, Kaindl AM. *Neuropediatrics*. 2020 Apr;51(2):164-169. doi: 10.1055/s-0039-3399529. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31752030.
- **Clinical, Radiological and Genetic Spectrum of a Large Pediatric Cohort with Epilepsy. FV 757.** Oral Presentation (Epilepsy II and Free Topics). Bianca Werry, Aleksandra Kochan, Valeria Valova, Christine Prager, Joanna Schneider, Angela M. Kaindl. *Neuropediatrics* 2018; 49(S 02): S1-S69. DOI: 10.1055/s-0038-1675907

## 12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei allen bedanken, die durch ihre vielfältige Unterstützung diese Arbeit möglich gemacht haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Angela Kaindl für die ausgezeichnete Betreuung während jeder Phase der entstehenden Dissertation. Sie war stets bereit, sich Zeit für meine Anliegen zu nehmen und stand mir äußerst kompetent mit Rat und Tat zur Seite. Sie war jederzeit ansprechbar, motivierend und hilfsbereit, Vielen Dank!

Ebenfalls möchte ich mich vielmals bei Frau Dr. Joanna Schneider bedanken, die durch ihre unermüdliche Unterstützung und ihre Warmherzigkeit maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Auch möchte ich mich bei meinen Mitpromovendinnen Aleksandra Kochan und Valeria Valova bedanken, die das Arbeiten kurzweiliger erscheinen ließen und eine große Motivation waren.

Meinen Dank möchte ich auch Dr. Urs A. Klein aussprechen, der durch seine professionellen Ratschläge stets eine große Unterstützung war.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern, Marlene Lee und Jakob Wais bedanken. Ohne ihre fortwährende Motivation, ihren Zuspruch und die moralische Unterstützung, von Beginn an bis zum letzten geschriebenen Wort, wäre diese Arbeit wohl nie fertig gestellt worden.

Für meine Mama.