

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

DISSERTATION

Neurokognition von Kindern mit Epilepsiemanifestation
in den ersten zwei Lebensjahren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Aleksandra Kochan

Datum der Promotion: 25.11.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Early Onset, Long Illness Duration, Epilepsy Type, and Polypharmacy Have an Adverse Effect on Psychosocial Outcome in Children with Epilepsy von Valova V, Kochan A, Werry B, John R, Prager C, Schneider J, Kaindl AM. in *Neuropediatrics* am 21. November 2019

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

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abstract	7
Deutsche Version	7
English Version.....	8
1. Einleitung	9
1.1. Epidemiologie	10
1.2. Epilepsieklassifikation und Ätiologie	11
1.3. Diagnostik.....	13
1.4. Therapie	14
1.4.1. Medikamentöse Dauertherapie.....	14
1.4.2. Epilepsiechirurgie	16
1.4.3. Diäten und weitere Therapiemöglichkeiten.....	16
1.5. Epilepsie und Ihre Komorbiditäten.....	17
1.6. Ziel dieser Studie.....	19
2. Material und Methoden	20
2.1. Datenerhebungsbogen	20
2.2. Erfassung des Patientenkollektivs	20
2.3. Statistische Analyseverfahren	22
3. Ergebnisse.....	23
3.1. Anamnestische Daten.....	23
3.2. Epileptische Anfälle	25
3.3. Epilepsie-Ätiologie und Alter bei Ausbruch der Epilepsie	26
3.4. Therapieschema.....	30
3.5. Anfallskontrolle und Therapieentzug	33

3.6. Psychosozialer Ausgang in Abhängigkeit von Ätiologie der Epilepsie und Therapie.....	37
4. Diskussion	43
4.1. Limitationen	57
4.2. Schlussfolgerung	58
5. Anhang	75
5.1. Datenerhebungsbogen	75
Eidesstattliche Versicherung	85
Lebenslauf	87
Publikationsliste	89
Danksagung	90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Charakterisierung der Studienpopulation. (n=132).....	25
Tabelle 2. MRT-Befunde bei Patienten mit struktureller Ursache der Epilepsie (n=61).....	28
Tabelle 3. Ergebnisse der genetischen Testung der Studienkohorte.....	29
Tabelle 4. Wirksamkeit der AED in Hinsicht auf Anfallsreduktion und Anfallsfreiheit 34	
Tabelle 5: P-Wert des Chi-Quadrat-Tests unter den Studienvariablen.	41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Epilepsieätiologie in der Studienpopulation.	26
Abbildung 2: Alter bei Epilepsiemanifestation.....	27
Abbildung 3: Einnahme der AED.	30
Abbildung 4: Medikamenteneinnahme bei Kindern mit Epilepsiemanifestation	32
Abbildung 5: Vergleich der Mittelwerte der kumulativen Medikamentenanzahl in Hinblick auf Alter bei Epilepsiemanifestation.	33
Abbildung 6: Therapieentzugs-Strategien.....	36
Abbildung 7: AED – Verabreichung-Schemata zum letzten Zeitpunkt der Studie...	37
Abbildung 8: Ergebnisse der kognitiven Testung in Abhängigkeit von Alter bei Epilepsiemanifestation.....	38
Abbildung 9: Ausmaß der Therapie und Kognition..	39
Abbildung 10: Beschulung und von Alter bei Epilepsiemanifestation.	40

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AED	antiepileptic drug (aus dem Englischen: Antiepileptikum)
bzw.	beziehungsweise
CVK	Campus Virchow Klinikum
d. h.	das heißt
EEG	Elektroenzephalogramm
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie (aus dem Englischen: International League against Epilepsy)
IQ	Intelligenzquotient
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
KITA	Kindertagesstätte
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung (aus dem Englischen: Standard deviation)
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
SON-R	Snijder-Oomen nonverbal intelligence tests
Tab.	Tabelle
WPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence
ZNS	zentrales Nervensystem
z. B.	zum Beispiel

Abstract

Deutsche Version

Hintergrund: Die Inzidenz von Epilepsie in den ersten beiden Lebensjahren ist von allen Altersgruppen am höchsten, daher besteht zur Verbesserung der Behandlung ein Bedarf an besseren Kenntnissen über die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie sowie über die kognitiven, verhaltensbezogenen und sozialen Auswirkungen.

Ziel: Ziel war die Untersuchung der Auswirkungen von Epilepsie mit Anfallsbeginn in den ersten zwei Lebensjahren auf verschiedene Aspekte der neurokognitiven und verhaltenspsychologischen Entwicklung. Darüber hinaus soll die Wirksamkeit verschiedener Therapieschemata in dieser pädiatrischen Subpopulation sowie deren Einfluss auf die neurokognitiven Leistungen untersucht werden.

Methoden: Eine retrospektive Studie an 132 Patienten mit Epilepsiebeginn in den ersten beiden Lebensjahren, die 2017 in SPZ Neuropädiatrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Die Patientendaten zur Epilepsie wurden mit Hilfe eines standardisierten Datenformulars aus Krankenakten extrahiert.

Ergebnisse: Strukturelle Epilepsie war die häufigste Ätiologie und wurde bei 46% (n=61) der Patienten identifiziert, gefolgt von Epilepsie unbekannter Ätiologie bei 28% (n=37) und genetischer Ätiologie bei 26% (n=34) aller Patienten. Zu den Hauptergebnissen der Studie gehört, dass sich eine strukturelle Ursache der Epilepsie, ein früher Epilepsiebeginn und die Behandlung mit mehreren Antiepileptika negativ auf die kognitiven Ergebnisse der untersuchten Kinder auswirkt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit für das Erreichen der Anfallsfreiheit mit dem ersten Antiepileptikum 26% und mit dem zweiten Antiepileptikum 22% betrug. Eine therapierefraktäre Epilepsie trat bei 52% der Kinder auf.

Schlussfolgerungen: Diese Studie unterstreicht die Bedeutung der frühen Diagnosestellung mit der konsekutiven Einleitung einer optimalen Therapie für die positive neurokognitive und neuropsychologische Entwicklung erkrankter Kinder.

English Version

Background: The incidence of epilepsy in the first two years of life is highest of all age groups, therefore there is a need for better knowledge of the effectiveness of drug therapy as well as the complex cognitive, behavioral and educational dimensions for the clinicians to provide better management of patients.

Objective: To investigate the impact of epilepsy with seizure onset in the first two years of life on different aspects of neuropsychological outcome. Furthermore, to survey the efficacy of various therapy regimes in this pediatric subpopulation, as well as their influence on the outcome.

Methods: A retrospective study on 132 patients with epilepsy-onset in the first two years of life, who were treated at the “Center for Chronically Sick Children”, Charité University Medicine Berlin in 2017. Patient data regarding epilepsy were extracted from medical records using a standardized data form.

Results: Lesional epilepsy was the most prominent etiology and identified in 46% (n=61) of the patients, followed by epilepsy of unknown etiology in 28% (n=37) and genetic etiology in 26% (n=34) of all patients. The main findings of the study include that a structural cause of epilepsy, an early epilepsy onset, and multiple antiepileptic drug treatment negatively impact the cognitive outcome of examined children. Furthermore, the study shows that the effectiveness in achieving seizure freedom with the first antiepileptic drug was 26% and with the second antiepileptic drug 22%. Therapy refractory epilepsies were frequent in 52% of all children.

Conclusions: This study highlights the need and importance of early identification and diagnosis of epilepsy with an optimal therapeutical approach to result in a potentially better neurocognitive and neuropsychological outcome.

1. Einleitung

Die Epilepsie gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen, die weltweit diagnostiziert werden [1]. Von dem altgriechischen Begriff ‚epílēpsis‘ abgeleitet, bedeutet es ‚Anfall‘ oder ‚Übergriff‘. Es wird zwischen einem Symptom ‚epileptischer Anfall‘ und der Erkrankung ‚Epilepsie‘ unterschieden.

Ein epileptischer Anfall beruht pathophysiologisch auf abnormer, exzessiver neuronaler Aktivität, die sich in einer heterogenen ictalen Symptomatik äußert [2]. Die Lokalisation und Ausdehnung der involvierten Neuronenverbände bestimmt das klinische Erscheinungsbild der epileptischen Anfälle. Die unterschiedlichen Ebenen der Gehirnfunktion wie Bewusstseins, Motorik, Sensorik, Kognition und Psyche können dadurch gestört werden [3]. Charakteristisch an einem solchen Ereignis ist sein paroxysmaler Charakter. Die meisten epileptischen Anfälle ereignen sich erstmalig durch ein provozierendes Ereignis, z.B. metabolische, toxische, traumatische oder infektiöse Schädigungen des ZNS [4].

Andererseits ist die Erkrankung charakterisiert durch eine dauerhafte Bereitschaft des Gehirnes zu unprovozierten elektrischen Entladungen zentraler Neuronengruppe [5]. Nach den ILAE-Richtlinien wird eine Epilepsie diagnostiziert, wenn zwei unprovozierte epileptischen Anfällen in Abstand von mehr als 24 Stunden aufgetreten sind [6]. Ein singulärer epileptischer Anfall kann unter der Voraussetzung einer hohen über 60%igen Wiederholungswahrscheinlichkeit für weitere Anfälle eine Epilepsie darstellen [6].

Besonders pädiatrische Patienten haben häufig mit der Krankheit und ihren Folgen zu kämpfen [7]. Als chronisch neurologische Erkrankung kann sie die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Aspekte des Lebens beeinflussen [3]. Darüber hinaus ist die Epilepsie, trotz besseren Krankheitsverständnis und besserer Therapiemöglichkeiten mit vielen Stigmata behaftet, die einen zusätzlichen gravierenden Einfluss auf die psychosozialen Faktoren der Patienten sowie ihren Angehörigen ausüben [8, 9].

1.1. Epidemiologie

Epilepsie ist eine der häufigsten und belastendsten neurologischen Erkrankungen, von der schätzungsweise 0,5% bis 1,0% der Weltbevölkerung betroffen sind [10, 11]. Dabei variiert die Prävalenz in Abhängigkeit vom Entwicklungsstand einer Region und ist höher in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen als in solchen mit hohem Einkommen [11]. Allein in Deutschland treten ca. 40.000 Neuerkrankungen pro Jahr auf [12].

Die mittlere Inzidenzrate aus einer Meta-Analyse beträgt 61,44 pro 100.000 Personen pro Jahr [10]. Obwohl eine Epilepsie sich prinzipiell in jedem Alter manifestieren kann, ist die Anzahl der Neuerkrankungen altersabhängig und folgt einer bimodalen Verteilung mit zwei Manifestationsgipfeln. Es wird in Europa eine hohe Inzidenzrate im Kindesalter und Adoleszenzalter beobachtet mit 70:100.000 Erkrankten im Jahr. Die Inzidenzrate sinkt bei Erwachsenen im mittleren Alter auf 30:100.000 Erkrankten pro Jahr. Der zweite Manifestationsgipfel liegt mit 100:100.000 Erkrankten pro Jahr bei älteren Erwachsenen (ab 65 Jahren) mit dem häufigsten Auslöser der cerebrovaskulären Pathologien, als erworbene Ursache der Epilepsie [13].

Eine besondere Betrachtung erfordert die Epilepsie im Kindesalter, die vor allem im ersten Lebensjahr eine sehr hohe Inzidenzrate von ca. 145:100.000 Kinder pro Jahr aufweist [14, 15].

1.2. Epilepsieklassifikation und Ätiologie

Eine Epilepsie wird anhand des ILAE-Klassifikationssystems von 2017 in einem dreistufigen Prozess nach Anfallstyp, Art der Epilepsie sowie Epilepsiesyndrom klassifiziert [6, 16].

Der Anfallstyp bezieht sich auf den Beginn eines epileptischen Anfalls und wird entsprechend in die drei Kategorien fokal, generalisiert und unbekannt eingeteilt, anhand der Anfallssemiologie (klinische Darstellung) sowie typischer EEG-Veränderungen. Die fokalen Anfälle umfassen Anfälle eines unifokalen oder multifokalen Ursprungs, bei denen nur eine Gehirnhälfte betroffen ist. Die möglichen fokalen Anfallsformen werden 1) nach Grad des Bewusstseins in bewusst erlebte fokale Anfälle und nicht bewusst erlebte fokale Anfälle, 2) nach motorischen oder nicht motorischen Merkmalen der Anfälle und 3) fokalen Anfällen mit Übergang zu bilateral tonisch-klonischen, die früher als sekundär generalisierte epileptische Anfälle genannt wurden, eingeteilt. Ein fokaler motorischer Anfall kann atonisch, myoklonisch und tonisch sein. Ein nicht-motorischer fokaler Anfall kann sich durch kognitive, emotionale, sensorische, autonome Sensationen äußern. Ein Anfall, der sich über beide Hemisphären ausbreitet, wird als generalisiert bezeichnet. Die generalisierten Anfälle werden in ähnlicher Weise in motorischer und nicht motorischer Semiologie unterteilt.

Eine Epilepsie, die Diagnosekriterien erfüllt, wird nach der Art der Epilepsie als fokale, generalisierte, kombiniert generalisierte und fokale sowie unklassifizierte Epilepsie bezeichnet. Bei der Klassifikation der Epilepsie spielt die Ursache eine wichtige Rolle, da sie auch einen ausschlaggebenden Faktor für das Therapiekonzept darstellt. Die Ätiologie wird in 6 Gruppen eingeteilt - strukturell, genetisch, metabolisch, infektiös, immunvermittelt und unbekannt. Die strukturelle Ätiologie der Epilepsie stellt in Pädiatrie die häufigste Ursache der Erkrankung dar und kann auf erworbene Auslöser wie z. B. Hypoxie, Trauma, Blutungen, Infarkte oder Fehlbildungen u.a. des cerebralen Kortex zurückgeführt werden. Genetische Epilepsien können eine rein monogene Erkrankung charakterisieren, doch häufiger handelt es sich um multifaktorielle Erkrankungen, die durch Zusammenwirken von genetischen Faktoren und modifizierenden Umwelteinflüsse (wie Schlafentzug, Stress, Komorbiditäten) entstehen [16]. Infektionen des ZNS sind weltweit wahrscheinlich die häufigsten vermeidbaren Ursachen der epileptischen Anfälle und

erworbener Epilepsie [17, 18]. Dazu gehört unter anderem die intrauterine Infektion eines Feten mit Cytomegalie Viren oder eine Toxoplasmose-Infektion sowie Enzephalitiden im Kindesalter durch Herpesviren oder andere Pathogene [19]. Auch Stoffwechselstörungen, angeborene oder erworbene, können eine Epilepsie bedingen. Immunvermittelte Epilepsien stellen inzwischen eine eigenständige Gruppe dar, und eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, um rasch eine immunmodulatorische Therapie einzuleiten. Es wird berichtet über das Vorhandensein von Autoantikörpern bei etwa 10% der pädiatrischen Patienten mit Epilepsie im Neugeborenenalter [20, 21]. Die Patienten, die zu keiner der oben genannten Kategorien eingeteilt werden könnten, werden zu der Gruppe der unbekanntep Epilepsie gezählt.

Als Nächstes kann Epilepsie als ein Epilepsiesyndrom klassifiziert werden, was einen wichtigen Aspekt in Hinblick auf vermutete Ätiologie, Prognose und Behandlung darstellt. Es bezieht sich auf eine Gruppe von Merkmalen wie Erkrankungsalter, Anfallssemiologie, EEG-Befund, Bildgebung, Genetik und anderen Charakteristika [22]. Es gibt viele allgemein anerkannte Epilepsiesyndrome wie die Absence Epilepsie, das West-Syndrom (inzwischen als generalisierte Epilepsie mit epileptischen Spasmen bezeichnet), juvenile myoklonische Epilepsie oder das Lennox-Gastaut-Syndrom. Selbst gut definierte Epilepsiesyndrome können komplexe genetische Muster und atypische Elektroenzephalogramm-Merkmale aufweisen, was eine diagnostische Einteilung erschwert [23].

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie sowie der Tatsache, dass die meisten Epilepsien nach älterer Klassifikation eingeteilt wurden, haben wir auch diese Einteilung der Ätiologie in unserer Arbeit verwendet - strukturell, genetisch und unbekannt.

1.3. Diagnostik

Die Ursachenklärung einer Epilepsie und deren korrekte Klassifikation ist entscheidend für die Therapie. Als erster Schritt ist eine gezielte Anamneseerhebung inklusive der Familienanamnese unersetzlich [24]. Eine detaillierte Erfragung der Anfallssymptome und eine videogestützte synchrone Doppelbilddaufzeichnung von epileptischem Anfall und EEG, kann einem erfahrenen Arzt einen Hinweis auf den Anfallstyp sowie die Lokalisation und Lateralisation eines epileptischen Anfalls liefern [25, 26]. Zur weiteren Diagnostik gehört die körperliche Untersuchung mit internistischem und neuropädiatrischem Schwerpunkt sowie laborchemische Diagnostik. Zudem sollte initial und ggf. im Verlauf unabhängig vom Epilepsiesyndrom eine entwicklungsneurologische und psychologische Diagnostik zur Erfassung und evtl. Behandlung komorbider Störungen angestrebt werden, die sehr häufige Komorbiditäten bei Patienten mit Epilepsie darstellen [27-30].

Das Elektroenzephalogramm (EEG) stellt ein weiteres wichtiges diagnostisches Instrument zur Klassifikation der Epilepsie dar, da sich mit diesem insbesondere in den ersten 24 Stunden nach einem Anfall mit hoher Chance auch interiktal epilepsietypischen Potenziale detektieren lassen [31]. Zum Standard der EEG-Diagnostik gehört speziell bei Kindern auch die Erfassung der Wach- und Schlafphase sowie Provokationsmethoden wie Fotostimulation und Hyperventilation, die die Aussagekraft der Untersuchung erhöhen [32].

Mit der Weiterentwicklung der bildgebenden Methoden rücken diese bei der Diagnostik klar in den Vordergrund. Die internationale Leitlinien für Neuroimaging empfehlen MRT als strahlungsfreies, bildgebendes Verfahren der ersten Wahl, besonders für neudiagnostizierten Patienten im Alter unter zwei Jahren [33]. Mittels hoher anatomischer Auflösung eines MRTs können strukturelle Ursachen einer Epilepsie besonders gut nachgewiesen werden. Dieser Nachweis ist zur Wahl der besten therapeutischen Möglichkeiten im Verlauf, z.B. auch für eine Epilepsiechirurgie, entscheidend [33-35].

Auch die genetische Diagnostik hat in den letzten Jahrzehnten eine rasante Entwicklung erfahren mit der Verbreitung von Next-Generation-Sequenzierungstechniken wie der Whole-Exom-Sequenzierung in der klinischen Praxis. Diese sollte bei entsprechendem Hinweis auf eine hereditäre Ursache einer Epilepsie bei unauffälliger Basisdiagnostik (Chromosomenanalyse, Array CGH) allen

Patienten mit Epilepsie angeboten werden. Die Identifizierung einer pathogenen Variante in einem für eine Epilepsie verantwortlichen Gen trägt einerseits zu einer präziseren Klassifikation bei, ermöglicht darüber hinaus aber auch ggf. eine präzisere Beratung und Ausrichtung der Therapie.

Je nach Anamnese und Klinik sollte auch im Hinblick auf seltene Ursachen einer Epilepsie eine Autoimmundiagnostik und Stoffwechselfeldiagnostik durchgeführt werden, denn einige Stoffwechselerkrankungen sind behandelbar. Hierzu gehört u.a. der Glukose-Transporter-Defekt, der sich im Kindesalter u.a. mit Epilepsie und Entwicklungsstörung manifestieren kann.

1.4. Therapie

Die Therapie der Epilepsie wird entsprechend eines multidimensionalen Konzepts unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte der Erkrankung durchgeführt und beruht auf drei Säulen: (i) Therapie mit Antikonvulsiva (AED, englisch für ‚antiepileptic drug‘), (ii) Epilepsiechirurgie und (iii) Diäten.

1.4.1. Medikamentöse Dauertherapie

Eine Herausforderung der medikamentösen Epilepsiebehandlung im Kindesalter besteht neben der Auswahl des geeigneten AED auch auf dessen Auswirkung auf das sich entwickelnde Gehirn sowie auf mit Epilepsie einhergehender kognitiver und behavioraler Komorbiditäten [36]. Zu der weiteren Herausforderung gehört die Tatsache, dass die Evidenzbasis für AED bei Kindern besonders spärlich ist [37]. Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit der meisten AED können nicht von Studien an Erwachsenen auf Kinder unter zwei Jahren extrapoliert werden. Somit besteht ein Mangel an evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen, was zu unterschiedlichen und divergierenden Therapieschemata führt, sowie häufigen off-label Therapien.

Die Entscheidung, ob, wann und welche Therapie eingeleitet werden soll, ist mitunter schwierig und sollte immer individuell an Patienten angepasst werden. In dem klinischen Alltag werden Erkrankte in der Regel nach spätestens zwei unprovokierten Anfällen auf eine medikamentöse Therapie eingestellt. Die AED werden als Therapie der ersten Wahl verabreicht, um die Epilepsie symptomatisch zu behandeln, mit dem

obersten Ziel einer Anfallsfreiheit. Deren Wirkweise beruht auf Modifikation der exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmission, u.a. über die Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle. Auf diese Weise werden die neuronalen Membranen stabilisiert, das Entstehen und Ausbreiten der Aktionspotenziale blockiert sowie die Neurotransmitterfreisetzung reduziert, was die Verhinderung der Anfallsausbreitung zur Folge hat [38].

Die am Markt erhältlichen AED stellen eine große Gruppe chemisch heterogener Präparate mit vielfältigen Wirkungsweisen. Sie werden aufgeteilt in ältere und neue AED. Zu der ersten Gruppe gehören u.a. Phenobarbital, Phenytoin, Valproat, Carbamazepin und Benzodiazepine (z.B. Clobazam, Diazepam, Lorazepam), die seit Jahren mit guter Wirksamkeit eingesetzt werden, nichtsdestotrotz Nachteile in Verträglichkeit und in deren pharmakokinetischer Natur haben. Demgegenüber stehen die neu entwickelten Präparate wie Gabapentin, Tiagabin, Midazolam, Pregabalin, Topiramat, Lamotrigin, Levetiracetam, die eine vergleichsweise gleiche Wirksamkeit mit besserer Verträglichkeit der Substanz aufweisen [39]. Die Wahl eines passenden AED für eine Dauertherapie wird durch die Ätiologie und den Epilepsietyp, das Alter des Patienten, Komorbiditäten, Lebensumstände und die Erfahrung des Klinikers bestimmt [37]. Ziel ist nicht nur die Anfallsfreiheit, sondern auch das Ausbleiben von Nebenwirkungen sowie die Vermeidung einer Verschlechterung möglicherweise bestehender neuropsychologischer und kognitiver Komorbiditäten [40]. Somit müssen stets die Risiken einer Behandlung durch AED gegen die Risiken durch weitere Anfälle gegeneinander abgewogen werden.

Wenn ein einzelnes AED die Anfälle nicht kontrolliert, kann eine rationale Polytherapie mit Medikamenten unterschiedlicher Wirkmechanismen eingesetzt werden [41]. Als größter Nachteil einer Polytherapie gehört neben potenziellen Wechselwirkungen auch die (manchmal auch damit einhergehende) Zunahme der Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkung, die zu den Einschränkungen in den Alltagsaktivitäten der Patienten führen können. Der Erfolg des ersten AED ist ein wichtiger prognostischer Faktor für die langfristige Kontrolle und so indirekt ein Indikator für eine pharmakoresistente Epilepsie [42, 43]. Die pharmakorefraktäre Epilepsie ist mit kognitiven Beeinträchtigungen [44, 45], neuropsychologischen Komorbiditäten [46] und schlechteren gesundheitlichen Outcome verbunden [46, 47]. Wird mithilfe von mehr als zwei medikamentösen Präparate keine zufriedenstellende Anfallskontrolle erreicht, spricht man von einer pharmakorefraktären oder

therapieschweren Epilepsie [48]. Laut einer australischen Studie kann die Diagnosestellung einer unkontrollierten und pharmakoresistenten Epilepsie zwischen einer bis zur 4 Jahren lang dauern [49]. Die Zahlen für pädiatrische Patienten die an einer medikamentenresistenten Epilepsie leiden schwanken zwischen 10-20% [50].

Bei optimaler medikamentöser Therapie können ca. 60-70% der pädiatrischen Patienten in Remission gebracht werden [51]. Diese relativ gute Prognose der Anfallsfreiheit steht im Gegensatz zur immer noch vorherrschenden Stigmatisierung der Erkrankung in der allgemeinen Bevölkerung.

1.4.2. Epilepsiechirurgie

Die Epilepsiechirurgie kommt zwar nur für einen Teil der Patienten mit pharmakorefraktären Epilepsien in Frage, ist aber die einzige Möglichkeit eine Epilepsie zu heilen. Wobei der Anteil der zu der chirurgischen Therapie geeigneten Patienten noch unklar bleibt [52]. Die Erfolgsrate in Hinsicht auf Anfallsfreiheit liegt bei 66% bei Kindern, die sonst als pharmakorefraktär eingestuft werden und die eine geringe Chance von unter 5% auf Anfallsfreiheit durch ein drittes, viertes oder weiteres AED haben [53]. Voraussetzung ist eine pharmakorefraktäre Epilepsie mit einer strukturellen Epilepsieläsion, die ohne oder nur mit geringen zu erwartenden neurologischen Ausfällen operativ reseziert bzw. dekonnektiert werden kann [54]. In vielen Fällen kann Anfallsfreiheit oder deutliche Anfallsreduktion beobachtet werden, einhergehend mit Verbesserung von kognitiven Funktionen [55].

Eine transkutane Vagusnervstimulation führt zur signifikanten Anfallsreduktion und wirkt sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten [56]. Als eine nicht invasive Form der Epilepsitherapie kann sie gut in Alltag des Patienten integriert werden [57].

1.4.3. Diäten und weitere Therapiemöglichkeiten

Eine weitere Säule der Epilepsitherapie bilden diätetische Ansätze. Die am häufigsten verwendete Ernährungsform bei therapieresistenten Epilepsien stellt die ketogene Diät dar. Eine Reduzierung der Glucoseaufnahme und Umstellung der Energieversorgung auf Fettverbrennung und Ketonkörperbildung hat einen positiven Effekt auf die Reduktion der Anfallshäufigkeit des Patienten [58]. Darüber hinaus bietet die Therapie eine unbedenkliche langfristige Option mit nur milden und kurzfristigen Nebenwirkungen, die unter regelmäßige medizinische Überwachung

minimiert werden können [59]. Als Varianten der ketogenen Diät gibt es die modifizierte Atkins-Diät und niedrig-glykämische Index-Diät, die durch weniger Restriktionen sowie deren Schmackhaftigkeit und leichtere Durchführbarkeit die Compliance der Patienten erhöhen. Dabei zeigen die abwandelnde Diätformen ähnliche Wirksamkeit zu der ketogenen Diät [60, 61]. Diese Ansätze zeigen vielversprechenden Ergebnisse auch bei Patienten mit bisher therapierefraktären Epilepsien.

Als die Entwicklung der genetischen Forschung sowie der molekularen Genetik der Epilepsie fortschreitet, werden auch neue Ansätze der Therapie für medikamentenrefraktäre Epilepsien entwickelt. Eine erfolgversprechende Option für diese Patienten stellt eine Gentherapie. Sie berührt auf virale oder nicht-virale Vektoren, die eine DNA oder RNA-verschlüsselte Nachricht der Zielzellen in Gehirn leiten, um dort eine gezielte Wirkung zur erzielen. In den Tiermodellen zeigt eine gezielte Gentherapie erfolgreiche Ergebnisse wie Unterdrückung der Entwicklung von epileptischen Anfällen [62]. Um die Sicherheit der Therapien bei Patienten sowie Optimierung der Therapien zu gewährleisten, sind noch weitere Forschung nötig.

1.5. Epilepsie und Ihre Komorbiditäten

Als eine komplexe neurologische Erkrankung ist die Epilepsie mit einer Vielzahl von Komorbiditäten vergesellschaftet. Patienten mit Epilepsie haben häufiger somatischer Erkrankungen, weitere neurologische und psychiatrische Störungen als die Normalbevölkerung [63]. Des Weiteren treten häufig kognitive Störungen auf. Kognitive Funktionsstörungen umfassen Defizite in einen oder mehreren der folgenden Bereiche: Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Konzeptbildung, Lernen, Gedächtnis und Problemlösung. Nur eine umfassende neuropsychologische Bewertung kann die Probleme des Kindes beurteilen und einige der subtilen Defizite in diesen Gebieten aufdecken [28, 64]. Viele Faktoren können die kognitiven Ergebnisse bei Kindern mit Epilepsie beeinflussen. Das Alter bei Ausbruch, die Ursache der Epilepsie, die Dauer der Epilepsie, die Anzahl der Antiepileptika und das Auftreten von Anfällen wurden in früheren Studien mit dem Intelligenzquotient (IQ) im Kindes- und Jugendalter in Beziehung gesetzt [65, 66]. Kinder mit Epilepsie leiden unter Lernschwierigkeiten und haben häufiger als Ihre gesunde Schulkameraden Teilleistungsstörungen und Aufmerksamkeitsprobleme [67, 68]. Wenngleich

Menschen mit Epilepsie selten geistige Behinderung aufweisen, so ist die Zahl der Epilepsieerkrankten unter den Patienten mit geistiger Behinderung nicht unwichtig. Epilepsie wird oft potenziell durch denselben Hirnschaden oder dieselbe Fehlentwicklung verursacht, die die geistige Behinderung bewirkt hat [69].

Psychiatrische Auffälligkeiten, die bei Epilepsie am häufigsten auftreten, sind Depression, Angst, Aggression, Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, verminderte Aufmerksamkeitsspanne oder Unaufmerksamkeit, Ablenkbarkeit, Stimmungslabilität und Psychosen [70, 71]. Studien zeigen, dass die Prävalenz des Autismus innerhalb der Gruppe der Epilepsieerkrankten höher ist als das Auftreten von Autismus bei der Allgemeinbevölkerung sowie vice versa [72].

1.6. Ziel dieser Studie

Die Behandlung von Patient*innen mit Epilepsie und deren Optimierung muss neben den epileptischen Anfällen auch die mit diesen verbundenen Komorbiditäten berücksichtigen. Gerade Kinder mit sehr früher Epilepsiemanifestation stellen eine Subpopulation mit oft besonders schwer zu therapierbaren Epilepsien dar und sind häufig über eine lange Lebenszeit einer Polypharmathherapie ausgesetzt, die zudem Entwicklungsprozesse des Gehirns negativ beeinflussen können.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wechselwirkungen von Epilepsie bei Kindern mit Epilepsiemanifestation in den ersten zwei Lebensjahren mit dem allgegenwärtigen krankheitsbezogenen, psychosozialen und kognitiven Faktoren zu untersuchen. Die Darstellung der Zusammenhänge dieser multifaktoriellen Störung in dieser speziellen Subpopulation sollte helfen, die Konsequenzen dieser Erkrankung auf den Patienten und sein Leben besser zu verstehen. Hierfür wurde eine pädiatrische Kohorte aus einem tertiären Referenzzentrum mit Epilepsiebeginn in den ersten zwei Lebensjahren retrospektiv analysiert und ausgewertet. Es wurden die Besonderheiten der pädiatrischen Subpopulation als auch die eventuellen Auswirkungen der Epilepsie und die neurokognitiven Eigenschaften analysiert. Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie sowie der Epilepsie-Outcome wurde untersucht, um mehr Verständnis für die Erkrankung zu entwickeln und die möglichen Risikofaktoren zu erkennen.

2. Material und Methoden

2.1. Datenerhebungsbogen

In Zusammenarbeit mit Ärzt*innen aus der Klinik für Neuropädiatrie und dem Institut für Neuroradiologie wurde ein Epilepsie-Erfassungsbogen für die vorliegende retrospektive Studie entwickelt. Anhand dieses Erfassungsbogens wurden die demographischen, krankheitsbezogenen, kognitive und psychosoziale Faktoren der Patienten identifiziert und analysiert. Es wurden folgende Daten erfasst: Geschlecht, Alter, familiäre Herkunft, Familienanamnese hinsichtlich der Konsanguinität sowie Fieberkrämpfe und Epilepsiefälle in der Familie, Geburtsanamnese mit Art der Geburt, Schwangerschaftsdauer (</> 37 SSW), Geburtsmaßen in Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang, postnatale Adaptationsstörung sowie weitere Komplikationen unter der Geburt, neurologische und andere Komorbiditäten sowie letzte körperlich-neurologische Untersuchung. Zu den krankheitsspezifischen Parametern die erhoben wurden gehörten: Epilepsieätiologie, Epilepsiediagnostik mit genetischer Testung wie Chromosomenanalyse, CGH-Array und deren Ergebnisse, MRT-Untersuchung mit Teslaangabe und pathologischen Befunden, Alter bei Manifestation, Phänomenologie des ersten im Leben oder erstem in der Patientenakte dokumentierten epileptischen Anfalls, Auftreten eines Status epilepticus, Anzahl und Art der Dauermedikation mit seiner Wirksamkeit in Hinsicht auf Anfallsreduktion oder erreichte Anfallsfreiheit, aktuelle Kontrolle über Epilepsie. Des Weiteren wurden Angaben zur Kindertagesstätte (KITA) (Regel- oder Integrationskindergarten) und Beschulung (Regelschule oder Förderschule) erhoben, sowie Informationen zur Schulrückstellung, Vorhandensein einer Pflegestufe und Schwerbehindertenausweis, Wohnsituation des Kindes, Verhaltensauffälligkeiten und Ergebnisse der durchgeführten kognitiven Testung.

2.2. Erfassung des Patientenkollektivs

Diese Studie umfasst Patientenfälle, die mit der Diagnose der Epilepsie im Zeitraum von Januar 2017 bis Mai 2018 in der SPZ-Ambulanz der CVK des Universitätsmedizin Berlin zur Weiterbetreuung vorstellig waren. Mehr als 700 Patienten waren in dieser Zeitspanne in der Ambulanz mit der Diagnose der Epilepsie betreut. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die

Zugänglichkeit der Patientenakten im Archiv der SPZ Ambulanz bzw. computerbasierten Patientenakte sowie das Vorliegen einer vollständigen Datendokumentation hinsichtlich der Quantität und Qualität (regelmäßige Dokumentation krankheitstypischer Verlaufparameter). Aufgrund dieser obengenannten Kriterien wurden ca. 300 Akten aus der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt wurden Daten von 393 Patienten erhoben. Davon haben 132 Patienten ihren ersten epileptischen Anfall unter dem Alter von zwei Jahren erlitten. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung unter 4 Jahre alt waren, wurden ausgeschlossen, um möglichst unverzerrte kognitive Ergebnisse und einen ausreichenden Nachverfolgungszeitraum zu gewährleisten.

Anhand der Informationen in den Patientenakten, den Arztbriefen und den im SAP-Programm gespeicherten Daten wurden die Formulare mit krankheitsbezogenen Angaben ausgefüllt. Danach erfolgte die Übertragung der im Fragebogen erfassten Informationen in eine digitale Datenbank.

Die Kohorte wurde zusätzlich in drei Gruppen aufgeteilt, die durch den Beginn der Anfälle definiert wurden: (i) erster Anfall innerhalb den ersten zwei Monaten (ii) Beginn zwischen 3 und 12 Lebensmonaten, (iii) Beginn innerhalb der 12-24 Lebensmonaten. Die Ätiologie der Epilepsie wurde nach den Richtlinien der Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) definiert. Unsere Studienpopulation wurde in drei Gruppen unterteilt - strukturelle, genetische und unbekannte Epilepsie. Die Patienten galten als anfallsfrei, wenn sie mindestens ein Jahr lang keine Anfälle hatten.

Die Anzahl der kumulativ in der Therapie verwendeten Medikamenten (AED) wurde in 5 Gruppen unterteilt: 1 AED, 2 AED, 3 AED, 4 AED und mehr als 4 AED.

Die Kognition wurde mit herkömmlichen altersgerechten Tests wie Kaufmann Assessment Battery for Children 1st edition (K-ABC) und Wechsler Intelligence Scale for Children 4th edition (HAWIK-IV), Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPSSI) sowie Snijder-Oomen nonverbal intelligence tests (SON-R) untersucht. Das kognitive Ergebnis wurde in drei Gruppen aufgeteilt – unterdurchschnittlich (IQ-Wert <85 Punkte), durchschnittlich (IQ-Wert 85-115 Punkte) und überdurchschnittlich (IQ-Wert >115 Punkte). Die Einteilung basierte auf den Testergebnissen und klinischen Angaben in der Patientenakte. Bei n=4 Patienten wurde nach der Einschätzung des behandelnden Arztes eine normale Entwicklung ("durchschnittlich") in der Akte vermerkt, die keine kognitive Testung erforderlich

machte. Patienten mit einer geistigen Behinderung, die das Testen unmöglich machte, wurden der Gruppe "unterdurchschnittlich" zugeordnet.

Diese Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Genehmigungsnummer EA2/084/18).

2.3. Statistische Analyseverfahren

Voraussetzung für die statistische Auswertung des Datensatzes war die systematische und vereinheitlichte Erfassung der Patientendaten sowie deren Digitalisierung. Die erhobenen Daten wurden in einer MySQL-basierten Datenbank erfasst und gespeichert. Für die statistische Analyse wurden die Angaben in das Statistik- und Analyse-Software IBM SPSS Statistics Version 25 für Windows importiert. Die ausführliche deskriptive Datenanalyse des Patientenkollektivs wurde mit absoluter und relativer Häufigkeit sowie arithmetischem Mittelwert, Standardabweichung und Median dargestellt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden Balken-, Kreisdiagramme sowie Boxplots erstellt. Für die statistische Analyse wurden parametrische und nicht-parametrische Test durchgeführt. Die Normalverteilung des Variablen wurde mittels Kolmogorov-Smirnov und dem Shapiro-Wilk-Test untersucht. Mit dem t-Test für unverbundene Stichproben wurde auf signifikante Unterschiede zwischen zwei normalverteilten Variablen des Patientenkollektivs hin getestet. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Kategoriale Variablen zwischen den Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Der exakte Wahrscheinlichkeitstest nach Fisher wurde in 2x2 Kontingenztabellen mit wenigen erwarteten Häufigkeiten durchgeführt. Dabei wurde ein $p < 0,05$ als signifikant, ein $p < 0,01$ als hochsignifikant und ein $p < 0,001$ als höchstsignifikant erachtet. Die Abbildungen und Tabellen wurden in Microsoft Word und SPSS erstellt.

3. Ergebnisse

3.1. Anamnestische Daten

Unsere Kohorte umfasste 132 Patienten, die ihren ersten epileptischen Anfall innerhalb der ersten zwei Lebensjahre erlitten haben. Die Geschlechtsverteilung der Studienkohorte war nahezu gleich mit 48% weiblichen und 52% männlichen Patienten. Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Studie 9,6 Jahre ($\pm 4,3$ SD; 4 bis 19 Jahre). Die meisten Patienten waren kaukasischer Herkunft (76,5%, n=101), gefolgt von Patienten mit arabischer Herkunft (16,7%, n=22).

Die meisten Kinder wurden vaginal entbunden (58,7% (n=71)), gefolgt von primärem Kaiserschnitt 29,8% (n=36) und sekundärem Kaiserschnitt 11,6% (n=14). Die meisten Kindern (79%, n=100) wurden reifgeboren, und 27 Kinder (21%) frühgeboren. Bei der Geburt betrug die durchschnittliche Körperlänge, das Gewicht und der Kopfumfang $49,2 \pm 4,6$ cm (SD), $2958,8 \pm 884,6$ g (SD) bzw. $33,9 \pm 3,9$ cm (SD). Geburtskomplikationen traten bei 33% (n=39) der Patienten auf und umfassten perinatale Asphyxie, respiratorische Adaptationsstörung, Dyspnoe oder Atemversagen, Mekoniumaspiration, Bradykardie, neonatale Krampfanfälle und Hirnblutungen. In diesen Fällen waren die Patienten auf eine Intensivbehandlung schon ab den frühesten Stunden ihres Lebens angewiesen. Bei 14 Patienten (11%) wurde sicher eine kongenitale Infektion festgestellt. Die Familienanamnese war bei 22% (n=29) der Patienten positiv für Epilepsie und bei 9% (n=12) der Patienten positiv für Fieberkrämpfe. In 16 Fällen (12%) waren die Eltern des Kindes konsanguin. Darüber hinaus traten bei 13 Patienten (10%) anfallsartige Ereignisse in der Zeit vor einer Epilepsie diagnostiziert wurde, und 22 Patienten (17%) hatten Fieberkrämpfe.

Rund 90% der Kohorte (119 Patienten) wies eine Entwicklungsstörung auf. Bei 103 Patienten (87%) handelte es sich um eine kombinierte Entwicklungsstörung, bei 3 Patienten (2,5%) war es eine reine motorische Entwicklungsstörung und bei 13 Patienten (11%) war nur die Sprache beeinträchtigt.

Der letzte neurologische Untersuchungsbefund war bei 83% der Patienten auffällig, und bei 17% unauffällig. Bei 79 Patienten (60%) wurde eine Form von Bewegungsstörung festgestellt. Aus der Gruppe litten 52 (39%) Patienten an einer Zerebralparese. Zu den anderen Bewegungsstörungen gehörte Apraxie, Muskelhypotonien und hyperkinetische Bewegungsbilder.

Es wurden weitere Komorbiditäten erfasst, unter anderem - bei 16 Patienten wurde eine ZNS-Fehlbildung, bei sechs Patienten ein Hirninfarkt, bei zwei Patienten eine SHT, bei vier Patienten Arachnoidalzysten, bei drei Patienten Porencephalie, bei einem Patienten eine Dermoidzyste, bei fünf Patienten Z. n. Meningitis festgestellt. Vier Patienten (3%) litten unter einem Neurokutanem Syndrom – (3 Patienten unter Tuberöse Sklerose, 1 Patient unter Sturge Weber-Krabbe-Syndrom). Als zusätzliche Komorbiditäten stellten wir bei vier Patienten eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung und bei sechs Patienten eine Autismus-Spektrum-Störung fest. Die Charakteristika der Studienkohorte wurden in Tab. 1 zusammengefasst.

Da die bildgebende Diagnostik wie das kraniale MRT ein wesentliches Instrument zur Diagnose der Epilepsie und Erfassung der Ätiologie ist, wurde es bei 116 (88%) unserer Patienten durchgeführt (bei n=51 mit der Feldstärke von 1,5 Tesla und bei n=20 mit 3 Tesla). Davon wurden 72% der Untersuchungen in der kinderradiologischen Abteilung unseres Hauses - Charité durchgeführt und 28% in externen Einrichtungen. Auffälligkeiten der kranialen MRT Untersuchung wurden bei 81 Patienten (70%) der untersuchten Studienkohorte beobachtet. Zu den häufigsten Hirnauffälligkeiten gehörten Hirnatrophie (n=28), Ventrikelveränderungen inkl. Hydrocephalus (n=17), Parenchymdefekte (n=14), Zysten (n=11), Kleinhirnauffälligkeiten (n=10) sowie Myelinisierungsstörungen (n=10).

Tabelle 1. Charakterisierung der Studienpopulation. (n=132)

	<u>genetisch</u>	<u>unbekannt</u>	<u>strukturell</u>				
			gesamt	hypoxisch- ischämisch	Missbildung der kortikalen Entwicklung	traumatische Hirnverletzun- gen	andere
Patientenanzahl	34	37	61	37	13	2	9
Ethnizität							
• Kaukasisch	26	27	48	28	10	2	8
• Arabisch	5	6	11	7	3	0	1
• Afrikanisch	0	0	1	1	0	0	0
• Asiatisch	1	0	1	1	0	0	0
• gemischt oder unbekannt	2	4	0	0	0	0	0
Konsanguinität	7	5	4	2	2	0	0
Epilepsie in der Familie	10	13	6	2	3	0	1
Konnatale Infektion	1	2	11	9	0	0	2
Frühgeburt	5	4	18	11	4	1	3
Fieberhafte Anfälle	7	8	7	4	1	0	2
Auffällige neurologische Untersuchung	28	27	54	35	12	2	5
Asphyxie	0	3	20	19	0	0	1
Zerebralparese	5	3	44	28	9	2	5
Entwicklungsstörung							
• motorische Fähigkeiten	0	3	0	1	0	0	0
• Sprache	3	7	3	3	0	0	0
• kombiniert	29	22	52	28	9	2	7
Zerebrale Blutung	0	0	19	18	0	1	0
Z.n. Meningitis	0	0	5	3	0	0	2
Mikrozephalie	8	4	24	15	5	1	3
Hydrozephalus	0	0	18	10	4	0	4

3.2. Epileptische Anfälle

Für 75 Patienten (57%) lagen Daten zur Semiologie des ersten epileptischen Anfalls vor. Die ersten Anfälle waren am häufigsten generalisiert (n=50), gefolgt von fokalen (n=25) Anfällen. Bei den restlichen 57 Patienten (43%) der Kohorte wurden die ersten Angaben zur Semiologie von einem epileptischen Anfall, der im Verlauf auftrat, erfasst. Hier waren die primären generalisierten Anfälle am häufigsten (n=33), gefolgt von fokalen epileptischen Anfällen (n=24). Die Mehrzahl aller Anfälle war selbstlimitierend (74 %). Falls der Anfall nicht spontan sistierte, wurde er medikamentös unterbrochen. Erwartungsgemäß war das am häufigsten verabreichte Medikament bei einem akuten Anfall Diazepam in rektaler Verabreichungsform. Von allen Patienten hatten nur 23 Patienten (17%) einen einzigen Status epilepticus und 10 (8%) Patienten hatten in ihrem Leben mehrere Status epileptici erlebt.

3.3. Epilepsie-Ätiologie und Alter bei Ausbruch der Epilepsie

Die meisten Patienten (69%, n=91) erlebten ihre ersten Anfälle im ersten Lebensjahr, davon fast die Hälfte (44 Patienten) bereits in den ersten zwei Lebensmonaten. Das mittlere Alter beim Auftreten des ersten epileptischen Anfalls betrug 6 Monate. Strukturelle Epilepsie war die häufigste Ätiologie und wurde bei 46% (n=61) der Patienten festgestellt, gefolgt von Epilepsie unbekannter Ätiologie bei 28% (n=37) und genetischer Ätiologie bei 26% (n=34) aller Patienten. (Abb. 1)

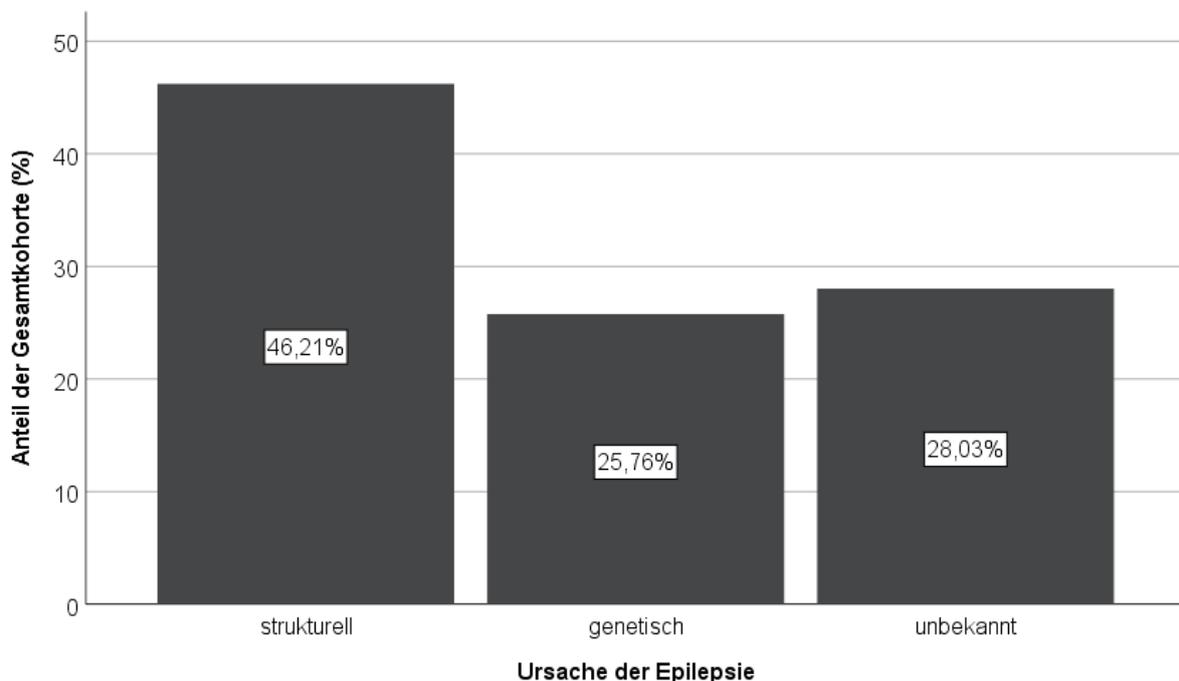


Abbildung 1: Epilepsieätiologie in der Studienpopulation. Häufigkeitsverteilung der Patienten innerhalb unserer Kohorte bezüglich der zugrundeliegenden Ätiologie.

Wir beobachteten eine starke Korrelation zwischen Ätiologie der Epilepsie und Epilepsiebeginn (χ^2 , $p=0.002$). Von allen Patienten, die in den ersten zwei Lebensmonaten ihren ersten Anfall hatten, waren 70,4% Patienten mit einer struktureller, 18,2% mit genetischer und 11,4% mit unbekannter Ätiologie der Epilepsie. Bei Patienten die den ersten epileptischen Anfall im Alter von 12-24 Monaten erlebt haben, war die Verteilung mehr ausgewogen - 34% Patienten mit struktureller, 39% Patienten mit unbekannter, 27% Patienten mit genetischer Ursache. (Abb. 2)

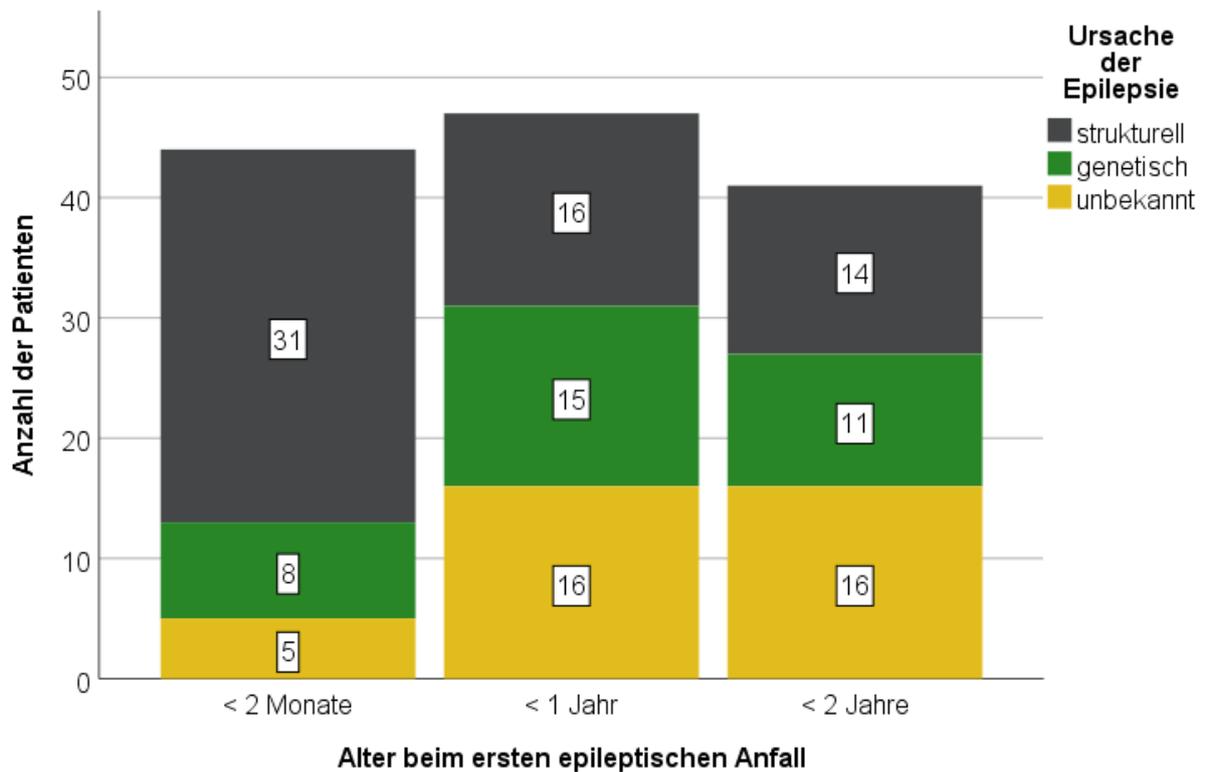


Abbildung 2: Alter bei Epileptisiemanifestation. Häufigkeitsverteilung der Patienten innerhalb unserer Kohorte bezüglich des Alters bei Epileptisiemanifestation sowie der zugrundeliegenden Ätiologie.

Bei Patienten mit struktureller Epilepsie war die Hauptursache für eine strukturelle Anomalie des Gehirns hypoxisch-ischämische Schädigung (61%, n=37) als Folge von zum Beispiel perinataler Asphyxie, die mit einer Nabelschnurkompression, verlängerter oder behinderter Wehentätigkeit oder einem Atemnotsyndrom bei Kindern einhergeht. Die zweithäufigste Ursache waren Missbildungen der kortikalen Entwicklung (21,3%, n=13). Zu den anderen Auslöser (18%, n=11) gehörten: Schädel-Hirn-Trauma, Zytomegalie-Virus-Infektionen, Dandy-Walker-Malformation, Meningitis, Tumor und andere. Die Tabelle 2 fasst alle auffälligen Befunde der MRT Untersuchung bei Patienten mit struktureller Epilepsie zusammen.

Tabelle 2. MRT-Befunde bei Patienten mit struktureller Ursache der Epilepsie (n=61).

	Detaillierte strukturelle Ursachen der Epilepsie			
	hypoxisch-ischämisch	Missbildung der kortikalen Entwicklung	traumatische Hirnverletzungen	andere
Zahl der Patienten	37	13	2	9
MRT-Untersuchungen des Gehirns				
Gehirnzyste	6	1	0	1
Schlaganfall	3	0	0	0
Gliose	1	0	0	1
Störung der Myelinisierung	0	4	0	0
Agenesie des Corpus callosum	0	4	0	0
Hypoplasie des Corpus callosum	2	3	0	0
Zerebellare Defekte	6	0	2	2
Fokale kortikale Dysplasie	0	1	0	0
Hippocampus-Anomalien	2	0	0	1
Leukenzephalopathie	4	0	1	0
Störung der Drehung	1	5	0	0
Heterotopien	0	1	0	0
Hirnatrophie	15	3	1	6
Parenchymale Defekte	10	1	1	2
Vaskuläre Missbildung	0	0	0	1
Hypoplastischer Hirnstamm	3	2	0	0
Andere	25	8	2	8

Epilepsie aufgrund hypoxisch-ischämischer Veränderungen zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit einem früheren Epilepsieausbruch, hauptsächlich in den ersten beiden Lebensmonaten (χ^2 , $p=0.006$). Bei Patienten mit Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung (9,7%, $n=3$) oder anderen strukturellen Veränderungen (6,5%, $n=2$) war dies seltener der Fall.

Die genetische Testung wie Chromosomenanalyse, Array- CGH oder Multi-Gen-Panel Test mit Epilepsie-Panels wurden bei 59 Patienten (45%) durchgeführt. Die niedrige Zahl der getesteten Patienten resultiert aus fehlender Bereitschaft der Eltern oder rechtlichen Betreuer zu dieser Form der diagnostischen Testung oder einer Ablehnung der Finanzierung der zuständigen Krankenkasse. Mehr als die Hälfte dieser Subkohorte ($n=29$, 49%) hatte ein abnormes Ergebnis. Die häufigsten Diagnosen waren Tuberöse Sklerose ($n=4$, 12%), und Dravet-Syndrom ($n=4$, 12%) und Rett-Syndrom ($n=3$, 9%) und Down-Syndrom (Trisomie 21) ($n=2$, 6%). Darunter haben wir auch metabolische Erkrankungen zusammengefasst wie GLUT1-Deficiency oder Vitamin-B6-abhängige Epilepsie. Die Ergebnisse der genetischen Testung wurden in der Tab. 3 zusammengefasst. Unsere Kohorte zeichnet sich

durch einen sehr hohen Anteil von unbekanntem Epilepsien aus. Dazu gehören sowohl die idiopathische Epilepsie als auch Fälle, bei denen die Ursachenklärung nach der Standarddiagnostik nicht möglich war.

Tabelle 3. Ergebnisse der genetischen Testung der Studienkohorte

Syndrome und Mutationen	Anzahl Patienten (%)
Tuberöse Sklerose 1 (<i>TSC1</i> -Mutationen)	4 (11.8%)
Dravet-Syndrom (<i>SCN1A</i> -Mutation)	4 (11.8%)
Rett-Syndrom (<i>MECP2</i> -Mutationen)	3 (8.8%)
Down-Syndrom (Trisomie 21)	2 (5.9%)
Patau-Syndrom (Trisomie 13)	1 (2.9%)
Aicardi-Goutiers-Syndrom 1 (<i>TREX1</i> -Mutation)	1 (2.9%)
Wolf-Hirschhorn-Syndrom (4p16.3-Deletion)	1 (2.9%)
Hyperphosphatasie mit mentalem Retardierungssyndrom (<i>PIGV</i> -Mutation)	1 (2.9%)
Timotheus-Syndrom (<i>CACNA1C</i> -Mutation)	1 (2.9%)
MASA-Syndrom (<i>L1CAM</i> -Mutation)	1 (2.9%)
Frühkindliche epileptische Enzephalopathie 8 (<i>ARHGEF9</i> -Mutation)	1 (2.9%)
Frühkindliche epileptische Enzephalopathie 42 (<i>CACNA1A</i> -Mutation)	1 (2.9%)
<i>SCN5A</i> -Mutation	1 (2.9%)
Fokale Epilepsie mit Sprachstörung und mentaler Retardierung (<i>GRIN2A</i> -Mutation)	1 (2.9%)
Stoffwechselstörungen	3 (8.8%)
Mikrodeletionen /duplikationen	8 (23.6%)
○ Mikrodeletion 2q und Mikroduplikation 3q	
○ Mikroduplikation 1q und Mikrodeletion X	
○ Mikrodeletion 4p16.3	
○ Mikrodeletion 5q und partielle Monosomie 5q13.1-5q15	

3.4. Therapieschema

Von 75 Patienten, die sich ab dem ersten epileptischen Anfall in unserer Behandlung befanden, wurde bei 48 Patienten (64%) gleich nach dem ersten epileptischen Anfall mit einer medikamentösen Therapie begonnen. Von den 57 Patienten, die im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) erst nach mehreren epileptischen Anfällen vorstellig waren, bestand bei 17 Patienten schon eine medikamentöse Therapie und bei 32 Patienten wurde sie bei Erstvorstellung im SPZ initiiert. Etwa ein Viertel aller Patienten wurde mit nur einem AED behandelt (22,7% n=30), 25% der Patienten (n=33) mit zwei AED und 22,7% der Patienten (n=30) mit drei AED, 12,9 % der Patienten (n=17) mit vier AED und 14,4% der Patienten (n=14,4) mit insgesamt mehr als vier AED. Die Verteilung der kumulativ zum Zeitpunkt der Studie eingenommenen Medikamente zeigt die Abb. 3. Bei 3 Patienten (2,3%) wurde in Laufe der Studie keine medikamentöse Therapie initiiert.

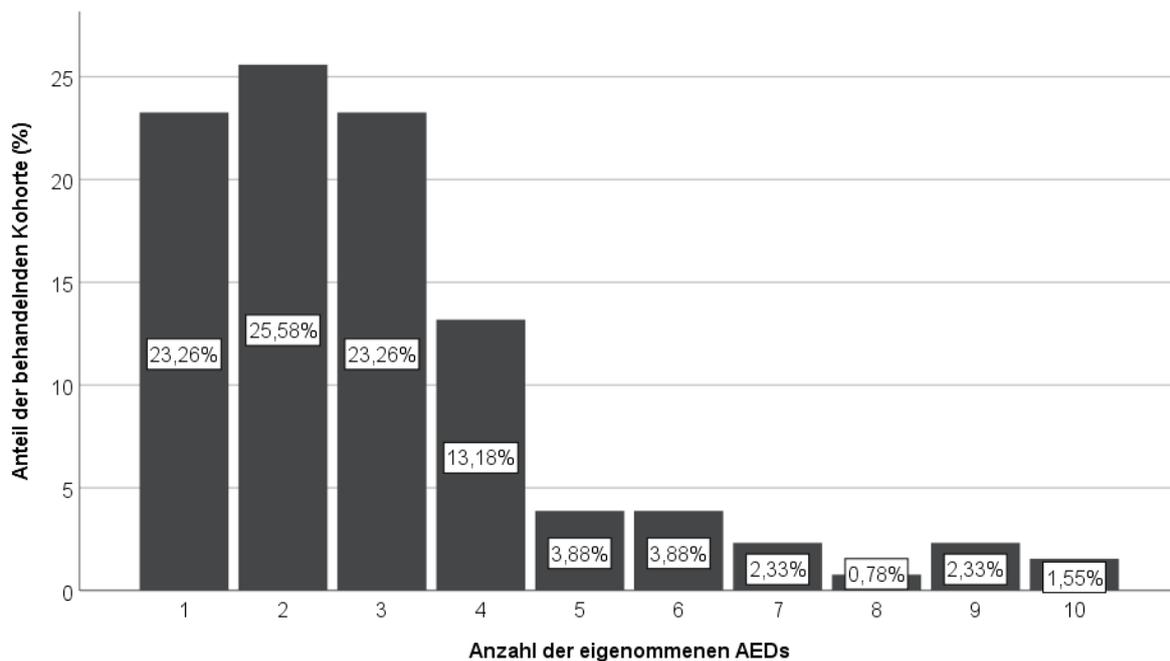


Abbildung 3: Einnahme der AED. Häufigkeitsverteilung der kumulativen Anzahl der eingenommenen AED in der gesamten Kohorte.

Die Epilepsiebehandlung wurde am häufigsten als Monotherapie begonnen (n=106, 81%). In 40% (n=42) der Fälle musste die anfängliche AED-Monotherapie zur AED-Polytherapie eskaliert werden. Bei 18% (n=23) der Patienten wurde initial eine Polytherapie begonnen. Fast die gesamte Kohorte 93% (n=119) erhielt eine medikamentöse Therapie mit AED für länger als zwei Jahre.

Das am weitesten verbreiteten Erstlinien-Antiepileptikum war Phenobarbital mit 29,4% (n=38), gefolgt von Valproat mit 23,3% (n=30), Levetiracetam mit 12,4% (n=16), Topiramamat mit 8,5 % (n=11), Vigabatrin mit 8,5% (n=11), Carbamazepin mit 5,4% (n=7), Sultiam mit 5,4% (n=7) und Oxcarbazepin mit 3,9% (n=5). Phenobarbital wurde am häufigsten als erstes Antiepileptikum bei Kindern mit Epilepsiebeginn in den ersten zwei Lebensjahren verabreicht, bei fast der Hälfte der Patienten (44%) wurde mit diesem AED begonnen. Bei Patienten mit Epilepsiebeginn zwischen dem 2-12 Lebensmonat wurde die Therapie am häufigsten mit Phenobarbital n=13 (28%) und Valproat n=13 (28%) begonnen. Nach dem Säuglingsalter wurde am häufigsten Valproat (31%), Phenobarbital (15%) Levetiracetam (13%) und Topiramamat (13%) verabreicht.

Die statistischen Auswertungen zeigen, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Ätiologie der Epilepsie und der Anzahl der erhaltenen Medikamente (χ^2 , $p=0.025$) besteht. Patienten mit strukturellen Ursachen ihrer Epilepsie erhielten im Durchschnitt mehr AED als Patienten mit Epilepsie unbekannter oder genetischer Ursache. Die Abb. 4 stellt bildlich die Anzahl der kumulativ eingenommenen Medikamente in Abhängigkeit von Alter bei Epilepsiebeginn und aufgeteilt auf Epilepsieätiologie dar.

Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter bei Beginn der Epilepsie und kumulativen Anzahl der Medikamente gefunden (χ^2 , $p=0.026$). Je jünger der Patient beim ersten epileptischen Anfall war, desto größer war die Wahrscheinlichkeit, dass er kumulativ mehr AED erhielt und dass die Epilepsie medikamentenrefraktär wurde. Patienten, die ihren ersten epileptischen Anfall innerhalb des ersten Lebensjahrs erlitten, nahmen signifikant mehr Medikamente (MW: 3,29) als Kinder, bei denen der erste epileptische Anfall zwischen ersten und zweiten Lebensjahr auftrat (MW: 2,10). (Mann-Whitney-U-Test, $p=0.001$). Dies wird in der Abb. 5 dargestellt.

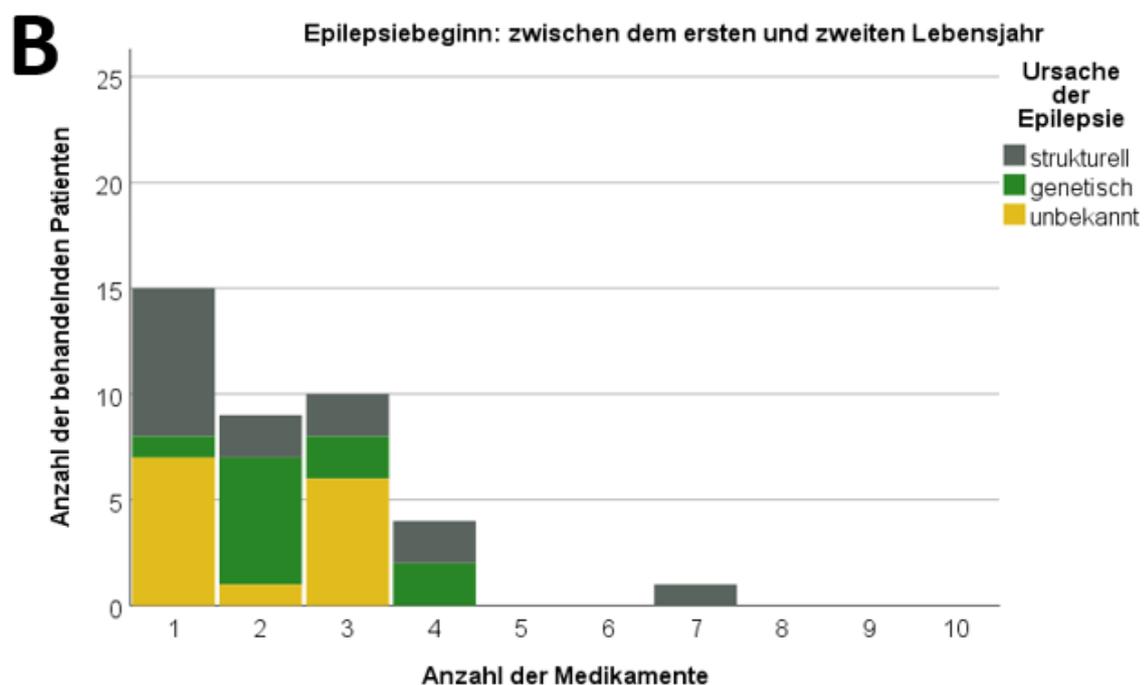
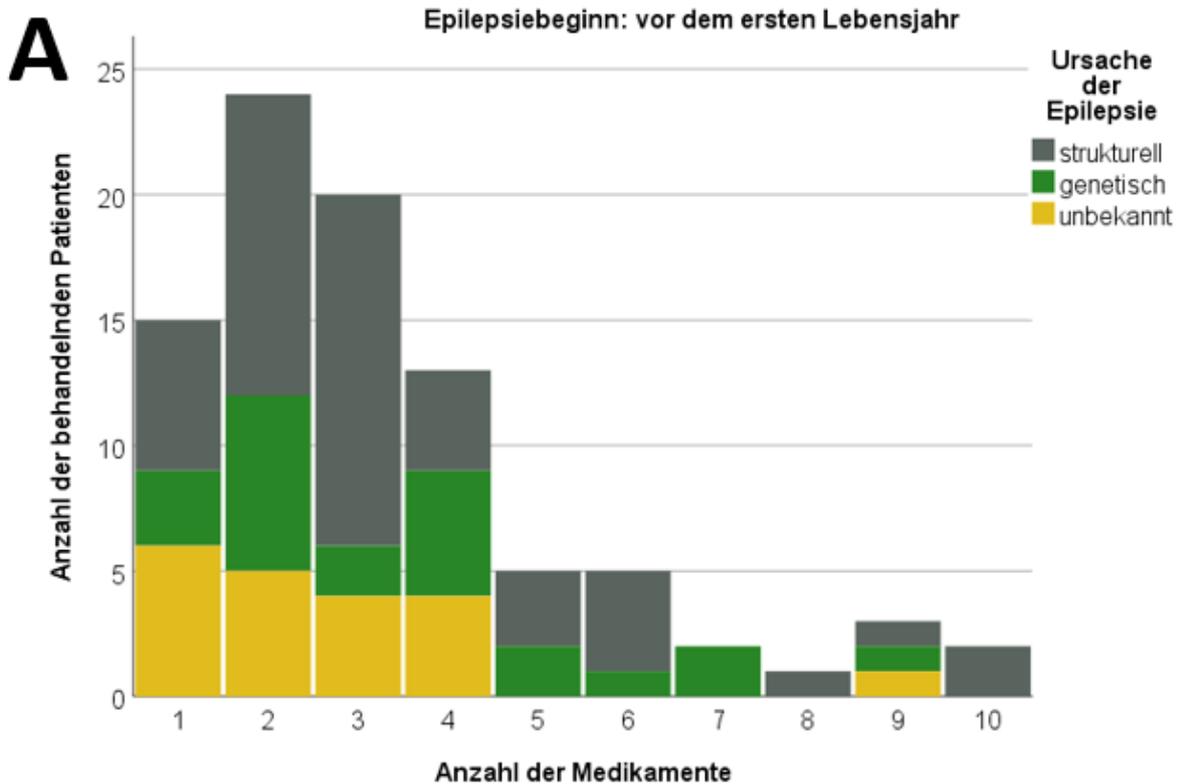


Abbildung 4: Medikamenteneinnahme bei Kindern mit Epilepsiemanifestation
(A) Häufigkeitsverteilung der kumulativen Anzahl der eingenommenen AED bei Kindern mit Epilepsiebeginn unter ersten Lebensjahr aufgegliedert in Epilepsieätiologie. **(B)** Häufigkeitsverteilung der kumulativen Anzahl der eingenommenen AED bei Kindern mit Epilepsiebeginn zwischen erstem und zweitem Lebensjahr aufgegliedert in Epilepsieätiologie.

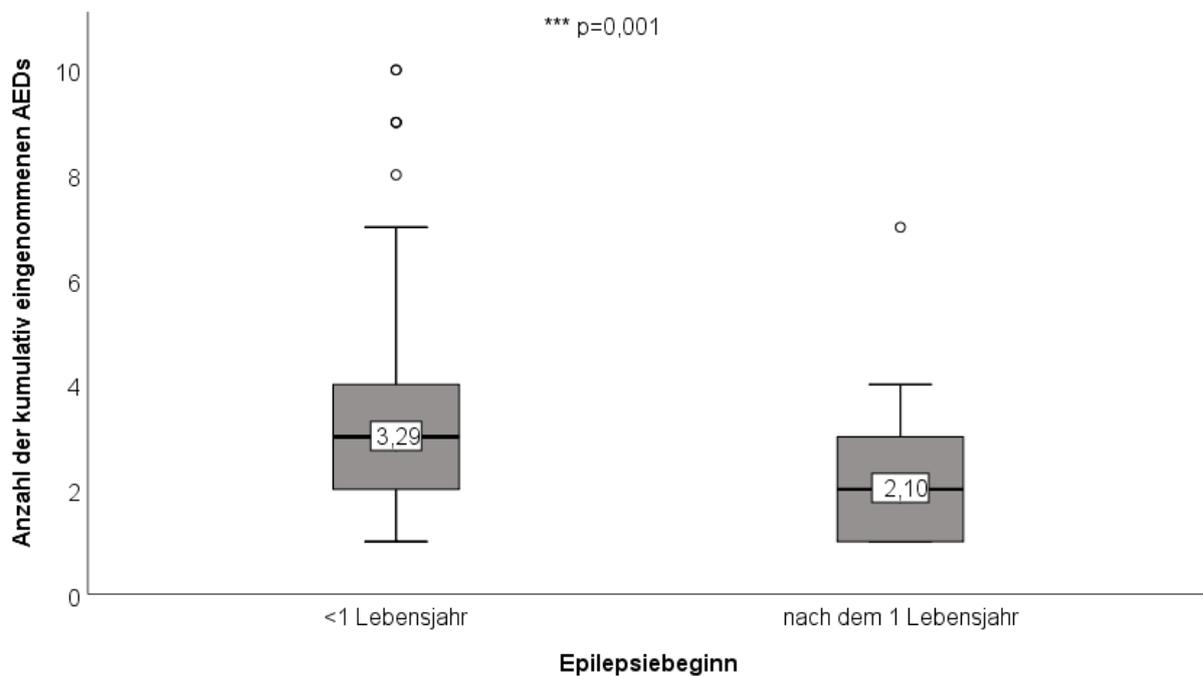


Abbildung 5: Vergleich der Mittelwerte der kumulativen Medikamentenanzahl in Hinblick auf Alter bei Epilepsiemanifestation. *Patienten mit Epilepsiebeginn innerhalb des ersten Lebensjahrs nahmen im Durchschnitt 3,29 Medikamente. Kinder mit Epilepsiebeginn zwischen erstem und zweitem Lebensjahr nahmen im Durchschnitt 2,10 Medikamente, (Mann-Whitney-U-Test, $p=0.001$).*

Wir fanden ferner eine Korrelation zwischen der Häufigkeit des Status epilepticus und der Anzahl der zur Behandlung verwendeten AED (χ^2 , $p=0.031$). Eine hohe Zahl von kumulativen AED, die zur Kontrolle der Anfallsaktivität notwendig waren, korrelierte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, einen oder mehrere Status epileptici zu erleben. Von allen Patienten, bei denen ein Status epilepticus aufgetreten ist, wurden 63% mit mindestens drei AED behandelt.

3.5. Anfallskontrolle und Therapieentzug

Wir analysierten die Wirksamkeit der AED in Hinsicht auf die Anfallsreduktion und in Hinsicht der Erreichung von Anfallsfreiheit. Die Effektivität der Medikamente wird in Tab. 4 zusammengefasst.

Tabelle 4. Wirksamkeit der AED in Hinsicht auf Anfallsreduktion und Anfallsfreiheit

AED-Anzahl	Gesamtzahl der Patienten unter diesem Schema (n=)	% der Patienten, die mit dem AED-Schema eine Anfallsreduktion erreichen	Anfallsreduktion in % der gesamten Studienkohorte n=129	% der Patienten, die mit dem AED-Schema Anfallsfreiheit erreichen	Anfallsfreiheit in % der gesamten Studienkohorte n=129	% der gesamten Studienkohorte, die Anfallsfreiheit erreicht n=60
erste	129	54.3% (70/129)	54.3%	26.4% (34/129)	26.4%	56.7%
zweite	99	59.6% (59/99)	45.7%	28.3% (28/99)	21.7%	46.7%
dritte	66	65.1% (43/66)	33.3%	22.7% (15/66)	11.6%	25.0%
vierte	36	66.6% (24/36)	18.6%	19.4% (7/36)	5.4%	11.7%
fünftes	19	52.6% (10/19)	7.8%	0% (0/19)	0%	0%
sechste	14	28.6% (4/14)	3.1%	7.1% (1/14)	0.8%	1.7%
siebte	9	44.4% (4/9)	3.1%	0% (0/9)	0%	0%
achte	6	33.3% (2/6)	1.6%	16.7% (1/6)	0.8%	1.7%
neunte	5	40% (2/5)	1.6%	20% (1/5)	0.8%	1.7%

Die Anfallsreduktion wurde bei 54% aller Patienten mit dem ersten AED, bei 46% aller Patienten mit dem zweiten AED und bei 33% aller Patienten mit dem dritten AED erreicht. Dabei wurde nicht unterschieden, ob das nachfolgende Medikament in einer Kombination gegeben wurde oder umgestellt wurde. Die Anfallsfreiheit wurde bei 34 Patienten (26,4%) mit dem ersten AED, bei 28 Patienten (21,7%) mit dem zweiten AED, bei 15 Patienten (11,6%) mit dem dritten AED bei Patienten in der ganzen Kohorte erreicht. Die prozentuelle Verteilung der Anfallsfreiheit unter den Patienten, die diese Therapieschemata erhalten haben, war für das erste, zweite, dritte und vierte AED wie folgt: 26,4%, 28,3%, 22,7% und 19,4%.

Die Wirksamkeit der ersten beiden AED bei der Erreichung der Anfallsfreiheit betrug 48% in der gesamten Studienkohorte; d. h. 52% aller Kinder mit Anfallsbeginn in den ersten zwei Lebensjahren hatten therapierefraktäre Epilepsien. Die Wahrscheinlichkeit, Anfallsfreiheit zu erlangen, in Hinsicht auf die ganze Studienkohorte nahm nach zwei AED stark ab. Bei einigen Patienten (n=14) kam es nach einem Zeitraum von einem Jahr Anfallsfreiheit unter der Therapie zu einem Rückfall, sodass eine Änderung oder Ergänzung der Therapie durch ein neues Medikament erforderlich wurde.

Insgesamt unterzogen sich 38 Patienten (29.5%) einem Therapieentzug, der nur bei 20 Patienten (15,5%) erfolgreich war. Bei 91 Patienten (70,5%) war ein Therapieentzug nie versucht worden. Die unbekannte Ursache der Epilepsie ist mit einem besseren Therapieergebnis verbunden, da bei diesen Patienten häufiger (n=11, 55%) ein erfolgreicher Medikamentenentzug durchgeführt wurde als bei Patienten mit genetischer oder struktureller Ätiologie, nämlich bei 20% (n=4) bzw. 25% (n=5) (χ^2 ; $p=0.020$).

Wie erwartet korrelierte die Anzahl der Medikamente negativ mit der Wahrscheinlichkeit Anfallsfreiheit zu erreichen (χ^2 , $p=0.004$), sowie einen Medikamentenentzug zu erleben (χ^2 , $p=0.003$). Als die Zahl der zur Behandlung verwendeten Medikamente zunahm, nahm der Prozentsatz der Kinder, die anfallsfrei wurden, ab. Die Abb. 6 stellt die Zahl von Patienten in Hinsicht des versuchten bzw. nicht versuchten Therapieentzugs aufgeteilt auf Anzahl der Medikamente dar. Es wird ersichtlich, dass mit der steigenden Zahl der kumulativ verabreichten Arzneimittel dem Erfolg eines Therapieentzugs abnimmt und am größten bei Patienten ist, die mit nur einem Medikament behandelt wurden.

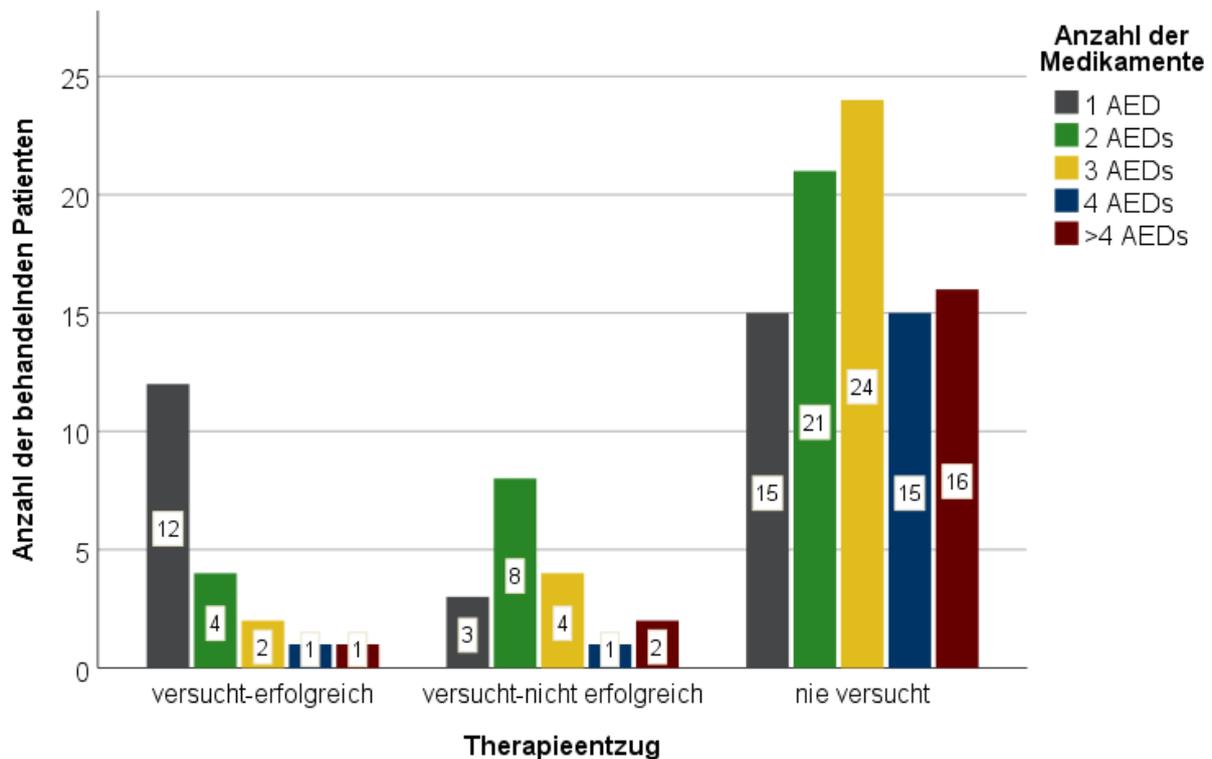


Abbildung 6: Therapieentzugs-Strategien. Anzahl der Patienten unterteilt auf Anzahl der eingenommenen Medikamente in Abhängigkeit auf das Therapieentzug-Schema.

Patienten, die einen erfolgreichen Therapieentzug durchgemacht haben, hatten signifikant weniger Medikamente eingenommen (Mittelwert: 1,75) als Patienten bei denen so ein Versuch nicht erfolgreich war (Mittelwert: 2,89) (Mann-Whitney-U-Test; $p=0.024$). Patienten, bei denen nie ein Therapieentzug unternommen wurde, haben im Mittel 3,27 Medikamenten eingenommen. Aus den Angaben zum letzten Zeitpunkt der Studie ging heraus, dass 47% Patienten ($n=60$) anfallsfrei wurden. Darunter ein Patient, der sich einer Liquor-Shunt-Anlage unterzog. Die Abb. 7 stellt das Medikamentenregime zum letzten Zeitpunkt der Studie dar.

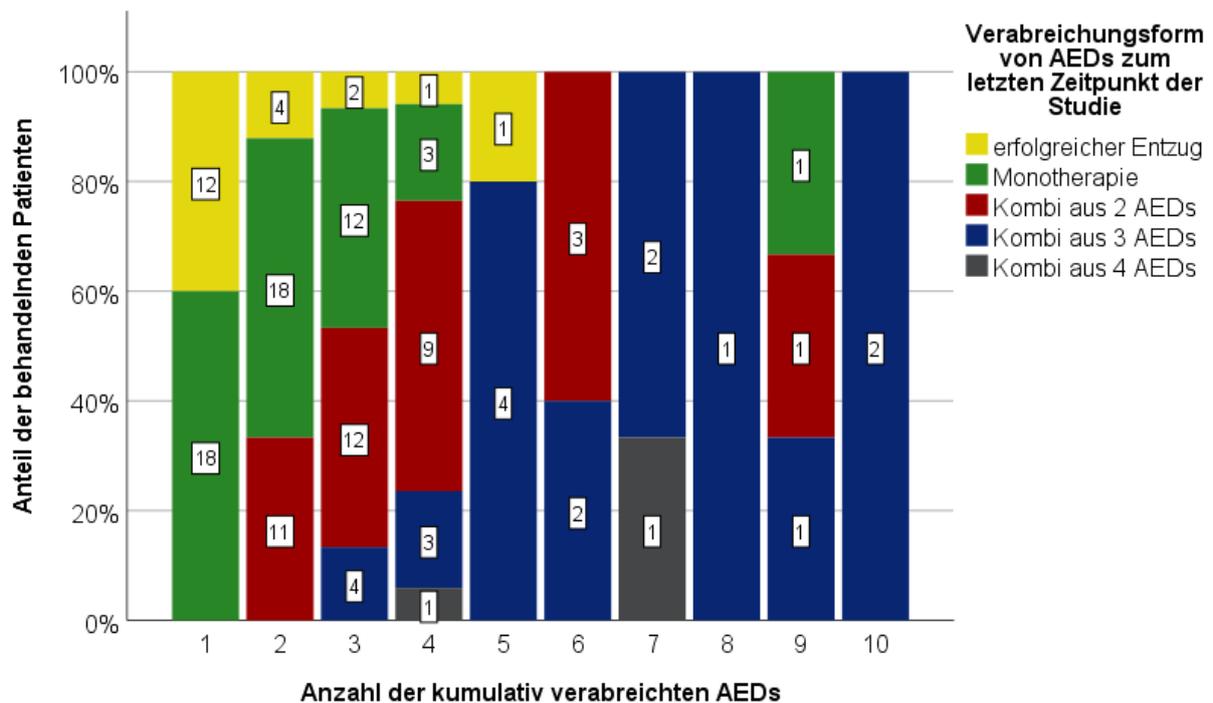


Abbildung 7: AED – Verabreichung-Schemata zum letzten Zeitpunkt der Studie

Verabreichung-Schemata zum letzten Zeitpunkt der Studie. Unter Patienten mit kumulativ einem AED unterzogen sich 40% einem erfolgreichen Therapieentzug. Unter Patienten mit kumulativ 2 AED wurden 54,5% mit Monotherapie und 33,3% mit Kombinationen von 2 AED am Ende der Nachbeobachtung behandelt wobei 12,2% unterzogen sich einen erfolgreichen Therapieentzug. 40% der Patienten mit kumulativ 3 AED wurden mit Monotherapie, 40% mit Kombinationen von 2 AED, 13,3% mit Kombinationen von 3 AED am Ende der Nachbeobachtung behandelt und 6,6% unterzogen sich einen erfolgreichen Therapieentzug. Insgesamt wurden am Ende der Studie 40,3% der Patienten mit Monotherapie, 27,9% mit einer Kombinationstherapie mit 2 AED und 14,7% mit Kombinationen aus 3 AED und 1,5% mit Kombinationen aus 4 AED behandelt.

3.6. Psychosozialer Ausgang in Abhängigkeit von Ätiologie der Epilepsie und Therapie

Neurokognitive Tests wurde bei 31% der Patienten (n=41) durchgeführt, bei 41% (n=54) der Kohorte war die Testung wegen schwerer geistiger Behinderung nicht durchführbar. Bei 28% (n=37) aller Patienten wurden keine Tests durchgeführt, weil entweder die kognitive Entwicklung des Patienten nach Ansicht der Ärzte normal war (n=4 – kategorisiert als durchschnittlich) oder weil es keinen Vermerk in der Akte gab (n=33). Der Zeitpunkt der neurokognitiven Tests unterschied sich von Patienten zu

Patienten ebenso wie der Zeitpunkt des Auftretens von Verhaltensproblemen. Gesamt-IQ-Werte von K-ABC (n=15), SONR (n=23), WPSSI (n=6) und HAWIK-IV (n=9) wurden analysiert. Unterdurchschnittliche Leistungen zeigten 88% (n=87), durchschnittlich 12% (n=12) und überdurchschnittlich 0% (n=0). Die höhere Anzahl von Tests als untersuchte Patienten resultiert aus der Tatsache, dass einige Personen mit mehr als einem neurokognitiven Test getestet wurden. Dennoch waren die Ergebnisse der Tests gleich.

Eine strukturelle Ursache der Epilepsie und das frühe Alter zu Beginn der Epilepsie korrelierte mit einem schlechteren kognitiven Ergebnis der Testung bei pädiatrischen Patienten (χ^2 , $p=0.002$; χ^2 , $p=0.025$). Die Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der neurokognitiven Testung aufgeteilt nach Alter bei Erkrankungsmanifestation. Es wird ersichtlich, dass ein durchschnittliches Ergebnis der kognitiven Testung eher bei Patienten mit späterem Epilepsiebeginn auftrat und der Epilepsiebeginn im ersten Lebensjahr mit unterdurchschnittlichem Ergebnis korreliert.

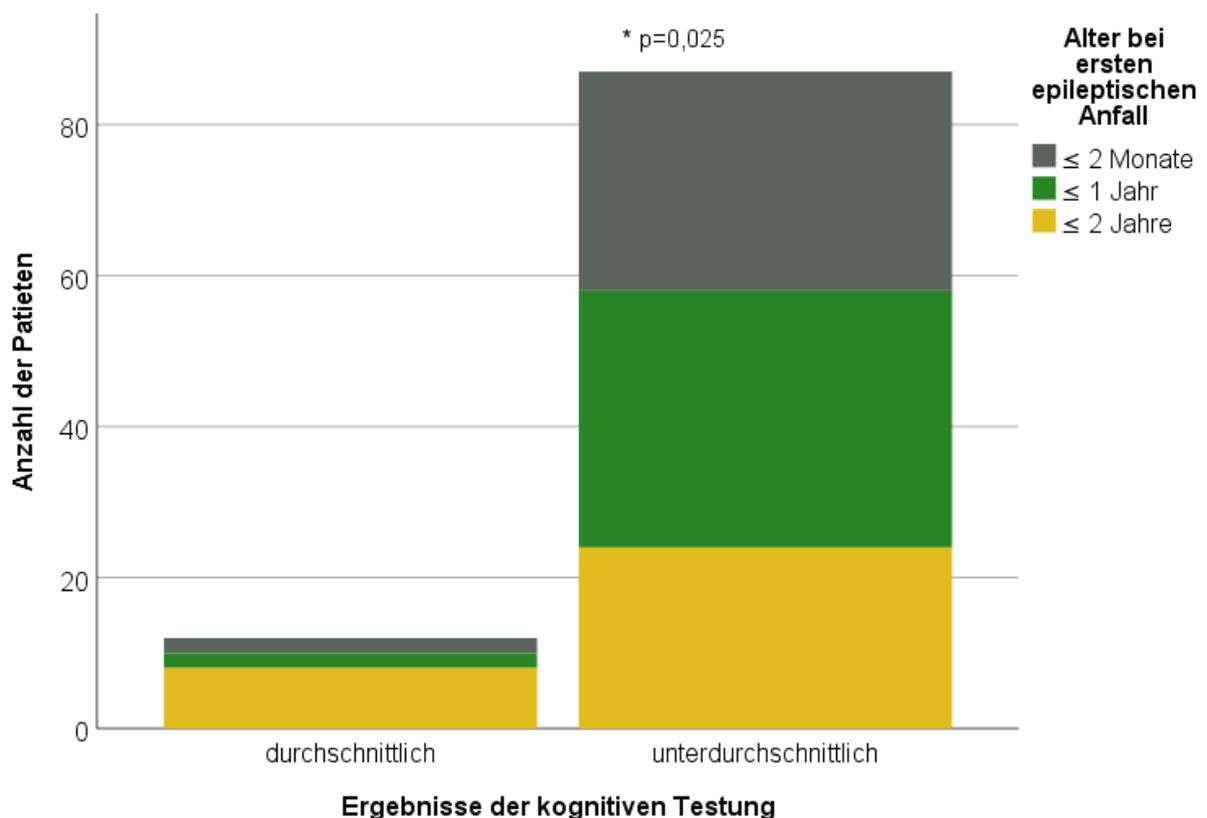


Abbildung 8: Ergebnisse der kognitiven Testung in Abhängigkeit von Alter bei Epilepsiemani festation.

Kinder mit durchschnittlichen Ergebnissen der neurokognitiven Tests haben signifikant weniger Medikamente erhalten (MW: 1,78) als Kinder, die mit

unterdurchschnittlichen Ergebnissen (MW: 3,17) (Mann-Whitney-U-Test; $p=0.021$). Was in dem Boxplot (Abb. 9) bildlich dargestellt wurde.

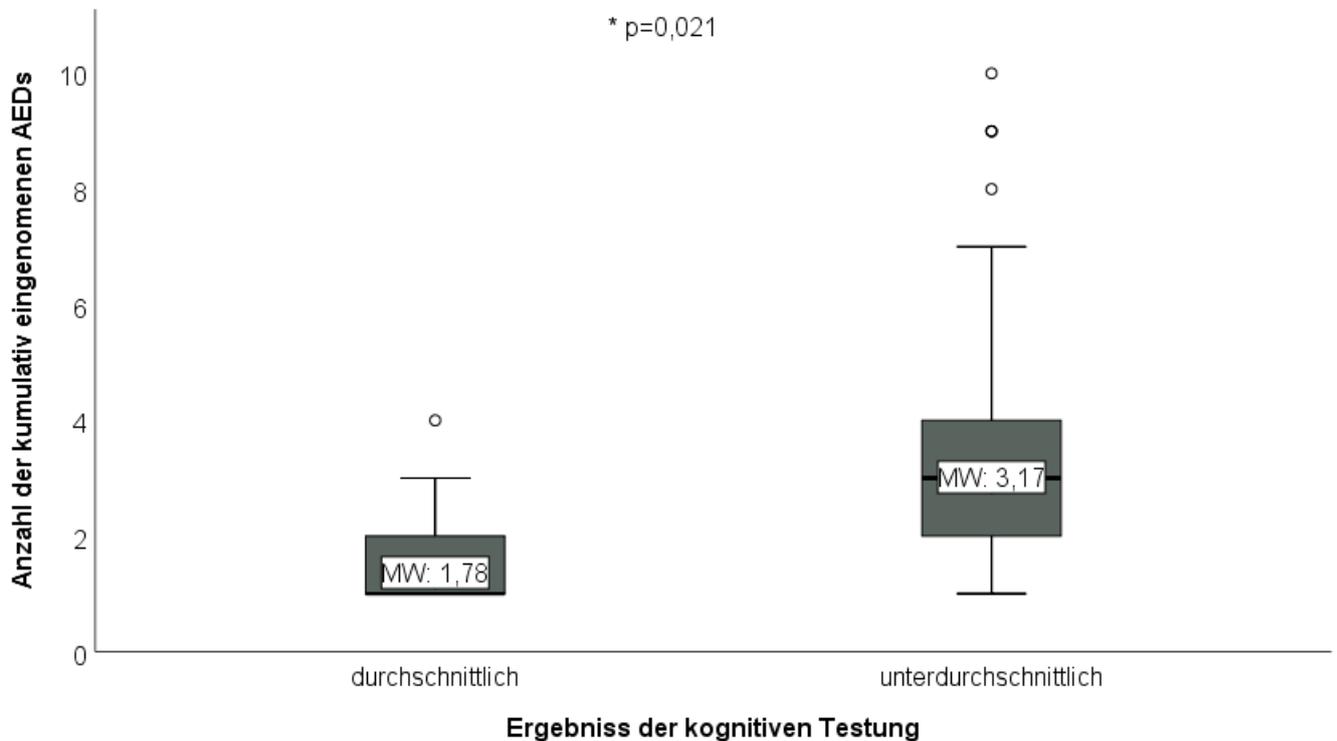


Abbildung 9: Ausmaß der Therapie und Kognition. Verteilung der kumulativen Medikamentenanzahl abhängig von den Ergebnissen der kognitiven Testung.

Gemäß den statistischen Ergebnissen hatten Kinder mit einem durchschnittlichen neurokognitiven Testergebnis eine größere Chance auf einen erfolgreichen AED-Entzug als Kinder mit einem unterdurchschnittlichen Testergebnis, nämlich 56% gegenüber 13% (Fisher, $p=0.011$).

Verhaltensprobleme wie aggressives und autoaggressives Verhalten wurden bei fast einem Drittel aller Patienten dokumentiert ($n=41$, 31%). Eine mögliche Korrelation zwischen den verabreichten AED und Verhaltensproblemen wurde bei 16 Patienten anhand der Anamnese oder Patientenbeobachtung festgestellt. Es wurden keine signifikanten Korrelationen mit Epilepsieätiologie, Alter bei Epilepsiebeginn, kumulativen Anzahl der AED und den Ergebnissen der kognitiven Testung gefunden.

Daten zu Besuch der Kindertagesstätte wurden in 106 Fällen und zur Beschulung in 90 Fällen erfasst. Vor der Einschulung besuchten 84% ($n=89$) der Patienten eine Kindertagesstätte mit Integrationsstatus. Später besuchten nur noch 14% ($n=13$) die

Regelschule, während die meisten Patienten (86%, n=77) insbesondere aufgrund von Lernschwierigkeiten, geistiger und körperlicher Behinderung spezielle Förderschulen besuchten. Schulrückstellung wurde bei 25 Patienten durchgeführt. Die Kreisdiagramme zeigen die prozentuelle Verteilung der Beschulung aufgeteilt in Alter bei Epilepsiebeginn. Umso früher der Epilepsiebeginn, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, dass die Kinder eine Integrations-Kita oder Förderschule besuchten (KITA – χ^2 , $p=0.016$, Schule- χ^2 , $p=0.039$). Die Abbildung 10 veranschaulicht die Beschulungsform der Kinder, aufgeteilt nach dem Alter der Epilepsiemanifestation. Hier wird gezeigt, dass mehr Kinder mit frühen Manifestationsbeginn der Erkrankung eine sonderpädagogische Einrichtung besucht haben.

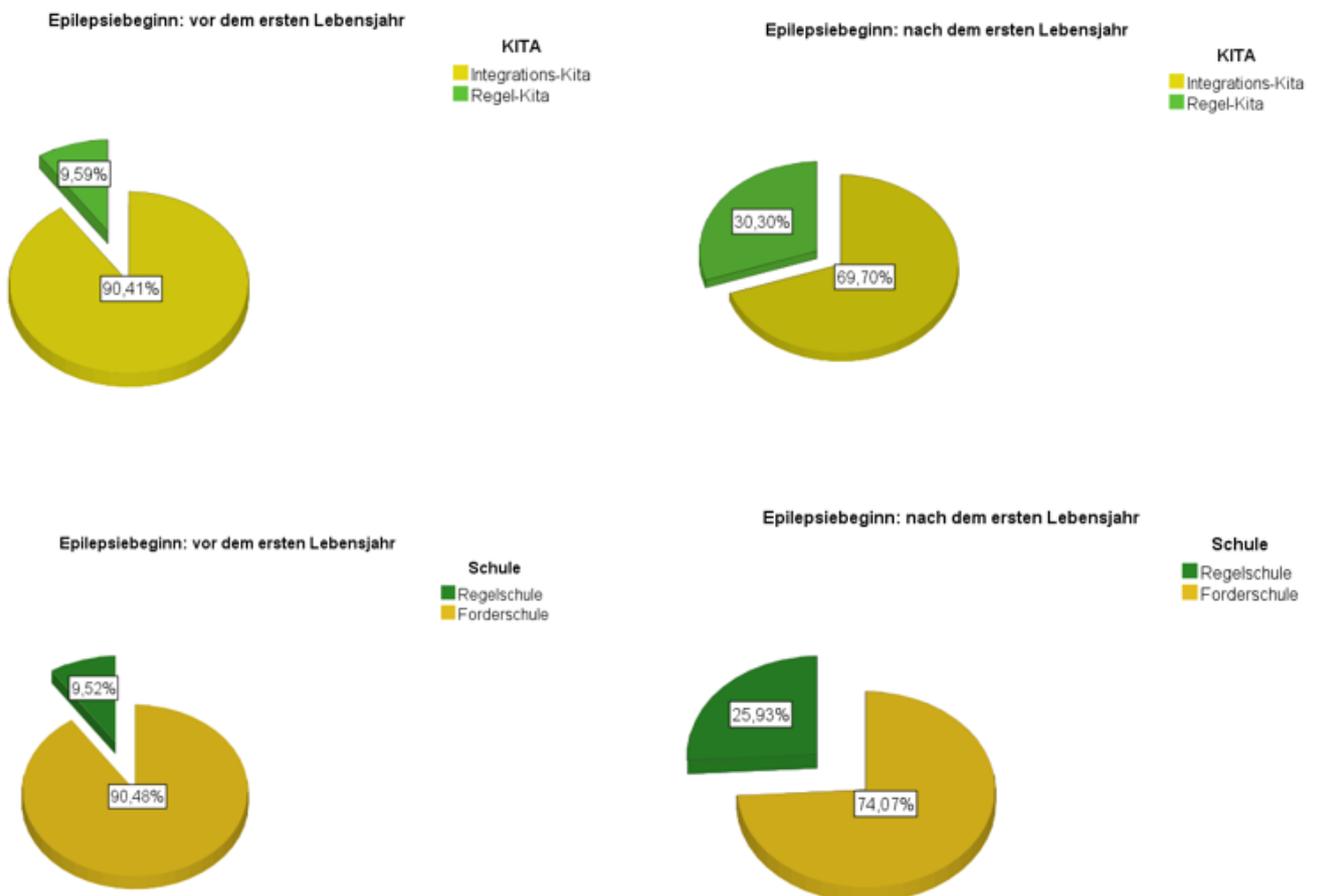


Abbildung 10: Beschulung und von Alter bei Epilepsiemanifestation. Darstellung der Häufigkeit von Beschulungsformen in unserer Kohorte in Abhängigkeit von dem Alter bei Epilepsiemanifestation.

Kinder, die eine Integrations-Kita besuchten, haben durchschnittlich mehr antiepileptischen Arzneimittel (MW 3,12) eingenommen als Kinder, die Regel-Kita besuchten (MW:1,93) (Mann-Whitney-U-Test, $p=0.015$). Eine ähnliche Verteilung wurden bei Schultyp beobachtet - Kinder in Förderschulen bekamen im Mittelwert

3,26 Medikamente während Kinder in Regelschulen nur 1,93 (Mann-Whitney-U-Test, $p=0.014$). Der Besuch einer sonderpädagogischen Einrichtung war auch mit einer niedrigeren Chance für einen erfolgreichen Therapieentzug verbunden (KITA – χ^2 , $p=0.015$, Schule- χ^2 , $p=0.023$). Die Zahlen legen offen, dass ein Zusammenhang zwischen der Auswahl der Ausbildungsstätte und den Ergebnissen der kognitiven Testung besteht (KITA - χ^2 , $p<0.0001$, Schule- χ^2 , $p<0.0001$) als auch dem Vorhandensein der Pflegestufe (KITA- χ^2 , $p<0.0001$, Schule- χ^2 , $p<0.0001$). Tabelle 5 fasst alle p-Werte der Korrelationen der Beschulung mit anderen Studienvariablen zusammen.

Tabelle 5: P-Wert des Chi-Quadrat-Tests unter den Studienvariablen.

Variablen der Studie	KITA	Schule
Epilepsie-Ätiologie	$p=0.005^{**}$	$p=0.634$
Alter des Epilepsiebeginn	$p=0.016^*$	$p=0.039^*$
Anzahl der AED's	$p=0.018^*$	$p=0.028^*$
Therapie-Entzug	$p=0.015^*$	$p=0.023^*$

* $p<0.05$, ** $p<0.01$.

Auch die Angaben zur familiären Situation der Kinder wurden erfasst: 73,5% ($n=97$) lebten in der Ursprungsfamilie, 9,8% ($n=13$) der Kinder wurden von einem Elternteil alleinerzogen, 4,5% ($n=6$) wohnten im Heim, 3,8% ($n=5$) in einer Pflegefamilie, 2,3% ($n=3$) in einer Patchwork-Familie, 6,1 % ($n=8$) in unklaren Verhältnissen.

61,4% der Kinder haben eine Pflegestufe erteilt bekommen. Wir fanden signifikante Korrelationen zwischen dem Vorhandensein der Pflegestufe und der Epilepsieätiologie (χ^2 , $p=0.005$), Ergebnissen der kognitiven Testung (χ^2 , $p=0.000$), dem Medikamentenentzug (χ^2 , $p=0.010$), sowie Verhaltensauffälligkeiten (χ^2 , $p=0.004$). Patienten ohne Pflegestufe erhielten kumulativ weniger Medikamente (MW: 2,40), als Patienten mit Pflegestufe (MW: 3,33) (Mann-Whitney-U-Test, $p=0.005$). Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Pflegestufe und dem Epilepsiebeginn, Anfallsfreiheit bzw. Häufigkeit des Status epilepticus.

Von insgesamt 123 Patienten wurden Informationen zu der Teilhabe am sozialen Leben erfasst. Davon waren 73% nicht altersgerecht und nur 33 Patienten (27%) zeigten eine altersgerechte Entwicklung im Sinne der Entwicklung sozialer Kontakte. Patienten mit nicht altersgerechter Entwicklung haben signifikant mehr Medikamente eingenommen (MW: 3,23), als Patienten mit altersgerechter Entwicklung (MW: 2,30)

(Mann-Whitney-U-Test, $p=0.001$). Es fanden sich Korrelation zwischen der Variable der Teilhabe an sozialen Leben und –Alter bei Epilepsiebeginn (χ^2 , $p=0.014$), Epilepsieätiologie (χ^2 , $p=0.004$), Medikamentenentzug (χ^2 , $p<0.0001$), Anfallsfreiheit (χ^2 , $p=0.026$), Ergebnisse der kognitiven Testung (χ^2 , $p<0.0001$), Vorhandensein der Pflegestufe (χ^2 , $p=0,000$), Schule (χ^2 , $p<0.000$), KITA (χ^2 , $p<0.0001$).

Bei 119 Patienten wurden die Informationen über die aktuelle Anfalls- und Epilepsiesituation bei letzter ärztlicher Vorstellung erhoben. Bei 96 Patienten kam subjektiv zu einer Verbesserung des Anfallsgeschehens, in 18 Fällen änderte sich die Situation nicht, und in 5 Fällen verschlechterte sich die Gesamtlage.

4. Diskussion

Zu den wichtigsten Aussagen unserer Studie gehören:

- (1.) Es bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen den unterdurchschnittlichen kognitiven Ergebnis und der strukturellen Ursache der Epilepsie und dem jüngeren Alter bei Epilepsiebeginn bei Patienten mit einem ersten epileptischen Anfall im Alter unter zwei Jahren.
- (2.) Die Wirksamkeit des ersten Antiepileptikums betrug 26,4% in Hinsicht auf Anfallsfreiheit und 54,3% in Hinsicht auf Anfallsreduktion.
- (3.) Die Wirksamkeit der ersten beiden AED bei der Erreichung der Anfallsfreiheit beträgt 48% in der gesamten Studienkohorte; d. h. mehr als die Hälfte aller Kinder (52%) mit Anfallsbeginn in den ersten beiden Lebensjahren hatten therapierefraktäre Epilepsien.
- (4.) Patienten mit erstem epileptischem Anfall in den ersten 12 Lebensmonaten hatten häufiger ein unterdurchschnittliches Ergebnis in kognitiver Testung, besuchten häufiger eine Integrations-Kita oder spezielle Förderschule, erhielten häufiger eine Pflegestufe und wurden mit signifikant mehr Medikamenten behandelt, als Kinder mit Epilepsiebeginn zwischen dem 12 und 24 Lebensmonat.
- (5.) Ein versuchter und erfolgreicher Therapieentzug wurde bei 15,5% der Studienkohorte beobachtet.
- (6.) Anfallsfreiheit wurde bei knapp der Hälfte aller Kinder (47%) in der Studienkohorte erreicht.
- (7.) Verhaltensauffälligkeiten wurden bei 31% der Patienten beobachtet.
- (8.) Die meisten Patienten besuchten eine Kindertagesstätte mit Integrationsstatus (84%), und später auch eine spezielle Förderschule (86%).
- (9.) Bei den meisten Patienten wurde eine Pflegestufe erteilt (61,4%).
- (10.) Die Mehrheit der Kinder (73%) war in Hinsicht auf die sozialen Kontakte nicht altersgerecht entwickelt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Epilepsieform, ihre Therapie und assoziierte kognitive und psychosoziale Faktoren bei Kindern mit Krankheitsmanifestation vor dem 2. Lebensjahr analysiert. Für diese Subpopulation existieren kaum Studien, und die vorhandenen Studien konzentrierten sich auf spezifische Teilaspekte der Erkrankung, eine Facette der Therapie [73], Epilepsie-Outcome [74-77] oder Kognition [76, 78]. Ziel dieser Studie war die Analyse der Wechselwirkungen von Epilepsie mit Anfallsbeginn in den ersten zwei Lebensjahren auf verschiedene Aspekte der neurokognitiven und verhaltenspsychologischen Entwicklung. Wir untersuchten mehrere Aspekte dieser Gruppe, um einen detaillierten Einblick in mögliche modifizierende Faktoren zu bekommen, die ein ganzheitliches Outcome der Patienten vorhersagen könnten und so von einer großen klinischen Relevanz sein können.

Epilepsieätiologie und Kognition

In unserer Studie hatten 46,2% der Patienten strukturelle Veränderungen im Gehirn, die für die Epilepsie mit dem Beginn in den ersten zwei Lebensjahren verantwortlich waren. Ähnliche Verteilung der Epilepsieätiologie wird in anderen Studien mit Kindern ähnlichen Alters bei Erstmanifestation der Epilepsie beobachtet [74, 75]. Der prozentuelle Anteil dieser Ursache ist in dieser Subpopulation viel höher als in der pädiatrischen Kohorte mit dem mittleren Alter von 5 Jahre bei Ausbruch der Erkrankung, wo die strukturellen Epilepsien einen ca. 28-prozentigen Anteil darstellen [79]. Die strukturelle Ätiologie der Epilepsie ist meist auf eine erworbene Ursache zurückzuführen, die Kinder nach komplikationsreichen Geburten davontrugen bzw. in ersten Lebenstagen erlitten oder auf angeborene Hirnfehlbildungen mit einem genetischen Hintergrund [16]. Mehrere Autoren berichten, dass der APGAR Score von <7 fünf Minuten nach der Geburt auf ein erhöhtes Risiko für Epilepsie hindeuten kann [80, 81]. Und obwohl der APGAR Score eine unspezifische Einschätzungsmethode darstellt und nicht spezifisch für perinatale Asphyxie ist, kann ein niedriger Wert in Kombination mit neonataler Enzephalopathie als ein Risikofaktor für Epilepsie angesehen werden [82]. In unserer Kohorte haben ein Drittel der Kinder Geburtskomplikationen erlitten. Unter den Kindern mit struktureller Ursache der Epilepsie stellten die mit hypoxisch-ischämischer Schädigung den größten Anteil dar, gefolgt von Missbildungen der kortikalen Entwicklung und Schädel-Hirn-Trauma, wie auch in anderen Studien beobachtet [75, 83].

Die Prozesse, die zu den kognitiven Beeinträchtigungen führen, sind nicht bis in das Detail erklärt und sind so heterogen wie die Epilepsie selbst. Als ein Beispiel wurde dokumentiert, dass epileptische Anfälle bei Temporallappenepilepsie neurodevelopmentale Veränderungen auslösen, die schließlich zu Gedächtnisstörungen führen [84]. In einer retrospektiven Studie bei Kindern mit Epilepsiebeginn in ersten zwei Lebensjahren wurde eine signifikante Korrelation zwischen symptomatischer Ursache der Epilepsie und neurokognitiven Entwicklungsstörung gefunden [76]. Unsere Studie zeigt ähnliche Ergebnisse in dieser Hinsicht, da sie veranschaulicht, dass Patienten mit struktureller Ursache der Epilepsie signifikant schlechter in der kognitiven Testung abschnitten. In Studien über Epilepsie in Kindesalter mit späteren Epilepsieausbruch wird die symptomatische Ätiologie häufig mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden [64, 85, 86]. In diesen Studien wird repetitiv das junge Alter bei Erkrankungsbeginn als ein weiterer Risikofaktor erkannt [64, 85, 87]. Eine frühe Krankheitsmanifestation ist mit längerer Epilepsiedauer verbunden sowie mit kumulativ mehr epileptischen Anfällen, die das reifende Gehirn schädigen können, als auch längeren unspezifischen Auswirkung der medikamentösen Therapie.

Bei Patienten mit struktureller oder genetischer Ursache der Epilepsie ist es schwierig herauszufinden, ob die kognitiven Defizite die Folge der ätiologischen Hirnveränderungen oder der Epilepsie selbst sind. Es ist wahrscheinlich, dass die negativen Auswirkungen auf die kognitive Funktion aufgrund der zugrunde liegenden strukturellen Veränderungen bereits vor Beginn der symptomatischen Epilepsie vorhanden sind. Es wurden Hinweise darauf gefunden, dass Kinder mit neu diagnostizierter Epilepsie im Durchschnitt mehr kognitive Beeinträchtigungen und Verhaltensauffälligkeiten hatten als eine Kontrollgruppe [88]. Auch im Vergleich mit Geschwistern [89] und Schulkameraden [68] sind die Unterschiede am Anfang der Erkrankung signifikanter in Hinsicht auf die kognitiven Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten. Das Verhältnis zwischen Epilepsie und kognitiver Funktion scheint bidirektional zu sein.

Eine MRT Untersuchung ist eine der wichtigsten diagnostischen Verfahren in der Diagnostik der Epilepsie, vor allem bei Epilepsiebeginn unter zwei Jahren und liefert je nach dem Auflösungsvermögen sehr genaue Informationen zu den möglichen Ursachen der Epilepsie [34]. Vor dem Hintergrund, dass ein geringer Prozentsatz der Patienten eine 3-Tesla MRT-Untersuchung sowie nur 50% unserer Kohorte eine

genetische Diagnostik erhielten, könnten einige strukturelle und genetische Ursachen der Epilepsie in unserer Population untererkannt bleiben. Eine genetische Testung wurde häufig von den Eltern oder Kinderbetreuern abgelehnt, vorwiegend aus Gründen der Unvereinbarkeit mit Ihrem Glauben oder privaten Überzeugungen. Bei insgesamt 28,4% der Patienten in unserer Kohorte war die Ätiologie der Epilepsie unbekannt. Das widerspiegelt die Herausforderung, die die Epilepsie mit frühen Manifestationsbeginn bei Kindern mit sich bringt. In einigen Fällen hatten die Patienten außer der Epilepsie keine weiteren Auffälligkeiten in der weitgehenden Diagnostik und die Epilepsie wurde als idiopathisch untergeordnet, in anderen Fällen hatten die Kinder zahlreiche komplexe Erkrankungen bzw. Symptome, die eine sichere Feststellung der Ursache der Epilepsie unmöglich machte. Unser Anteil der unklassifizierten Epilepsie liegt in den unteren Bereich, da laut der bisherigen Studienlage der Anteil der unbekanntes Ätiologie der pädiatrischen Epilepsie ungefähr 30-70 % der Fälle beträgt [73, 79, 83, 90]. Die idiopathischen Epilepsien sind durch bessere Anfallskontrolle und höhere Chancen auf Anfallsfreiheit charakterisiert [91].

In einer Arbeit bei Patienten mit Temporallappenepilepsie war ersichtlich, dass ein Epilepsieausbruch im Kindesalter (bis 14 Jahre) alle kognitiven Domänen negativ beeinflusst sowie auch zum signifikant größeren Hirngewebeverlust führt als bei den Kontrollen oder Patienten mit späteren Epilepsieausbruch [92]. Im Gegensatz dazu berichten andere Studien davon, dass ein Zusammenhang zwischen chronischer Epilepsie und Gewebeerlust besteht, aber 39% der Patienten bei Beginn der Erkrankung bereits neokortikale Atrophie zeigen [93]. In unserer Studie hatten Patienten mit struktureller Ursache der Epilepsie, insbesondere mit hypoxisch-ischämischen verursachten Veränderungen, ihren ersten epileptischen Anfall mit größerer Wahrscheinlichkeit in den ersten zwei Lebensmonaten als Patienten mit genetischer oder unbekannter Ätiologie ($p=0.037$). Unter diesen Kindern haben 93% ($n=41$) ein unterdurchschnittliches kognitives Ergebnis gezeigt. Sie erhielten eher eine Pflegestufe und die sozialen Kontaktfähigkeiten waren nicht altersgerecht entwickelt.

Unsere Ergebnisse sind in hohem Maße vergleichbar mit anderen Studien, die die kognitiven Funktionen und Ergebnisse bei Kindern mit sehr frühen Epilepsiebeginn untersuchen, da sie zeigen, dass ein jüngerer Epilepsieausbruch mit

symptomatischen Ursachen verbunden ist [77] und beide Aspekte erheblich mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert sind [78].

Epilepsie in jungem Alter weist eine hohe Prävalenz auf, was einen entscheidenden Faktor für die spätere Lebenslaufbahn der Patienten unter sozialen, kognitiven und sozioökonomischen Gesichtspunkten darstellt. Die Besonderheit unserer Studienpopulation ist das Alter bei Epilepsiemanifestation. Laut mehreren Studien stellt das junge Alter bei Krankheitsbeginn ein Risikofaktor für schlechteren krankheitsbezogenen Outcome des Patienten [91, 94] .

Epilepsie und medikamentöse Therapie

In unserer Studie wurden die Patienten aufgrund der fehlenden Ansprechbarkeit bzw. zu starken Nebenwirkungen mit vielen Präparaten behandelt. Nicht alle Gründe für Änderung der Therapie könnten nachvollzogen werden. Rund 50% der Kohorte wurde mit mehr als 3 Medikamenten (in einer Mono- bzw. Polytherapie) behandelt. Die höhere Anzahl der zur Behandlung benötigten AED korrelierte negativ mit der Kognition ($p=0.003$), wobei drei oder mehr Antiepileptika bei 55,5% der Patienten mit unterdurchschnittlichem und nur bei 21,1% der Patienten mit durchschnittlichem Ergebnis eingenommen wurden.

Die kognitiven Störungen können als Folge eines erheblichen Schweregrades der Epilepsie auftreten oder sich als Medikamentennebenwirkungen äußern, wobei die zwei Faktoren in eine enge Wechselwirkung treten. Einen klaren Strich zu ziehen, wo die Epilepsie ursächlich ist und wo die Medikamente, ist nicht möglich. Laut der Literatur gehören die psychischen und kognitiven Nebenwirkungen zur am wenigsten tolerierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der AED [95]. Das junge Alter der Erkrankten stellt ebenfalls eine Herausforderung für die Behandlung der Patienten dar. Einerseits gibt es wenig Medikamente, die für so eine junge Patientengruppe zugelassen sind, was meist in einer Therapie mit off-label Konzept resultiert, in der sowohl die Patienten als auch der Behandler und die Eltern alle mögliche Risiken in Kauf nehmen mit der Hoffnung einer Kontrolle über dem Therapieverlauf zu gewinnen. In pädiatrischen klinischen Studien sind die Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit der neuen Generationen der AED spärlich [40].

Für erwachsene Patienten gibt es evidenzbasierte Therapieempfehlungen aber für Kinder beruhen die Therapieempfehlungen auf Expertenmeinungen sowie der eigenen Erfahrung des Behandlers [37]. Die Auswahl des passenden Präparates

orientiert sich nach der Semiologie, der Aktivität der Epilepsie sowie anderen Faktoren, die für die Therapie wichtig sind [41]. Wobei die Klassifikation der epileptischen Anfälle meist schwer zuzuordnen ist, da sie nicht immer einen typischen Verlauf zeigen. Alles in allem führt dazu, dass die Wahrscheinlichkeit des Scheiterns des ersten Medikamentes sehr hoch sein kann. Die Notwendigkeit der Untersuchung von langfristigen Nebenwirkungen auf Kognition wird ersichtlich durch die Realität der jahrelangen oder lebenslangen AED–Therapie für eine beträchtliche Anzahl von Patienten. Die medikamentöse Therapie mit AED kann moderate negative Auswirkungen auf die Kognition haben [96] und das eine Polytherapie das Risiko von kognitiven Nebenwirkungen erhöht [40, 97]. Eine Studie aus tertiären Referenzzentrum hat dokumentiert, dass eine Monotherapie die kognitive Beeinträchtigung verringern kann, und jedes zusätzliche Medikament zur objektiven Reduktion der Kognitivleistungen führen kann [98]. Es kann damit zusammenhängen, dass die Patienten unter einer Polytherapie eine schwere Form der Epilepsie erleiden, die häufig schon mit anderen kognitiven Beeinträchtigungen vergesellschaftet ist und diese durch die medikamentöse Therapie aggraviert werden. Es werden mehrere Einflussgrößen bei der Entwicklung solcher unerwünschten Wirkungen betrachtet – Kombination mit anderen AED, Kombination mit AED mit gleichen Wirkmechanismus sowie Dosis und Titration des Medikamentes. Hinzukommen noch auch patientenbezogene Vorerkrankungen und familiäre Vorbelastungen in der Hinsicht psychiatrischer und kognitiver Erkrankungen. So sollte bei Patienten, die aggressive Verhaltenszüge präsentieren, von Medikamenten mit solchen Nebenwirkungsprofil eher abgeraten werden bzw. die Therapie mit Vorsicht angegangen werden [99].

AED können durch ihre unspezifische Wirkungsweise die Signalausbreitung in der hippocampalen Strukturen hemmen, die für das Gedächtnisbildung und für den Lernprozess eine wesentliche Rolle spielen [100]. Daten aus experimentellen Arbeiten zeigen, dass „AED die normale Gehirnentwicklung durch Beeinflussung von Zellproliferation, Neurogenese, Migration, programmiertem Zelltod, Synaptogenese, synaptischer Plastizität und möglicherweise Myelinisierung im sich entwickelnden Gehirn verändern können“ [101]. Auch eine kurzfristige Einnahme von AED kann das unreife Gehirn schädigen und eine kombinierte Verabreichung die Schädigung potenzieren [102]. Über der neuroprotektive Wirkung der AED gibt es noch spärliche Daten in der Literatur, denn noch werden kleine positive Effekte nachgewiesen [103, 104]. Antiepileptische Medikamente können per se neuropsychologischen

Funktionen in diverser Form beeinträchtigen, aber deren Wirksamkeit in Hinsicht auf Anfallskontrolle kann die kognitiven und verhaltensspezifischen Leistungen verbessern [105].

In Anbetracht dieser Tatsache kann die kognitive Beeinträchtigung bei Kindern mit Epilepsie nicht ausschließlich als Folge der Epilepsie, ihrer Dauer, ihres Schweregrades oder sogar als Resultat der antiepileptischen Therapie gesehen werden, sondern vielmehr als Auswirkung multifaktorieller Einflüsse, die bereits vor dem Ausbruch der Epilepsie auftreten können.

Wirksamkeit der antikonvulsiven Therapie

Es ist bekannt, dass die Wirksamkeit des ersten AED ein prädiktiver Faktor für den Epilepsieverlauf ist, da die mangelnde Effizienz mit einem schlechteren Krankheitsverlauf [43] und negativen gesundheitlichen Folgen [106] einhergeht kann. In unserer Studienkohorte betrug die Effektivität des ersten AED 26,4% in Hinsicht auf Anfallsfreiheit und 54,3% in Hinsicht auf Anfallsreduktion. Mit zunehmender kumulativer Anzahl von antiepileptischen Präparaten nahm der Prozentsatz schnell ab. Und ab dem vierten AED bestand eine geringe Chance von nur 19,4% anfallsfrei zu werden.

In einer Studie aus dem Jahr 2012 wurde eine breite Kohorte von Patienten (im Alter von 9-93 Jahren) mit anschließender Nachbeobachtungszeit bis zur 26 Jahren mit verschiedenen Therapieregimen untersucht [107]. Dabei fanden die Autoren, dass bei 49,5% Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie die Therapie mit einem AED ausgereicht hat, um die Anfälle zu kontrollieren. Folgend 13,3% mit dem zweiten AED, 3,7% mit dem dritten AED und nur <2% der Patienten wurden mit bis zu sechs oder sieben AED anfallsfrei. Die Präparate wurden entweder in Kombination oder in Monotherapie verabreicht. In dieser Studie haben 25% der Patienten keine Anfallsfreiheit erreicht. Dabei wurde die Anfallsfreiheit wie in unserer Studie als Anfallsfreiheit über 1 Jahr definiert.

In einer Studie aus dem gleichen Jahr bei Kindern (18% der Kinder war jünger als 1 Jahr bei Diagnosestellung) mit erstem epileptischem Anfall unter 14 Jahren, lagen die Zahlen für Erreichen der Anfallsfreiheit mit den Medikamenten bei 65%, 29%, 27% bzw. 21%, für den ersten, zweiten, dritten und vierten Medikament. [108]. Nach den ILEA Kriterien hatten 18% der Studienkohorte eine medikamentenresistente Epilepsie, dabei waren 62% dieser Patienten jünger als 4 Jahre alt.

In Vergleich unserer Ergebnisse zu diesen beiden Studien wird ersichtlich, dass vor allem die Wirksamkeit des ersten AED in Hinsicht auf Erreichen der Anfallsfreiheit in unserer Kohorte sehr niedrig war – 26,4% vs. 49,5%-65%. Das könnte durch die Charakteristika unserer Studienkohorte erklärbar sein. Unsere Kohorte besteht aus pädiatrischer Population mit nur geringem Anteil von idiopathischer Epilepsie. Die erste Vergleichsstudie mit der Effektivität des ersten AED von 49,5% untersuchte auch Erwachsene und die zweite Vergleichsstudie mit der Effektivität des ersten AED von 65% untersuchte Kinder mit einem hohen Anteil der idiopathischen Epilepsien von 40%. Auch in weiteren Arbeiten mit älteren Studiengruppen liegt die Anfallsfreiheit des ersten AED bei 63 – 68% [109-112]. Dabei fällt es auf, dass ein Therapieversagen häufiger bei Patienten mit Epilepsiebeginn in ersten Lebensjahr auftritt [111]. Nach unserem besten Wissen gibt es bis heute keine Studie, die Wirksamkeit der medikamentösen Behandlungsmethoden ausschließlich in der Population von Kindern mit Epilepsiemaniestation in den ersten zwei Lebensjahren untersucht hat.

Aus unserer Datenanalyse geht hervor, dass 52% der Kinder eine medikamentenrefraktäre Epilepsie hatten. Ähnlicher Wert (61%) wird in einer Studie aus der Türkei mit Kindern mit erstem epileptischem Anfall unter zwei Jahren aus einem tertiären Zentrum erhoben. Das ist wesentlich höher als der Wert (bis zu 20%) in der pädiatrischen Population [91, 108, 113]. Unsere Ergebnisse deuten drauf hin, dass die Epilepsie mit Anfang in ersten zwei Lebensjahren sehr resistent gegen die AED ist, und es wird durch andere Studien bestätigt, in denen das junge Alter ein Risikofaktor für medikamentenrefraktäre Epilepsie darstellt [113, 114].

Am Ende unserer Studie wurden nur 47,9 % der Patienten anfallsfrei, was das Ergebnis einer anderer Studie in der vergleichbaren Alterssubpopulation (49%) widerspiegelt [75]. Allerdings zeigt eine Publikation mit längerer Nachbeobachtungszeit ein vergleichbares Ergebnis (60% der Remissionsrate) [74] wie Studien mit Patienten mit späterem Epilepsiebeginn [51]. Die Erzielung einer Remission ist von großer Wichtigkeit, da es sich protektiv auf kognitive und soziale Folgen für den Erkrankten auswirkt [115]. Vor allem bei Patienten mit komplizierter Epilepsie hat die Remission einen prognostischen Faktor auf die sozialen Langzeitfolgen bei Patienten mit Epilepsiebeginn in Kindesalter [116].

Trotz einer Anfallsfreiheit über 1 Jahr kam es bei unseren Patienten häufig zum Wiederauftreten von epileptischen Anfällen. Die ILAE Kriterien definieren eine

Epilepsie, bei der die Patienten in letzten 10 Jahren anfallsfrei geblieben sind, ohne dass in den letzten 5 Jahren Anfallsmedikamente eingenommen wurden, als resolved – (von englischen - gelöst) was aber nicht als eine Heilung der Krankheit zu verstehen ist [6]. Auch nach solcher langen Zeit der Anfallsfreiheit haben die Patienten ein höheres Risiko einen epileptischen Anfall zu erleiden als die Allgemeinbevölkerung. Wie lange die medikamentöse Therapie fortgeführt werden soll, um dem Patienten eine Anfallsfreiheit zu gewährleisten, ist noch nicht zu Ende erforscht. Ob eine frühe Epilepsie anders angegangen werden soll, ist weiterhin nicht klar. In unserer Kohorte haben 3 Kinder keine medikamentöse Therapie erhalten, obwohl uns der Grund für diese Entscheidung unbekannt war. In der klinischen Praxis wird nach Analyse der epilepsiebezogenen Faktoren eine Entscheidung über Wiederholungswahrscheinlichkeit der epileptischen Anfälle getroffen, und höchstwahrscheinlich wurde diese von dem behandelnden Arzt als sehr gering eingeschätzt und die Behandlung mit AED wurde zeitlich aufgeschoben. Alle 3 Patienten hatten eine idiopathische Epilepsie und durchschnittliche Kognition und zeigten normale Entwicklung.

Gemäß der aus den Studienübersichten erstellten Empfehlung sollte bei Patienten mit anhaltenden Anfällen trotz zweier Antiepileptika, bei denen ein lokalisierter Fokus und guter Zugang gewährleistet ist, ein epilepsiechirurgischer Eingriff in Erwägung gezogen werden [117]. Ein einziges Beispiel aus unserer Studie zeigt, dass dieser Ansatz in der klinischen Praxis relativ spät in Betracht gezogen wird. Ein Patient unterzog sich erst nach einer erfolglosen Therapie mit 7 Medikamenten, einer epilepsiechirurgischen Operation. Ursächlich dafür könnte die Inkonsequenz in der Betreuung der Patienten sein als auch das Fehlen von einem zertifizierten und spezialisierten Epilepsiechirurgie Zentrum in der Umgebung.

Epilepsie und Verhaltensauffälligkeiten

Als Fakt gilt, dass die Verhaltensauffälligkeiten eine sehr hohe Prävalenz zwischen 35% und 50%, bei Kindern mit Epilepsie aufweisen [118], dabei differenzieren sich die Zahlen zwischen unkomplizierten Epilepsien (26-29%) und komplizierten Epilepsien (56-58%) [119, 120]. Sie können weitreichende negative Auswirkungen für das spätere Erwachsenenleben der Patienten haben. Wie in einer dänischen Studie gezeigt, haben Patienten nach langer Beobachtungszeit schlechtere psychosozialen Resultate als die allgemeine dänische Bevölkerung und die Epilepsie während der Schulungsperiode beeinträchtigt in wesentlichen das Ausmaß des

Bildungsniveaus [121]. Seit einer der ersten Veröffentlichungen in 80 Jahren des letzten Jahrhundert die neurobiologische, psychosoziale, demografische und pharmakologische Faktoren für Entwicklung der Verhaltensprobleme identifiziert hat [122], haben weitere Studien, hohe Prävalenzraten der psychopathologischen Erkrankungen sowie den Zusammenhang mit Epilepsie bewiesen [123, 124]. Bei Patienten, die eine idiopathische Form der Epilepsie haben, die in milder Form verläuft, zeigen sich die Probleme nicht anhaltend [29, 125]. Wobei das Auftreten von Anfällen bei Kindern mit chronischer Epilepsie scheint ein Ausmaß auf die Verhaltensprobleme zu haben [89]. Und die gute Anfallskontrolle ist ein Prädiktor für bessere Verhaltensleistungen der Patienten [126].

In Vergleich zu gesunden Geschwister haben Epilepsiepatienten häufiger mehr Probleme in Bereichen des Verhaltens und Aufmerksamkeit [127]. Ferner sind die Kinder mit einer Epilepsie mehr von psychiatrischen Störungen betroffen als Kinder mit chronischen Erkrankungen, die nicht das ZNS involvieren und als gesunde Kinder aus der Normalbevölkerung [128]. Zwar wurde in einer Meta-Analyse festgestellt, dass die Effektstärken der Vergleiche mit gesunden Geschwistern deutlich kleiner waren als die Effektstärken für Vergleiche mit Kindern aus der Normalbevölkerung [124]. Das könnte auf familiäre Einflussfaktoren bei der Entstehung der psychopathologischen Störungen hindeuten. Das Auftreten von Verhaltensstörungen sowohl bei Patienten mit unkomplizierter Epilepsie als auch bei Verwandten lässt von genetischen Komponenten bei der Entwicklung der Störungen auszugehen [129]. Und wie Studien zeigen, hat der familiäre Stress, familiäre Probleme, geringe Zufriedenheit der Eltern und Kindern mit den Familienbeziehungen, fehlende soziale Unterstützung der Familie sowie erhöhte Anfallsfrequenz einen negativen prädiktiven Wert für Entwicklung psychopathologischer Störungen [29, 125, 130].

Zudem wurde beobachtet, dass die Verhaltensstörungen noch vor dem ersten epileptischen Anfall [127] bzw. schon am Anfang der Erkrankung bestehen [29, 68, 131]. Was zu einer Schlussfolgerung führen könnte die Verhaltensproblemen manifestieren sich auf der Basis der gleichen pathophysiologischen Störung wie die Epilepsie. Und der Zusammenhang der beiden Störungen kann nicht unidirektional angesehen werden. Ein tieferes Wissen über den gleichen pathophysiologischen Vorgängen bei Entstehung der Epilepsie und Verhaltensstörungen ist nötig, denn bis heute bleiben viele Fragen offen. Zum Beispiel werden Arbeiten veröffentlicht, die sich

mit dem gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus bei der Entstehung der Epilepsie und Depression befassen [132, 133].

ADHS, Angststörungen, Depressionen, bipolare Störungen und Psychosen gehören zu den häufigsten Komorbiditäten der Patienten. Diese mit Epilepsie präsenten Erkrankungen sollten frühestmöglich diagnostiziert werden, um sie bei der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien berücksichtigen zu können. In 31% unserer Patienten wurden verschiedene Verhaltensauffälligkeiten berichtet. Dazu gehörte am häufigsten aggressive oder autoaggressive Verhaltensstörungen Autismus-Spektrum-Störung und ADHS. Es wurde keine statistische Korrelation zwischen der Ätiologie, dem Alter bei Epilepsiebeginn und der Anzahl der eingenommenen Medikamente oder kognitiven Ergebnissen mit den Verhaltensproblemen gefunden. In unserer Studie wurden keine Informationen zu den medikamentösen Therapien der psychiatrischen Komorbiditäten erhoben.

Obwohl die Ursache der Entstehung der erhöhten psychopathologischen Komorbidität bei Patienten mit Epilepsie noch nicht ausreichend erforscht ist, werden die subklinischen interiktalen epileptiformen Entladungen im EEG als Verursacher von kurzen Episoden der kognitiven Beeinträchtigung mit Effekt auf psychosozialen Funktionen angesehen [134].

Epilepsie und Beschulung

In unserer Studienkohorte besuchten 16% der Kinder eine normale Kita und 84% eine Integrations-Kita, folgend 14% der Studienteilnehmer besuchten eine Regelschule und 86% eine spezielle Förderschule. Die Ergebnisse unserer Studie stehen im Einklang mit den Ergebnissen der anderen Studien, in welchen die Beschulung in speziellen Förderschulen mit dem jungen Alter bei Erkrankungsbeginn, Kognition sowie Behandlung mit multiplen AED korreliert hat [66, 135]. In einer von diesen Studien hat das Vorhandensein von Verhaltensstörungen die Wahrscheinlichkeit der Beschulung in einer Specialinstitution erhöht [136]. Dies war in unserer Studie aber nicht zu beobachten. Die retrospektive Analyse unserer Ergebnisse zeigten, dass Kinder in Regelschulen mit höherer Wahrscheinlichkeit einen erfolgreichen Therapieentzug erlebt haben. Dies könnte damit zusammenhängen, dass diese Kinder nicht von einer schweren Epilepsieform betroffen waren. Bei unseren Patienten stellten außer der Epilepsie sicherlich die mentale Retardierung und schwere körperliche Behinderung auch einen entscheidenden Faktor für Auswahl der Beschulung in speziellen Einrichtungen dar. Kinder, die solche Institutionen besuchten, haben im Durchschnitt viel mehr kumulative Medikation erhalten als Kinder in Normal-Kita/Regelschulen (KITA: $p=0.015$, Schule: $p=0.014$). Wiederum erreichen Kinder, die AED einnehmen, schlechtere Bildung- und Gesundheitsergebnisse als deren Gleichaltrige [94].

Neben einer beschriebenen Mehrheit an Kindern mit Epilepsie, die sonderpädagogische Dienste in Anspruch nehmen [68, 137], wurde berichtet, dass Kinder mit Epilepsie im Vergleich zu nicht betroffenen, sich normal entwickelnden Gleichaltrigen [68] oder Geschwistern [138, 139] ein erhöhtes Risiko für pädagogische Schwierigkeiten und damit verbunden geringe akademische Leistung haben. Die Erforschung der Ursachen der schulischen Unterleistungen ist wichtig, da es zu schlechtem Sozialen-Outcome führen kann und zur Arbeitslosigkeit bzw. großen Schwierigkeiten bei Arbeitssuche bei Erwachsenen darstellen. Es wurde dokumentiert, dass diese schulischen Schwierigkeiten auch bei einigen Kindern mit Epilepsie auftreten, die auf oder nahe dem durchschnittlichen Niveau der kognitiven Funktionen erreichen [68]. Außerdem zeigen Kinder mit Epilepsie kleinere akademischen Fortschritte, als aufgrund des IQ erwartet wurde [140]. Obwohl es ein entscheidender Faktor für den Patienten und seine Familie darstellt, werden die

schulischen Schwierigkeiten häufig von den drängenden medizinischen Problemen im Zusammenhang mit Epilepsie übersehen.

Die zugrunde liegenden Ursachen für pädagogische Verzögerung sind noch nicht gut verstanden und unterscheiden sich von Kind zu Kind, wobei sie wahrscheinlich das Ergebnis vieler gegenseitig wechselwirkender Variablen sind [141, 142]. Allgemeine schulische und akademische Schwierigkeiten können langfristige nachteilige Auswirkungen auf Kinder mit Epilepsie haben, und eine Folgestudie in Finnland zeigte, dass selbst bei "unkomplizierter Epilepsie" mit geringerer Wahrscheinlichkeit ihre Ausbildung fortgesetzt haben als die Kontrollen [51].

Es ist von großer Wichtigkeit, die möglichst beste Unterstützung den Kindern und Jugendlichen während der Grundausbildung zu geben, denn dieser Erfolg in diesen Lebensabschnitt kann bessere intellektuelle, funktionale und soziale Entwicklung vorhersagen. Genauen Prävalenzraten für unterdurchschnittliche schulische Leistungen bei Kindern mit Epilepsie lassen sich schwer schätzen aufgrund des Mangels von einheitlichen Instrumenten und Defiziten an bevölkerungsbezogenen Interventionsstudien. Mögliche neuropsychologische Korrelate von schulischen Schwierigkeiten sind nach wie vor wenig untersucht, und die Einbeziehung solcher Variablen in künftige Studien könnte weitere Erkenntnisse liefern.

Patienten mit einer Epilepsie zeigen häufig signifikante sprachliche Defizite [143] sowie Kommunikationsprobleme [144]. Solche Kommunikationsprobleme sind wiederum häufig mit schlechten akademischen Leistungen und mangelnder sozialer Kompetenz verbunden [145]. Obwohl in unserer Kohorte die Teilhabe an sozialen Kontakten in den meisten Fällen nicht altersgerecht war (73%), ist das mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die schwere körperliche Behinderung und Vielfalt der Komorbiditäten der Patienten zurückzuführen als auf die Problematik in Hinsicht auf soziale Kontakte bei Epilepsiepatienten der eher gesunderen Patientengruppe. Nur 61,4% der Kinder haben eine Pflegestufe erteilt bekommen, was in Angesicht der hohen Zahl der Entwicklungsstörung in unserer Kohorte einen eher niedrigen Wert darstellt.

Trotz der ständigen Verbesserung der therapeutischen Ergebnisse der Epilepsie ist seit Jahren mit Stigmata unter der Allgemeinbevölkerung verbunden. Kinder mit chronischer Epilepsie werden im Vergleich zu normativen Stichproben, gesunden Kindern, Geschwistern und Kindern mit chronischen medizinischen Erkrankungen auf der Grundlage von Eltern-, Lehrer- und Selbstberichterstattungsinstrumenten als

weniger sozial akzeptiert, isoliert, mit geringer sozialer Kompetenz beschrieben [146]. In einer Studie wurde berichtet, dass die Kinder in Selbstberichten auch nach einer erfolgreichen Epilepsiechirurgie eine Isolation für weitere zwei Jahre erlebt haben [147]. Es gab keinen Unterschied zwischen Patienten, die eine Anfallsfreiheit nach einer Epilepsiechirurgie erreicht haben und zwischen Patienten, die keine Epilepsiefreiheit erzielt haben, in Hinsicht auf Bildung von Beziehungen und Freundschaften [148]. Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass mangelnde soziale Kompetenz ein zentrales Defizit von Jugendlichen mit Epilepsie sein könnte, dass sich zu Beginn der Erkrankung entwickelt und unabhängig von der Anfallskontrolle über einen längeren Zeitraum anhält.

Einige Publikationen deuten darauf hin, dass selbst Erwachsene mit Epilepsiebeginn im Kindesalter ohne andere neurologische oder intellektuelle Beeinträchtigungen schlechtere Resultate hinsichtlich der Bildungsergebnisse, Gesundheit und sozialen Leben als die Kontrollen haben [149, 150]. Wobei der negative Langzeit-Effekt am größten bei Patienten, die immer noch Medikamente einnehmen, unabhängig von dem Stand der Erkrankung [149] sowie bei Patienten mit jungen Alter bei Epilepsiebeginn [150] zu beobachten ist. Während andere Studien eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse festgestellt haben [116, 151].

Die kognitiven Beeinträchtigungen, neuropsychiatrische Komorbiditäten und soziale Schwierigkeiten sind häufig bei Kindern mit Epilepsie und oft stärker behindernd als die epileptischen Anfälle selbst. Und trotz eines besseren Verständnisses und einer besseren Wahrnehmung dieser komorbiden Existenz gibt es immer noch wenig therapeutische Interventionen, um dem entgegenzuwirken.

Eine Epilepsie-Erkrankung des Kindes hat auch Auswirkungen auf seine Familie und deren Mitglieder. Diese Familien erleben mehr Stress, ein hohes Maß an Unzufriedenheit mit aktuellen sozialen Situation und geringeres Maß an Zufriedenheit und Unterstützung in der Ehe [152] als Familien mit gesunden Kindern. Die Mütter als die primären Betreuer zeigen mehr depressive Symptome, die einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Kinder mit Epilepsie haben können [153].

4.1. Limitationen

Zu der größten Limitation dieser Studie gehört ihr retrospektiver Charakter und damit verbundene Defizite zu einzelnen Daten sowie ein möglicher Recall Bias. Durch die Tatsache, dass das Sozialpädiatrische Zentrum an der Charité Universitätsmedizin ein tertiäres Referenzzentrum ist, stellen unsere Patienten nicht die Durchschnittsbevölkerung dar, auch nicht unter den Epilepsieerkrankten. Das SPZ ist eine spezialisierte medizinische Einrichtung zur ambulanten interdisziplinären Untersuchung und Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit angeborenen oder erworbenen Behinderung der körperlichen, geistigen und seelischen Entwicklung. Das Spektrum der Erkrankungen reicht von leichten Beeinträchtigungen bis hin zu schwersten betroffenen Patienten. Aus diesem Grunde besteht unsere Studienkohorte überwiegend aus schwerkranken Individuen in Hinsicht des Epilepsieschwergrades als auch anderen chronischen Krankheiten und Entwicklungsstörungen. Aus diesem Grunde könnte es zu einer Verzerrung der Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit der Medikamente, dem Epilepsie-Outcome sowie der kognitiven Ergebnisse kommen. Außerdem wurden viele Patienten im SPZ erst nach dem die ambulanten Ressourcen der Behandlung ausgeschöpft waren vorstellig und die Datenerhebung verlief in rein anamnestischer Form, was zu lückenhaften Angaben führte. Unser Studiendesign wäre durch eine Altersgenossene-Kontrollgruppe für Vergleich des sozialen Outcomes verstärkt worden, aber diese Daten waren nicht verfügbar. Obwohl unsere ursprüngliche Kohorte der Patienten mit Epilepsie im Jahr 2017 im SPZ groß war, blieb nach der Anwendung von Ausschluss- und Einschlusskriterien nur eine relativ geringe Patientenzahl, was unsere statistische Aussagekraft einschränkte.

4.2. Schlussfolgerung

Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit und kann Menschen in jedem Alter betreffen. Vor allem Epilepsie im Kindesalter ist mit vielen Lebensnachteilen für den Erkrankten verbunden, besonders bei Epilepsiebeginn in den ersten zwei Lebensjahren. Die Betreuung und Behandlung solcher Patienten stellt einer der größten Herausforderungen für die behandelnden Ärzt*innen dar. Es müssen unzählige Faktoren, die einen Einfluss auf den Verlauf dieser Erkrankung haben, in Betracht gezogen werden. Der Kenntnis über den möglichen Krankheitsverlaufs sowie langfristigen Folgen der Krankheit und Therapie stellt eine wertvolle Information zur Verbesserung der Behandlung. Somit kann bei Patienten die Risikofaktoren aufweisen, eine multifaktorielle Therapie schnell und gezielter eingesetzt werden, um möglichen negativen Auswirkungen der Erkrankung entgegenzuwirken.

Unsere Studie erfasst eine schwerkranke Kohorte, die in einem tertiären Referenzzentrum behandelt wurden. Die Tatsache, dass nur 47 % der Patienten eine Anfallsfreiheit am Ende der Studie erreichten zeigt, dass die therapeutischen Konzepte für diese Patientengruppe noch nicht ausgereift sind. Ein hoher Prozentwert der Patienten wies eine pharmakorefraktäre Epilepsie auf. Der beste Weg, einen therapeutischen Erfolg für diese Patienten zu gewährleisten, ist eine schnelle Identifizierung solcher Patienten sowie Evaluation und Einleitung der weiteren Säulen der Epilepsitherapie. Im Falle einer strukturellen Epilepsie kann eine Epilepsiechirurgie möglichst frühzeitig berücksichtigt werden. Dadurch können die Risiken der medikamentösen Therapie verkürzt werden und ein bestmöglicher Outcome für den Patienten gesichert werden. Unsere Studie zeigt das diese Therapieform viel zu spät und zu selten, trotz guten Erfolgschancen erwogen wird.

Es besteht nach wie vor ein Bedarf an einer besseren Kenntnis der komplexen kognitiven und verhaltensbezogenen Dimensionen, damit die Kliniker die Patienten effektiver behandeln können. Die hohe Inanspruchnahme der sonderpädagogischen Angebote bei Patienten mit früher Epilepsiemanifestation konnte durch frühe Erkennung und Prävention der kognitiven Minderleistung verringert werden. Die präsenten Komorbiditäten sollten zunehmend als relevante ätiologische und prognostische Faktum angesehen werden, um sie in das Therapiekonzept einzubeziehen. Ausführlichere zerebrale MRTs und mehr genetische Diagnostik mit

Panels zur Identifizierung der häufigsten Gene könnten dazu beitragen, die Ursache der Epilepsie zeitig zu erkennen, was zu einem optimierten therapeutischen Ansatz und potenziell besseren kognitiven Ergebnissen und Epilepsie-Outcome führen könnte. Die schlechten Ergebnisse der kognitiven Testung sowie das Vorhandensein von Verhaltensstörungen als auch vielen psychosozialen Schwierigkeiten der Kinder in unserer Kohorte demonstrieren einen großen Bedarf an besseren Therapiemöglichkeiten in diesen Bereichen für solche Patienten. Die Erkrankung sowie die eng mit ihren assoziierten Komorbiditäten und Störungen sind eine schwere Last für den Patienten und für seine Familie. Es führt häufig zu einer sozialen Ausgrenzung, die ohne das richtige Mittel nicht überwunden werden kann. Eine optimierte patientennahe Medizin und ein enges Netzwerk sozialer Hilfsangebote können zukünftig zur besseren und ganzheitlicheren Versorgung dieser Patienten führen.

Literaturverzeichnis

1. MacDonald, B.K., O.C. Cockerell, J.W. Sander, and S.D. Shorvon, *The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK*. Brain, 2000. 123 (Pt 4): p. 665-76.
2. Blume, W.T., H.O. Lüders, E. Mizrahi, C. Tassinari, W. van Emde Boas, and J. Engel, Jr., *Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology*. Epilepsia, 2001. 42(9): p. 1212-8.
3. Fisher, R.S., W.v.E. Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee, and J. Engel Jr, *Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. Epilepsia, 2005. 46(4): p. 470-472.
4. Beghi, E., A. Carpio, L. Forsgren, D.C. Hesdorffer, K. Malmgren, J.W. Sander, T. Tomson, and W.A. Hauser, *Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure*. Epilepsia, 2010. 51(4): p. 671-5.
5. Chang, B.S. and D.H. Lowenstein, *Epilepsy*. New England Journal of Medicine, 2003. 349(13): p. 1257-1266.
6. Fisher, R.S., C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J.H. Cross, C.E. Elger, J. Engel, Jr., 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, *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. Epilepsia, 2014. 55(4): p. 475-82.
7. Guerrini, R., *Epilepsy in children*. Lancet, 2006. 367(9509): p. 499-524.
8. Jacoby, A., *Stigma, epilepsy, and quality of life*. Epilepsy Behav, 2002. 3(6s2): p. 10-20.
9. Bandstra, N.F., C.S. Camfield, and P.R. Camfield, *Stigma of epilepsy*. Can J Neurol Sci, 2008. 35(4): p. 436-40.
10. Fiest, K.M., K.M. Sauro, S. Wiebe, S.B. Patten, C.S. Kwon, J. Dykeman, T. Pringsheim, D.L. Lorenzetti, and N. Jetté, *Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies*. Neurology, 2017. 88(3): p. 296-303.
11. Beghi, E., G. Giussani, E. Nichols, F. Abd-Allah, J. Abdela, A. Abdelalim, H.N. Abraha, M.G. Adib, S. Agrawal, F. Alahdab, A. Awasthi, Y. Ayele, M.A. Barboza, A.B. Belachew, B. Biadgo, A. Bijani, H. Bitew, F. Carvalho, Y. Chaiah, A. Daryani, H.P. Do, M. Dubey, A.Y.Y. Endries, S. Eskandarieh, A.

- Faro, F. Farzadfar, S.-M. Fereshtehnejad, E. Fernandes, D.O. Fijabi, I. Filip, F. Fischer, A.K. Gebre, A.G. Tsadik, T.G. Gebremichael, K.E. Gezae, M. Ghasemi-Kasman, K.G. Weldegewergs, M.G. Degefa, E.V. Gnedovskaya, T.B. Hagos, A. Haj-Mirzaian, A. Haj-Mirzaian, H.Y. Hassen, S.I. Hay, M. Jakovljevic, A. Kasaeian, T.D. Kassa, Y.S. Khader, I. Khalil, E.A. Khan, J. Khubchandani, A. Kisa, K.J. Krohn, C. Kulkarni, Y.L. Nirayo, M.T. Mackay, M. Majdan, A. Majeed, T. Manhertz, M.M. Mehndiratta, T. Mekonen, H.G. Meles, G. Mengistu, S. Mohammed, M. Naghavi, A.H. Mokdad, G. Mustafa, S.S.N. Irvani, L.H. Nguyen, M.R. Nixon, F.A. Ogbo, A.T. Olagunju, T.O. Olagunju, M.O. Owolabi, M.R. Phillips, G.D. Pinilla-Monsalve, M. Qorbani, A. Radfar, A. Rafay, V. Rahimi-Movaghar, N. Reinig, P.S. Sachdev, H. Safari, S. Safari, S. Safiri, M.A. Sahraian, A.M. Samy, S. Sarvi, M. Sawhney, M.A. Shaikh, M. Sharif, G. Singh, M. Smith, C.E.I. Szoeki, R. Tabarés-Seisdedos, M.-H. Temsah, O. Temsah, M. Tortajada-Girbés, B.X. Tran, A.A.T. Tsegay, I. Ullah, N. Venketasubramanian, R. Westerman, A.S. Winkler, E.M. Yimer, N. Yonemoto, V.L. Feigin, T. Vos and C.J.L. Murray, *Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. The Lancet Neurology, 2019. 18(4): p. 357-375.
12. Ertl, J., J. Hapfelmeier, T. Peckmann, B. Forth, and A. Strzelczyk, *Guideline conform initial monotherapy increases in patients with focal epilepsy: A population-based study on German health insurance data*. Seizure, 2016. 41: p. 9-15.
 13. Forsgren, L., E. Beghi, A. Oun, and M. Sillanpää, *The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review*. Eur J Neurol, 2005. 12(4): p. 245-53.
 14. Aaberg, K.M., N. Gunnes, I.J. Bakken, C. Lund Søråas, A. Berntsen, P. Magnus, M.I. Lossius, C. Stoltenberg, R. Chin, and P. Surén, *Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study*. Pediatrics, 2017. 139(5).
 15. Freitag, C.M., T.W. May, M. Pfäfflin, S. König, and D. Rating, *Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany*. Epilepsia, 2001. 42(8): p. 979-85.
 16. 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, *ILAE classification of the*

- epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. *Epilepsia*, 2017. 58(4): p. 512-521.
17. Singhi, P., *Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world*. *Dev Med Child Neurol*, 2011. 53(7): p. 600-9.
 18. Sander, J.W. and E. Perucca, *Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to epilepsy management*. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2003. 180: p. 16-22.
 19. Garcia, H.H. and O.H. Del Brutto, *Infection and inflammation*. *Handb Clin Neurol*, 2012. 108: p. 601-20.
 20. Wright, S., A.T. Geerts, C.M. Jol-van der Zijde, L. Jacobson, B. Lang, P. Waters, M.J.D. van Tol, H. Stroink, R.F. Neuteboom, O.F. Brouwer, and A. Vincent, *Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: Clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy*. *Epilepsia*, 2016. 57(5): p. 823-831.
 21. Suleiman, J., S. Wright, D. Gill, F. Brilot, P. Waters, K. Peacock, P. Procopis, A. Nibber, A. Vincent, R.C. Dale, and B. Lang, *Autoantibodies to neuronal antigens in children with new-onset seizures classified according to the revised ILAE organization of seizures and epilepsies*. *Epilepsia*, 2013. 54(12): p. 2091-100.
 22. Pack, A.M., *Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies*. *Continuum (Minneap Minn)*, 2019. 25(2): p. 306-321.
 23. Beghi, E., *Epilepsy*. *Current Opinion in Neurology*, 2007. 20(2): p. 169-174.
 24. Bernd A. Neubauer, A.H., *Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien des Kindesalters*. Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), 2017. AWMF-Leitlinien-Registernummer: 022/007. Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-007l_S1_Diagnostische-Prinzipien-bei-Epilepsien-des-Kindesalters_2018-03.pdf.
 25. Loddenkemper, T. and P. Kotagal, *Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy*. *Epilepsy Behav*, 2005. 7(1): p. 1-17.
 26. Rossetti, A.O. and P.W. Kaplan, *Seizure Semiology: An Overview of the 'Inverse Problem'*. *European Neurology*, 2010. 63(1): p. 3-10.
 27. Thome-Souza, S., E. Kuczynski, F. Assumpção, Jr., P. Rzezak, D. Fuentes, L. Fiore, and K.D. Valente, *Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy?* *Epilepsy Behav*, 2004. 5(6): p. 988-94.

28. Jackson, D.C., K. Dabbs, N.M. Walker, J.E. Jones, D.A. Hsu, C.E. Stafstrom, M. Seidenberg, and B.P. Hermann, *The neuropsychological and academic substrate of new/recent-onset epilepsies*. *The Journal of pediatrics*, 2013. 162(5): p. 1047-53.e1.
29. Austin, J.K., S.M. Perkins, C.S. Johnson, P.S. Fastenau, A.W. Byars, T.J. deGrauw, and D.W. Dunn, *Behavior problems in children at time of first recognized seizure and changes over the following 3 years*. *Epilepsy & behavior : E&B*, 2011. 21(4): p. 373-381.
30. Dunn, D.W., J.K. Austin, and G.A. Huster, *Behaviour problems in children with new-onset epilepsy*. *Seizure*, 1997. 6(4): p. 283-7.
31. King, M.A., M.R. Newton, G.D. Jackson, G.J. Fitt, L.A. Mitchell, M.J. Silvapulle, and S.F. Berkovic, *Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients*. *Lancet*, 1998. 352(9133): p. 1007-11.
32. Mizrahi, E.M., *Electroencephalographic/polygraphic/video monitoring in childhood epilepsy*. *J Pediatr*, 1984. 105(1): p. 1-9.
33. Gaillard, W.D., C. Chiron, J. Helen Cross, A. Simon Harvey, R. Kuzniecky, L. Hertz-Pannier, and L. Gilbert Vezina, *Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy*. *Epilepsia*, 2009. 50(9): p. 2147-2153.
34. Bernasconi, A., F. Cendes, W.H. Theodore, R.S. Gill, M.J. Koepp, R.E. Hogan, G.D. Jackson, P. Federico, A. Labate, A.E. Vaudano, I. Blümcke, P. Ryvlin, and N. Bernasconi, *Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force*. *Epilepsia*, 2019. 60(6): p. 1054-1068.
35. Hur, Y.J., *Guideline for advanced neuroimaging in pediatric epilepsy*. *Clinical and experimental pediatrics*, 2020. 63(3): p. 100-101.
36. Cross, J.H., G. Kluger, and L. Lagae, *Advancing the management of childhood epilepsies*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013. 17(4): p. 334-47.
37. Glauser, T., E. Ben-Menachem, B. Bourgeois, A. Cnaan, D. Chadwick, C. Guerreiro, R. Kalviainen, R. Mattson, E. Perucca, and T. Tomson, *ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes*. *Epilepsia*, 2006. 47(7): p. 1094-120.

38. White, H.S., M.D. Smith, and K.S. Wilcox, *Mechanisms of action of antiepileptic drugs*. *Int Rev Neurobiol*, 2007. 81: p. 85-110.
39. Abou-Khalil, B.W., *Antiepileptic Drugs*. Continuum (Minneap Minn), 2016. 22(1 Epilepsy): p. 132-56.
40. Moavero, R., M.E. Santarone, C. Galasso, and P. Curatolo, *Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy*. *Brain Dev*, 2017. 39(6): p. 464-469.
41. French, J.A. and D.M. Gazzola, *Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies*. Continuum (Minneap Minn), 2013. 19(3 Epilepsy): p. 643-55.
42. Kwan, P. and M.J. Brodie, *Early Identification of Refractory Epilepsy*. *New England Journal of Medicine*, 2000. 342(5): p. 314-319.
43. Camfield, P.R., C.S. Camfield, K. Gordon, and J.M. Dooley, *If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug?* *J Pediatr*, 1997. 131(6): p. 821-4.
44. Bjørnæs, H., K. Stabell, O. Henriksen, and Y. Løyning, *The effects of refractory epilepsy on intellectual functioning in children and adults. A longitudinal study*. *Seizure*, 2001. 10(4): p. 250-259.
45. Berg, A.T., F.A. Zelko, S.R. Levy, and F.M. Testa, *Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study*. *Neurology*, 2012. 79(13): p. 1384-91.
46. Laxer, K.D., E. Trinko, L.J. Hirsch, F. Cendes, J. Langfitt, N. Delanty, T. Resnick, and S.R. Benbadis, *The consequences of refractory epilepsy and its treatment*. *Epilepsy & Behavior*, 2014. 37: p. 59-70.
47. Sillanpää, M. and S. Shinnar, *Long-term mortality in childhood-onset epilepsy*. *N Engl J Med*, 2010. 363(26): p. 2522-9.
48. 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, *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia*, 2010. 51(6): p. 1069-1077.
49. Hutchinson, K., G. Herkes, P. Shih, E. Francis-Auton, M. Bierbaum, T. Ryder, A. Nikpour, A. Bleasel, C. Wong, S. Vagholkar, J. Braithwaite, and F. Rapport, *Identification and referral of patients with refractory epilepsy from the primary to the tertiary care interface in New South Wales, Australia*. *Epilepsy & Behavior*, 2020. 111.

50. Aneja, S. and P. Jain, *Refractory epilepsy in children*. Indian J Pediatr, 2014. 81(10): p. 1063-72.
51. Sillanpää, M., M. Jalava, O. Kaleva, and S. Shinnar, *Long-term prognosis of seizures with onset in childhood*. N Engl J Med, 1998. 338(24): p. 1715-22.
52. Ryvlin, P. and S. Rheims, *Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation*. Dialogues in clinical neuroscience, 2008. 10(1): p. 91-103.
53. 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, and G. Avanzini, *Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery*. New England Journal of Medicine, 2017. 377(17): p. 1648-1656.
54. Baumgartner, C., *Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie: ein Update*. Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Verfügbar unter: <https://www.kup.at/kup/pdf/6897.pdf>, 2008. 8 (1), 2-2.
55. Téllez-Zenteno, J.F., R. Dhar, L. Hernandez-Ronquillo, and S. Wiebe, *Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects*. Brain, 2006. 130(2): p. 334-345.
56. Aihua, L., S. Lu, L. Liping, W. Xiuru, L. Hua, and W. Yuping, *A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy*. Epilepsy Behav, 2014. 39: p. 105-10.
57. Bauer, S., H. Baier, C. Baumgartner, K. Bohlmann, S. Fauser, W. Graf, B. Hillenbrand, M. Hirsch, C. Last, H. Lerche, T. Mayer, A. Schulze-Bonhage, B.J. Steinhoff, Y. Weber, A. Hartlep, F. Rosenow, and H.M. Hamer, *Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02)*.

- Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, 2016. 9(3): p. 356-363.
58. Henderson, C.B., F.M. Filloux, S.C. Alder, J.L. Lyon, and D.A. Caplin, *Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis*. J Child Neurol, 2006. 21(3): p. 193-8.
 59. Freeman, J.M., E.H. Kossoff, and A.L. Hartman, *The ketogenic diet: one decade later*. Pediatrics, 2007. 119(3): p. 535-43.
 60. Miranda, M.J., M. Mortensen, J.H. Povlsen, H. Nielsen, and S. Beniczky, *Danish study of a modified Atkins diet for medically intractable epilepsy in children: can we achieve the same results as with the classical ketogenic diet?* Seizure, 2011. 20(2): p. 151-5.
 61. Rezaei, S., S. Harsini, M. Kavooosi, R.S. Badv, and M. Mahmoudi, *Efficacy of low glycemic index treatment in epileptic patients: a systematic review*. Acta Neurol Belg, 2018. 118(3): p. 339-349.
 62. Agostinho, A.S., M. Mietzsch, L. Zangrandi, I. Kmiec, A. Mutti, L. Kraus, P. Fidzinski, U.C. Schneider, M. Holtkamp, R. Heilbronn, and C. Schwarzer, *Dynorphin-based "release on demand" gene therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy*. EMBO molecular medicine, 2019. 11(10): p. e9963-e9963.
 63. Aaberg, K.M., I.J. Bakken, M.I. Lossius, C. Lund Søråas, S.E. Håberg, C. Stoltenberg, P. Surén, and R. Chin, *Comorbidity and Childhood Epilepsy: A Nationwide Registry Study*. Pediatrics, 2016. 138(3).
 64. Berg, A., J. Langfitt, F. Testa, S. Levy, F. Dimario, M. Westerveld, and J. Kulas, *Global cognitive function in children with epilepsy: A community-based study*. Epilepsia, 2008. 49: p. 608-14.
 65. Meador, K.J., *Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy*. Neurology, 2002. 58(8 Suppl 5): p. S21-6.
 66. Bulteau, C., I. Jambaque, D. Viguier, V. Kieffer, G. Dellatolas, and O. Dulac, *Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement: a study of 251 children*. Dev Med Child Neurol, 2000. 42(5): p. 319-27.
 67. Dunn, D.W. and W.G. Kronenberger, *Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations*. Semin Pediatr Neurol, 2005. 12(4): p. 222-8.
 68. Ostrom, K.J., A. Smeets-Schouten, C.L. Kruitwagen, A.C. Peters, and A. Jennekens-Schinkel, *Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition*

- and behavior in children with "epilepsy only"--a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics*, 2003. 112(6 Pt 1): p. 1338-44.
69. Besag, F., A. Aldenkamp, R. Caplan, D. Dunn, G. Gobbi, and M. Sillanpää, *Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Preface*. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 2016. 18 Suppl 1.
 70. Gulati, S., S. Yoganathan, and B. Chakrabarty, *Epilepsy, cognition and behavior*. *Indian J Pediatr*, 2014. 81(10): p. 1056-62.
 71. Wei, S.-H. and W.-T. Lee, *Comorbidity of childhood epilepsy*. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2015. 114(11): p. 1031-1038.
 72. Lukmanji, S., S.A. Manji, S. Kadhim, K.M. Sauro, E.C. Wirrell, C.S. Kwon, and N. Jetté, *The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review*. *Epilepsy Behav*, 2019. 98(Pt A): p. 238-248.
 73. Yildiz, E.P., D. Gunes, G. Bektas, T. Aksu Uzunhan, B. Tatli, M. Caliskan, N. Aydinli, and M. Ozmen, *Predictive factors of drug-resistant epilepsy in children presenting under 2 years of age: experience of a tertiary center in Turkey*. *Acta Neurol Belg*, 2018. 118(1): p. 71-75.
 74. Rantala, H. and H. Ingalsuo, *Occurrence and outcome of epilepsy in children younger than 2 years*. *The Journal of Pediatrics*, 1999. 135(6): p. 761-764.
 75. Masri, A., E. Badran, H. Hamamy, A. Assaf, and A.A. Al-Qudah, *Etiologies, outcomes, and risk factors for epilepsy in infants: A case-control study*. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2008. 110(4): p. 352-356.
 76. Altunbaşak, S., F. Incecik, O. Hergüner, and H. Refik Burgut, *Prognosis of patients with seizures occurring in the first 2 years*. *J Child Neurol*, 2007. 22(3): p. 307-13.
 77. Gaily, E., M. Lommi, R. Lapatto, and A.E. Lehesjoki, *Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: A retrospective population-based study*. *Epilepsia*, 2016. 57(10): p. 1594-1601.
 78. Battaglia, D., T. Randò, F. Deodato, G. Bruccini, G. Baglio, M.F. Frisone, T. Pantò, G. Tortorella, and F. Guzzetta, *Epileptic disorders with onset in the first year of life: neurological and cognitive outcome*. *Eur J Paediatr Neurol*, 1999. 3(3): p. 95-103.
 79. Wirrell, E.C., B.R. Grossardt, L.C. Wong-Kisiel, and K.C. Nickels, *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*, 2011. 95(1-2): p. 110-8.
80. Sun, Y., M. Vestergaard, C.B. Pedersen, J. Christensen, and J. Olsen, *Apgar scores and long-term risk of epilepsy.* *Epidemiology*, 2006. 17(3): p. 296-301.
 81. Ehrenstein, V., H.T. Sørensen, L. Pedersen, H. Larsen, V. Holsteen, and K.J. Rothman, *Apgar score and hospitalization for epilepsy in childhood: a registry-based cohort study.* *BMC Public Health*, 2006. 6: p. 23.
 82. Moster, D., R.T. Lie, and T. Markestad, *Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age.* *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 2002. 86(1): p. F16-F21.
 83. Sokka, A., P. Olsen, J. Kirjavainen, M. Harju, L. Keski-Nisula, S. Räisänen, S. Heinonen, and R. Kälviäinen, *Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study.* *Epilepsia open*, 2017. 2(1): p. 76-83.
 84. Helmstaedter, C., *Effect of chronic epilepsy on declarative memory systems.* *Progress in brain research*, 2002. 135: p. 439-53.
 85. Høie, B., A. Mykletun, K. Sommerfelt, H. Bjørnaes, H. Skeidsvoll, and P.E. Waaler, *Seizure-related factors and non-verbal intelligence in children with epilepsy. A population-based study from Western Norway.* *Seizure*, 2005. 14(4): p. 223-31.
 86. Park, J., M.S. Yum, H.W. Choi, E.H. Kim, H.W. Kim, and T.S. Ko, *Determinants of intelligence in childhood-onset epilepsy: a single-center study.* *Epilepsy Behav*, 2013. 29(1): p. 166-71.
 87. Elger, C.E., C. Helmstaedter, and M. Kurthen, *Chronic epilepsy and cognition.* *Lancet Neurol*, 2004. 3(11): p. 663-72.
 88. Hermann, B., J. Jones, R. Sheth, C. Dow, M. Koehn, and M. Seidenberg, *Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure.* *Brain*, 2006. 129(Pt 10): p. 2609-19.
 89. Austin, J.K., D.W. Dunn, H.M. Caffrey, S.M. Perkins, J. Harezlak, and D.F. Rose, *Recurrent Seizures and Behavior Problems in Children with First Recognized Seizures: A Prospective Study.* *Epilepsia*, 2002. 43(12): p. 1564-1573.
 90. Cowan, L.D., *The epidemiology of the epilepsies in children.* *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2002. 8(3): p. 171-81.

91. Geerts, A., W.F. Arts, H. Stroink, E. Peeters, O. Brouwer, B. Peters, L. Laan, and C. van Donselaar, *Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood*. *Epilepsia*, 2010. 51(7): p. 1189-97.
92. Hermann, B., M. Seidenberg, B. Bell, P. Rutecki, R. Sheth, K. Ruggles, G. Wendt, D. O'Leary, and V. Magnotta, *The Neurodevelopmental Impact of Childhood-onset Temporal Lobe Epilepsy on Brain Structure and Function*. *Epilepsia*, 2002. 43(9): p. 1062-1071.
93. Liu, R.S.N., L. Lemieux, G.S. Bell, A. Hammers, S.M. Sisodiya, P.A. Bartlett, S.D. Shorvon, J.W.A.S. Sander, and J.S. Duncan, *Progressive neocortical damage in epilepsy*. *Annals of Neurology*, 2003. 53(3): p. 312-324.
94. Fleming, M., C.A. Fitton, M.F.C. Steiner, J.S. McLay, D. Clark, A. King, D.F. Mackay, and J.P. Pell, *Educational and health outcomes of children and adolescents receiving antiepileptic medication: Scotland-wide record linkage study of 766 244 schoolchildren*. *BMC Public Health*, 2019. 19(1): p. 595.
95. Witt, J.-A., C.E. Elger, and C. Helmstaedter, *Which drug-induced side effects would be tolerated in the prospect of seizure control?* *Epilepsy & behavior : E&B*, 2013. 29(1): p. 141-143.
96. Mula, M. and M.R. Trimble, *Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors*. *CNS Drugs*, 2009. 23(2): p. 121-37.
97. Ijff, D.M. and A.P. Aldenkamp, *Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children*. *Handb Clin Neurol*, 2013. 111: p. 707-18.
98. Witt, J.-A., C.E. Elger, and C. Helmstaedter, *Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters*. *European Neuropsychopharmacology*, 2015. 25(11): p. 1954-1959.
99. Brodie, M.J., F. Besag, A.B. Ettinger, M. Mula, G. Gobbi, S. Comai, A.P. Aldenkamp, and B.J. Steinhoff, *Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review*. *Pharmacological reviews*, 2016. 68(3): p. 563-602.
100. Kotloski, R., M. Lynch, S. Lauersdorf, and T. Sutula, *Repeated brief seizures induce progressive hippocampal neuron loss and memory deficits*. *Prog Brain Res*, 2002. 135: p. 95-110.
101. Ikonomidou, C. and L. Turski, *Antiepileptic drugs and brain development*. *Epilepsy Research*, 2010. 88(1): p. 11-22.

102. Liu, Y., X.-y. Wang, D. Li, L. Yang, and S.-p. Huang, *Short-term use of antiepileptic drugs is neurotoxic to the immature brain*. *Neural Regeneration Research*, 2015. 10(4): p. 599-604.
103. Pitkänen, A. and H. Kubova, *Antiepileptic drugs in neuroprotection*. *Expert Opin Pharmacother*, 2004. 5(4): p. 777-98.
104. Trojnar, M.K., R. Małek, M. Chrościńska, S. Nowak, B. Błaszczyk, and S.J. Czuczwar, *Neuroprotective effects of antiepileptic drugs*. *Pol J Pharmacol*, 2002. 54(6): p. 557-66.
105. Kwan, P. and M.J. Brodie, *Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs*. *Lancet*, 2001. 357(9251): p. 216-22.
106. Perucca, P., D.C. Hesdorffer, and F.G. Gilliam, *Response to first antiepileptic drug trial predicts health outcome in epilepsy*. *Epilepsia*, 2011. 52(12): p. 2209-15.
107. Brodie, M.J., S.J.E. Barry, G.A. Bamagous, J.D. Norrie, and P. Kwan, *Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy*. *Neurology*, 2012. 78(20): p. 1548-1554.
108. Ramos-Lizana, J., M.I. Rodriguez-Lucenilla, P. Aguilera-López, J. Aguirre-Rodríguez, and E. Cassinello-García, *A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria*. *Seizure*, 2012. 21(4): p. 266-272.
109. Arhan, E., A. Serdaroğlu, A. Kurt, and M. Aslanyavrusu, *Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy*. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*, 2010. 19: p. 553-7.
110. Ma, M.S., Y.X. Ding, W. Ying, F. Fang, C.H. Ding, and L.P. Zou, *Effectiveness of the first antiepileptic drug in the treatment of pediatric epilepsy*. *Pediatr Neurol*, 2009. 41(1): p. 22-6.
111. Dudley, R.W., S.J. Penney, and D.J. Buckley, *First-drug treatment failures in children newly diagnosed with epilepsy*. *Pediatr Neurol*, 2009. 40(2): p. 71-7.
112. Carpay, H.A., W.F. Arts, A.T. Geerts, H. Stroink, O.F. Brouwer, A.C. Boudewyn Peters, and C.A. van Donselaar, *Epilepsy in childhood: an audit of clinical practice*. *Arch Neurol*, 1998. 55(5): p. 668-73.
113. Sillanpää, M. and D. Schmidt, *Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy*. *Brain*, 2009. 132(Pt 4): p. 989-98.

114. Camfield, C., P. Camfield, K. Gordon, B. Smith, and J. Dooley, *Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication*. *J Pediatr*, 1993. 122(6): p. 861-8.
115. Karrasch, M., P. Tiitta, B. Hermann, J. Joutsa, S. Shinnar, J. Rinne, A. Anttinen, and M. Sillanpää, *Cognitive Outcome in Childhood-Onset Epilepsy: A Five-Decade Prospective Cohort Study*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2017. 23(4): p. 332-340.
116. Baca, C.B., F. Barry, B.G. Vickrey, R. Caplan, and A.T. Berg, *Social outcomes of young adults with childhood-onset epilepsy: A case-sibling-control study*. *Epilepsia*, 2017. 58(5): p. 781-791.
117. 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, *Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics*. *Epilepsia*, 2015. 56(8): p. 1185-97.
118. Sillanpää, M., F. Besag, A. Aldenkamp, R. Caplan, D.W. Dunn, and G. Gobbi, *Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Epidemiology of psychiatric/behavioural disorder in children with epilepsy*. *Epileptic Disord*, 2016.
119. Davies, S., I. Heyman, and R. Goodman, *A population survey of mental health problems in children with epilepsy*. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2003. 45(5): p. 292-295.
120. Rutter, M., J. Tizard, W. Yule, P. Graham, and K. Whitmore, *Isle of Wight Studies, 1964–1974*. *Psychological Medicine*, 1976. 6(2): p. 313-332.
121. Shackleton, D.P., D.G. Kasteleijn-Nolst Trenité, A.J. de Craen, J.P. Vandenbroucke, and R.G. Westendorp, *Living with epilepsy: long-term prognosis and psychosocial outcomes*. *Neurology*, 2003. 61(1): p. 64-70.
122. Hermann, B.P., S. Whitman, J.R. Hughes, M.M. Melyn, and J. Dell, *Multietiological determinants of psychopathology and social competence in children with epilepsy*. *Epilepsy Research*, 1988. 2(1): p. 51-60.
123. Rai, D., M.P. Kerr, S. McManus, V. Jordanova, G. Lewis, and T.S. Brugha, *Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study*. *Epilepsia*, 2012. 53(6): p. 1095-103.

124. Rodenburg, R., G.J. Stams, A.M. Meijer, A.P. Aldenkamp, and M. Deković, *Psychopathology in children with epilepsy: a meta-analysis*. J Pediatr Psychol, 2005. 30(6): p. 453-68.
125. Ostrom, K.J., A. Schouten, C.L. Kruitwagen, A.C. Peters, and A. Jennekens-Schinkel, *Behavioral problems in children with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy attending normal schools are in majority not persistent*. Epilepsia, 2003. 44(1): p. 97-106.
126. Puka, K. and M.L. Smith, *Long-term outcomes of behavior problems after epilepsy surgery in childhood*. J Neurol, 2016. 263(5): p. 991-1000.
127. Austin, J.K., J. Harezlak, D.W. Dunn, G.A. Huster, D.F. Rose, and W.T. Ambrosius, *Behavior problems in children before first recognized seizures*. Pediatrics, 2001. 107(1): p. 115-22.
128. Hoare, P., *The development of psychiatric disorder among schoolchildren with epilepsy*. Dev Med Child Neurol, 1984. 26(1): p. 3-13.
129. Hesdorffer, D.C., R. Caplan, and A.T. Berg, *Familial clustering of epilepsy and behavioral disorders: evidence for a shared genetic basis*. Epilepsia, 2012. 53(2): p. 301-7.
130. Austin, J.K., M.W. Risinger, and L.A. Beckett, *Correlates of behavior problems in children with epilepsy*. Epilepsia, 1992. 33(6): p. 1115-22.
131. Jones, J.E., R. Watson, R. Sheth, R. Caplan, M. Koehn, M. Seidenberg, and B. Hermann, *Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy*. Dev Med Child Neurol, 2007. 49(7): p. 493-7.
132. Kanner, A.M., *Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective*. Epilepsy Curr, 2005. 5(1): p. 21-7.
133. Jobe, P.C., *Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective*. Epilepsy Behav, 2003. 4 Suppl 3: p. S14-24.
134. Binnie, C.D., *Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children*. Brain and Development, 1993. 15(1): p. 23-30.
135. Sabbagh, S.E., C. Soria, S. Escolano, C. Bulteau, and G. Dellatolas, *Impact of epilepsy characteristics and behavioral problems on school placement in children*. Epilepsy & Behavior, 2006. 9(4): p. 573-578.

136. Sabbagh, S.E., C. Soria, S. Escolano, C. Bulteau, and G. Dellatolas, *Impact of epilepsy characteristics and behavioral problems on school placement in children*. *Epilepsy Behav*, 2006. 9(4): p. 573-8.
137. Berg, A.T., S.N. Smith, D. Frobish, S.R. Levy, F.M. Testa, B. Beckerman, and S. Shinnar, *Special education needs of children with newly diagnosed epilepsy*. *Dev Med Child Neurol*, 2005. 47(11): p. 749-53.
138. Bailet, L.L. and W.R. Turk, *The Impact of Childhood Epilepsy on Neurocognitive and Behavioral Performance: A Prospective Longitudinal Study*. *Epilepsia*, 2000. 41(4): p. 426-431.
139. Dunn, D.W., C.S. Johnson, S.M. Perkins, P.S. Fastenau, A.W. Byars, T.J. deGrauw, and J.K. Austin, *Academic problems in children with seizures: relationships with neuropsychological functioning and family variables during the 3 years after onset*. *Epilepsy Behav*, 2010. 19(3): p. 455-61.
140. Mitchell, W.G., J.M. Chavez, H. Lee, and B.L. Guzman, *Academic underachievement in children with epilepsy*. *J Child Neurol*, 1991. 6(1): p. 65-72.
141. Williams, J., *Learning and behavior in children with epilepsy*. *Epilepsy & Behavior*, 2003. 4(2): p. 107-111.
142. McNelis, A.M., C.S. Johnson, T.J. Huberty, and J.K. Austin, *Factors associated with academic achievement in children with recent-onset seizures*. *Seizure*, 2005. 14(5): p. 331-339.
143. Caplan, R., P. Siddarth, P. Vona, L. Stahl, C. Bailey, S. Gurbani, R. Sankar, and W. Donald Shields, *Language in pediatric epilepsy*. *Epilepsia*, 2009. 50(11): p. 2397-407.
144. Caplan, R., D. Guthrie, S. Komo, P. Siddarth, S. Chayasirisobhon, H. Kornblum, R. Sankar, R. Hansen, W. Mitchell, and W.D. Shields, *Social communication in children with epilepsy*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2002. 43(2): p. 245-253.
145. Caplan, R., P. Siddarth, C.E. Bailey, E.K. Lanphier, S. Gurbani, W. Donald Shields, and R. Sankar, *Thought disorder: A developmental disability in pediatric epilepsy*. *Epilepsy & Behavior*, 2006. 8(4): p. 726-735.
146. Drewel, E. and R. Caplan, *Social difficulties in children with epilepsy: Review and treatment recommendations*. *Expert review of neurotherapeutics*, 2007. 7: p. 865-73.

147. Hum, K.M., M.L. Smith, L. Lach, and I.M. Elliott, *Self-perceptions of social function 2years after pediatric epilepsy surgery*. *Epilepsy & Behavior*, 2010. 17(3): p. 354-359.
148. Lach, L.M., I. Elliott, T. Giecko, J. Olds, T. Snyder, L. McCleary, S. Whiting, A. Lowe, J. Nimigon, and M.L. Smith, *Patient-reported outcome of pediatric epilepsy surgery: Social inclusion or exclusion as young adults?* *Epilepsia*, 2010. 51(10): p. 2089-2097.
149. Sillanpää, M., L. Haataja, and S. Shinnar, *Perceived impact of childhood-onset epilepsy on quality of life as an adult*. *Epilepsia*, 2004. 45(8): p. 971-7.
150. Koponen, A., U. Seppälä, K. Eriksson, P. Nieminen, A. Uutela, M. Sillanpää, L. Hyvärinen, and R. Kälviäinen, *Social functioning and psychological well-being of 347 young adults with epilepsy only--population-based, controlled study from Finland*. *Epilepsia*, 2007. 48(5): p. 907-12.
151. Wakamoto, H., H. Nagao, M. Hayashi, and T. Morimoto, *Long-term medical, educational, and social prognoses of childhood-onset epilepsy: a population-based study in a rural district of Japan*. *Brain Dev*, 2000. 22(4): p. 246-55.
152. Thompson, P.J. and D. Upton, *The impact of chronic epilepsy on the family*. *Seizure*, 1992. 1(1): p. 43-48.
153. Ferro, M.A., W.R. Avison, M.K. Campbell, and K.N. Speechley, *The impact of maternal depressive symptoms on health-related quality of life in children with epilepsy: a prospective study of family environment as mediators and moderators*. *Epilepsia*, 2011. 52(2): p. 316-25.

5. Anhang

5.1. Datenerhebungsbogen

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

INITIALBOGEN

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

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

DIAGNOSENÜBERSICHTSBOGEN

DIAGNOSEN/KOMORBIDITÄTEN

- Anfallsähnliche Ereignisse in der (vor dem ersten epileptischen Anfall) Anamnese
 Fieberkrämpfe in der Anamnese
 Hirntumor
- Wenn ja: _____ Lebensjahr, kompliziert unkompliziert
 Wenn Hirntumor, welcher: _____
 Arachnoidalzyste Porencephalie andere
- Hirnzyste
 zerebrovaskuläre Malformation
 ZNS-Fehlbildung
 Hirninfarkt
 SHT
 Z.n. Meningitis/Enzephalitis möglich wahrscheinlich sicher
 Konnatale Infektion
 Syndromale Erkrankung
 Asphyxie
 Frühgeburtlichkeit
 Zerebralparese
 Bewegungsstörung
 autoimmun. ZNS-Erkrankung
 Neurokutanes Syndrom
 Adipositas
 Diabetes melitus Typ 1
 Entwicklungsstörung
- Wenn ja, welche: _____
 Wenn ja, welcher: _____
 Sprache Motorik 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"/> 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"/> Muskelkraft				
<input type="checkbox"/> Muskelatrophie				

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

ERSTER EPILEPTISCHER ANFALL

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

ERSTER BESCHRIEBENER ANFALL in der Akte:

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

Dauer: _____ in min

Alter: _____ (in vollendeten Lebensjahren)

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

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

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

Anfallsprovokation: ja nein
Wenn ja, durch: Schlafmangel Flackerlicht (Disco etc.)
 laute Geräusche 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
Hypsarrythmie: ja nein
Hemihypsarrythmie: ja nein
Aktivierung im Schlaf: ja nein
Änderung bei Hyperventilation: ja nein
Änderung bei Photostimulation: ja nein

Bemerkungen:

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

WEITERE KRAMPFANFÄLLE

WEITERE EPILEPTISCHE ANFÄLLE – Änderung

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

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 Topiramat
 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 Topiramat
 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 Topiramat
 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

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

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 Mensis

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: 1 2a 2b 3

Doppelkortex

Weitere Kortikale Fehlbildungen ja nein
 Lissenzephalie Schizencephalie Hemimegenezephalie

Gyrierungsstörung

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

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

BILDGEBUNG

Weitere Auffälligkeiten/Fehlbildungen:

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

Sonstiges:

EPILEPSIE ERFASSUNGSBOGEN

LEBENSKONTEXTFAKTOR

LEBENSKONTEXTFAKTOREN

Ausbildung

I-Kita ja nein

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

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"/> Essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Sauberkeit / Hygiene	<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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Aleksandra Kochan, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Neurokognition von Kindern mit Epilepsiemanifestation in den ersten zwei Lebensjahren (Neurocognition in children with epilepsy onset in the first two years of life)

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Aleksandra Kochan hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

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

1. Die veröffentlichte Publikation enthält Daten aus gemeinsamer Mitarbeit an Datenerfassung für einen umfangreichen Datensatz, der für diese und weitere Forschungsthemen genutzt wurde. Ich habe dafür über 130 Patientenakten analysiert. Die Papierakten habe ich nach dem dafür erstellten Fragebogen verarbeitet und dann anschließend in die digitale Form überführt. Dieser Teil des Datensatzes wurde für die Arbeit benutzt.

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

1. Die veröffentlichte Arbeit enthielt Daten aus gemeinsamer Mitarbeit an Datenerfassung für einen umfangreichen Datensatz, der für diese und weitere Forschungsthemen genutzt wurde. Ich habe dafür über 130 Patientenakten analysiert. Die Papierakten habe ich nach dem dafür erstellten Fragebogen verarbeitet und dann anschließend in die digitale Form überführt. Nachfolgend führte ich die statistische Analyse der Primärdaten im SPSS bezüglich meines Forschungsthemas mit 132 Patienten selbstständig durch.
2. Mein Beitrag umfasste die wichtigsten Ergebnisse als Folien und Abbildungen bezüglich meiner Fragestellung (epilepsiebezogene Aspekte bei Kindern mit Epilepsiebeginn in ersten zwei Lebensjahren) zu erstellen, die im Rahmen des Vortrags zusammen mit Ergebnissen anderer Mitglieder der Forschungsgruppe auf dem Kongress präsentiert wurden.

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

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

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

Danksagung

Ich möchte nachdrücklich meiner Doktormutter Fr. Prof. Dr. med. Angela Kaindl, meinen Betreuerinnen, Frau. Dr. med. Joanna Schneider und Frau Dr. med. Christine Prager für Ihre ausgiebige Unterstützung in jeglicher Form bedanken. Vielen Dank für die Zeit und Mühen, die Sie in meine Arbeit investiert haben. Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Sozialpädagogischen Zentrums für Ihren herzlichen Empfang bedanken.

Ich danke meinen Kommilitoninnen Valeria Valova und Bianca Werry für die freundliche und zuverlässige Zusammenarbeit sowie gegenseitige Unterstützung.

Nicht zuletzt gebührt meiner Familie ein großer Dank für den anhaltenden Glauben an mich und der Ermöglichung meines Studiums, ohne welche diese Arbeit niemals zustande gekommen wäre. Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet.