

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

# **Langzeitverlauf bei der kindlichen und der juvenilen Absence-Epilepsie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Andrea Kirschbaum  
aus Sigmaringen

Datum der Promotion:

22.06.2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>10</b>
1.1	<b>Zum Krankheitsbild der Epilepsie</b>	<b>10</b>
1.1.1	Definition und Epidemiologie der Epilepsie	10
1.1.2	Einteilung der Epilepsien	11
1.2	<b>Kindliche und juvenile Absence-Epilepsie</b>	<b>14</b>
1.2.1	Definition und Epidemiologie der „Childhood absence epilepsy“ (CAE) und „Juvenile absence epilepsy“ (JAE)	14
1.2.2	Prognose der kindlichen und juvenilen Absence-Epilepsie	15
1.2.3	Nosologie der CAE und JAE	16
1.3	<b>Fragestellungen und Herleitungen</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>20</b>
2.1	<b>Überblick Studienaufbau</b>	<b>20</b>
2.2	<b>Klinisches Umfeld der Studie</b>	<b>20</b>
2.3	<b>Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<b>21</b>
2.4	<b>Datenerhebung</b>	<b>22</b>
2.4.1	Erhebung klinischer Variablen	22
2.4.2	Fragebogen	23
2.4.3	Studienpopulation	23
2.5	<b>Definitionen</b>	<b>24</b>
2.6	<b>Auswertung und Statistik</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1	<b>Demographische und klinische Daten der Studienpopulation</b>	<b>27</b>
3.1.1	Zusammensetzung der Studienpopulation	27
3.1.2	Kindliche und juvenile Form der Absence-Epilepsie	29
3.1.3	Abgrenzung der „typisch“ kindlichen und juvenilen Form gegenüber den Überlappungsgruppen	31
3.1.4	Verlaufsform der Absencen in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Erstmanifestation	32
3.1.5	Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	33
3.1.6	Geschlechterverhältnis gegenüber Lebensalter bei Erstmanifestation der Epilepsie	36
3.2	<b>Langzeitverlauf</b>	<b>37</b>
3.2.1	Prognose der kindlichen und der juvenilen Absence-Epilepsie	37
3.2.2	Prädiktoren für eine fehlende terminale Remission	39
3.2.3	Risikofaktoren für generalisiert tonisch-klonische Anfälle	42
3.2.4	Schwere der Epilepsie	43
3.2.5	Einnahme von Antiepileptika	46
3.2.6	Einnahme von Antiepileptika und Alter zum Untersuchungszeitpunkt	47
3.2.7	Lebenserwartung	48
3.3	<b>Rezidiv nach Absetzen von Antiepileptika</b>	<b>50</b>
3.3.1	Häufigkeit von Rezidiven und Prädiktoren	50
3.3.2	Zeitspanne bis zum Rezidiv	52

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>54</b>
4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse .....	54
4.2	Vergleichbarkeit der Studienpopulation.....	55
4.3	Prognose der kindlichen und der juvenilen Absence-Epilepsie .....	56
4.3.1	Varianz bei Definition der Prognose und Studiendesign .....	56
4.3.2	Anteil an schwerer betroffenen Patienten.....	58
4.3.3	Varianz beim Zeitraum bis zur Nachuntersuchung.....	60
4.3.4	Diagnostische Einschlusskriterien .....	62
4.3.5	Zusammenfassung .....	64
4.4	Prognostische Bedeutung der Unterteilung in CAE und JAE .....	64
4.5	Prädiktoren für eine fehlende Remission.....	66
4.5.1	Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen .....	66
4.5.2	Niedrigeres Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt als Prädiktor.....	67
4.5.3	Andere Prädiktoren in Langzeitstudien.....	67
4.5.4	Kein Prädiktor .....	68
4.5.5	Zusammenfassung .....	68
4.6	Rezidiv nach Absetzen der AEDs.....	69
4.6.1	Datenlage.....	70
4.6.2	Prädiktoren für Anfallsrezidive nach Absetzen der Antiepileptika .....	72
4.6.3	Zusammenfassung .....	74
4.7	Nosologie von CAE und JAE .....	74
	Literaturverzeichnis .....	77

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ZUORDNUNG IN KINDLICHE UND JUVENILE ABSENCE-EPILEPSIE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES PATIENTENALTERS BEI ERSTMANIFESTATION DER EPILEPSIE UND DER VERLAUFSFORM DER ABSENCEN .....	30
ABBILDUNG 2: ALTERS-GRENZWERT ZUR EINTEILUNG IN KINDLICHE UND JUVENILE FORM. ...	31
ABBILDUNG 3: VERLAUFSFORM DER ABSENCEN UND PATIENTENALTER BEI ERSTMANIFESTATION .....	32
ABBILDUNG 4: INITIALER ANFALLSTYP .....	34
ABBILDUNG 5: LATENZ ZWISCHEN DER ERSTMANIFESTATION VON ABSENCEN UND GENERALISIERT TONISCH-KLONISCHER ANFÄLLE .....	35
ABBILDUNG 6: GESCHLECHT UND MANIFESTATIONSALTER DER PATIENTEN MIT ABSENCE-EPILEPSIE .....	36
ABBILDUNG 7: REMISSION INSGESAMT UND IN ABHÄNGIGKEIT DER UNTERTEILUNG IN DIE KINDLICHE UND JUVENILE FORM AUF DER BASIS DER VERLAUFSFORM UND DES ALTERS BEI ERSTMANIFESTATION DER EPILEPSIE .....	38
ABBILDUNG 8: REMISSION IN ABHÄNGIGKEIT VOM INITIALEN ANFALLSTYP .....	39
ABBILDUNG 9: FEHLENDE REMISSION IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER ZUM UNTERSUCHUNGSZEITPUNKT .....	42
ABBILDUNG 10: REMISSION UND HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES FORTBESTEHENDEN ANFALLSTYPS BEI PATIENTEN OHNE 5-JÄHRIGE TERMINALE REMISSION .....	44
ABBILDUNG 11: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER FREQUENZEN VON ABSENCEN UND VON GTKA IN DEN 12 MONATEN VOR DEM UNTERSUCHUNGSZEITPUNKT .....	45
ABBILDUNG 12: ZULETZT AUFGETRETENER ANFALLSTYP .....	45
ABBILDUNG 13: EINNAHME VON ANTIEPILEPTIKA ZUM UNTERSUCHUNGSZEITPUNKT .....	47
ABBILDUNG 14: EINNAHME VON ANTIEPILEPTIKA UND FEHLENDE REMISSION IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER ZUM UNTERSUCHUNGSZEITPUNKT .....	48
ABBILDUNG 15 (VORIGE SEITE): EINNAHME VON AEDS, ABSETZVERSUCHE UND REZIDIVE IN DER STUDIENPOPULATION .....	52
ABBILDUNG 16: ÜBERLEBENSZEITKURVE NACH DER KAPLAN-MAIER-METHODE FÜR EINE REMISSION SEIT DEM ABSETZEN DER ANTIEPILEPTISCHEN MEDIKAMENTE .....	53

# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: VERGLEICH VON BISHERIGEN LANGZEITSTUDIEN DER KINDLICHEN UND JUVENILEN ABSENCE-EPILEPSIE .....	17
TABELLE 2: DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER STUDIENPOPULATION .....	28
TABELLE 3: KLINISCHE VARIABLEN, DIE MIT EINER FEHLENDEN 5-JÄHRIGEN TERMINALEN REMISSION ASSOZIIERT SIND .....	41
TABELLE 4: STERBEALTER UND STATISTISCHE LEBENSERWARTUNG FÜR JEDEN VERSTORBENEN PATIENTEN .....	49

# Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AE	Absence-Epilepsie
AED	antiepileptic drug (aus dem Englischen: Antiepileptikum)
bzw.	beziehungsweise
CAE	childhood absence epilepsy (aus dem Englischen: kindliche Absence-Epilepsie)
CI	Konfidenzintervall
EEG	Elektroenzephalogramm
et al.	et alii (aus dem Lateinischen: und andere)
etc.	et cetera (aus dem Lateinischen: und im Übrigen)
ggf.	gegebenenfalls
GTKA	generalisierte tonisch-klonische Anfälle
IGE	idiopathisch generalisierte Epilepsie
ILAE	International League Against Epilepsy
JAE	juvenile absence epilepsy (aus dem Englischen: Juvenile Absence-Epilepsie)
JME	juvenile myoklonische Epilepsie
n.n.	not named (aus dem englischen: nicht benannt)
NPA	nicht-pyknoleptische Absencen
OR	Odds Ratio
PA	pyknoleptische Absencen
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
z.T.	zum Teil

# Zusammenfassung

**Einleitung** Das übergeordnete Ziel dieser Studie war die Erhebung der Langzeitprognose von Patienten mit kindlicher und mit juveniler Absence-Epilepsie (CAE und JAE). Untersucht wurden Anfallsfreiheit (terminale Remission) sowie antiepileptische Medikation (AEDs) in den letzten 5 Jahren vor der Datenerhebung. Zusätzlich wurden das Risiko für das erneute Auftreten von epileptischen Anfällen (Rezidiv) nach dem Absetzen der AEDs analysiert sowie Prädiktoren für eine terminale Remission bzw. für ein Rezidiv nach dem Absetzen der AEDs ermittelt.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob sich Patienten mit CAE und JAE hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden und ob die Unterscheidung in diese zwei Subsyndrome unter diesem Gesichtspunkt gerechtfertigt ist.

**Methoden** Die Studienpopulation bestand aus 147 Patienten mit Absence-Epilepsie, bei denen ein Zeitraum von mindestens 20 Jahren zwischen dem ersten epileptischen Anfall und der jetzigen Untersuchung vorlag. Die Datenerhebung erfolgte entweder durch die Befragung von Patienten mit Hilfe eines Fragebogens oder durch die Erhebung von Nachuntersuchungsdaten aus den Patientenakten.

**Ergebnisse** Der mittlere Nachuntersuchungszeitraum lag bei 45 Jahren. Bei etwa 50% der Patienten traten über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren vor der Untersuchung keine epileptischen Anfälle mehr auf (terminale Remission). Ein Großteil dieser Patienten (71%) nahm noch AEDs ein.

Risikofaktoren (Prädiktoren) für das Ausbleiben einer Remission stellten zum einen das Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (GTKA) und zum anderen ein niedriges Lebensalter zum Zeitpunkt der Untersuchung dar. Weder die Verlaufsform der Absencen (pyknoleptisch vs. nicht-pyknoleptisch) noch das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie hatte einen Einfluss auf die Remissionsraten.

Die AEDs wurden von etwa einem Drittel der Patienten im Krankheitsverlauf mindestens einmal abgesetzt. Nach dem letzten Absetzen der AEDs trat bei ungefähr 50% der Patienten ein Rezidiv auf. Als Risikofaktoren für ein Rezidiv wurde ein Erstmanifestationsalter der Epilepsie jenseits des 10. Lebensjahres sowie das Auftreten von GTKA identifiziert.

**Schlussfolgerung** Aufgrund der selektiven Betrachtung zweier Epilepsie-Subsyndrome in Verbindung mit einem überdurchschnittlich langen Untersuchungszeitraum konnten in der vorliegenden Studie belastbare Aussagen zur Prognose von Patienten mit einer Absence-Epilepsie getroffen werden, die zukünftig in deren Behandlung und individuelle Risikostratifizierung einfließen können.

Auch wenn sich die kindliche und die juvenile Absence-Epilepsie – und die Terminologie deutet ja schon darauf hin – hinsichtlich ihres Manifestationsalters und ihrer Verlaufsform (pyknoleptisch vs. nicht-pyknoleptisch) unterscheiden, so lassen die in dieser Untersuchung erhobenen Daten zur Prognose keine Unterschiede hinsichtlich der Remissionsraten erkennen. Dies unterstützt die Einschätzung, dass die kindliche und die juvenile Absence-Epilepsie neurobiologisch eine Entität darstellen und dass das Manifestationsalter der Erkrankung die wesentliche Determinante für die Unterschiede der klinischen Verlaufsform darstellt.

# Abstract

**Introduction** The overall goal of this study was to evaluate the long-term prognosis of patients with childhood and juvenile absence epilepsy (CAE and JAE). In this context, we analyzed seizure freedom (terminal remission) as well as antiepileptic drug (AED) treatment covering a period of 5 years prior to the investigation. In addition, we analyzed the risk of recurrence of seizures (relapse) after drug withdrawal and identified predictors for terminal remission or relapse after drug withdrawal.

Moreover, the aim was to determine whether patients with CAE and JAE differ in their prognosis and whether the classification into these two subsyndromes is justified.

**Methods** The study population comprised 147 patients with absence epilepsies lasting for a period of at least 20 years. Data was acquired either by a questionnaire or by evaluation of health records.

**Results** Mean duration of follow-up was 45 years. Roughly half of all patients had been free of any seizure regardless of type at follow-up for at least 5 years. The majority of these patients (71%) were treated with AEDs.

Predictors for lack of terminal remission were occurrence of generalized tonic clonic seizures (GTCS) and younger age of patients at follow-up. Neither the predominant pattern of seizure recurrence (pyknoleptic vs. non-pyknoleptic absences) nor the age at seizure onset had any influence on the rate of remission.

Approximately one third of all patients withdrew AED at least once during the course of their disease and roughly half of these patients relapsed. We identified the age at seizure onset of more than 10 years as well as the occurrence of GTCS as predictors for relapsing after AED withdrawal.

**Conclusion** The selective examination of two epilepsy subsyndromes (CAE and JAE) based on a study population with an extraordinary long duration of follow-up allowed us to achieve reliable results for the prognosis of patients with CAE and JAE that will be of high value for their future treatment and individual risk analysis.

Childhood and juvenile absence epilepsy differ – and this is underlined by terminology – regarding age at manifestation, and additionally by pattern of seizure recurrence (pyknoleptic vs. non-pyknoleptic). The current findings on prognosis did not reveal any differences between the two subsyndromes regarding the rate of remission. This

supports the assumption that childhood und juvenile absence epilepsy neurobiologically present an entity and that the age at manifestation is the predominant determinant for the different clinical seizure pattern.

# 1 Einleitung

## 1.1 Zum Krankheitsbild der Epilepsie

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie der Epilepsie

Die Epilepsie gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (MacDonald et al., 2000) und betrifft weltweit ungefähr 50 Millionen Menschen (Reynolds, 2002). Das Wort „Epilepsie“ stammt von der griechischen Bezeichnung für „Anfall“ oder „Übergriff“. Es wird zwischen dem Symptom „epileptischer Anfall“ und der Erkrankung „Epilepsie“ unterschieden.

Der epileptische Anfall ereignet sich auf der pathophysiologischen Basis einer exzessiven oder synchronisierten neuronalen Aktivität von Gehirnstrukturen (Fisher et al., 2005) und manifestiert sich klinisch in Abhängigkeit von der Lokalisation der Entladungen mit heterogener iktaler Phänomenologie (Blume et al., 2001). Sowohl motorische als auch sensorische und autonome Symptome allein oder in Kombination können Ausdruck eines epileptischen Anfalls sein. Charakteristisch ist dabei der paroxysmale Charakter dieses Ereignisses. Erstmalige epileptische Anfälle sind oft akut-symptomatischer Genese. Diese Anfälle treten definitionsgemäß in engem zeitlichen Zusammenhang mit metabolischen, toxischen, vaskulären, traumatischen, infektiösen oder inflammatorischen Schädigungen des ZNS auf (Beghi et al., 2010). Deutschlandweit tritt bei etwa 5-8% der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens mindestens ein epileptischer Anfall auf (Pfäfflin, 2011).

Für die Krankheit „Epilepsie“ wiederum ist die dauerhafte Neigung zum Auftreten von unprovokierten epileptischen Anfällen aufgrund einer bleibenden Veränderung des Gehirns charakteristisch. Ein einziger unprovokierter epileptischer Anfall kann unter dieser Voraussetzung schon eine Epilepsie darstellen (Fisher et al., 2005), wenn durch elektroenzephalographische oder bildgebende Untersuchungen ein dauerhaft erhöhtes Risiko für weitere Anfälle erkennbar ist. In Deutschland erkranken etwa 3 bis 4% der Bevölkerung im Laufe des Lebens an Epilepsie, das sind jährlich rund 40.000 Personen. Die Inzidenzraten sind altersabhängig. Das Risiko, an Epilepsie zu erkranken, ist in den ersten fünf Lebensjahren besonders hoch (80 bis 100 pro 100.000) und steigt nach dem 60. Lebensjahr wieder deutlich an (100 bis 150 pro 100.000).

Einwohner) (Pfäfflin, 2011). Diese epidemiologischen Daten aus Deutschland entsprechen denen anderer westlicher Länder (in Europa und den USA) (Hirtz et al., 2007). In ressourcenarmen Ländern mit schlechterer Gesundheitsversorgung hingegen liegt die Erkrankungsrate etwa zwei- bis dreimal höher (Pfäfflin, 2011).

Die altersabhängig unterschiedlichen Inzidenzraten erfordern eine spezifische Betrachtung. Ältere Menschen entwickeln eine Epilepsie oft im Rahmen von mit zunehmendem Alter erworbenen Pathologien des Gehirns. So gelten cerebrovaskuläre Erkrankungen als die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Epilepsie unter älteren Menschen (Asconapé and Penry, 1991).

Auch wenn die Ursache für Epilepsien im Kindes- und Jugendalter für die Hälfte der Patienten unklar ist (Cowan, 2002), gibt es einige Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko von Epilepsien im Kindesalter führen können. Dies beinhaltet angeborene Fehlbildungen des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie angeborene Stoffwechselkrankheiten, Schädel-Hirn-Traumata, ZNS-Infektionen und genetische Faktoren. Dementsprechend gibt es definierte Epilepsiesyndrome, die sich vorwiegend im Kindesalter manifestieren. Zwei dieser Syndrome haben wir in der vorliegenden Studie hinsichtlich ihrer Langzeitprognose untersucht. Es handelt sich um die kindliche und die juvenile Absence-Epilepsie („childhood absence epilepsy“ (CAE) und „juvenile absence epilepsy“ (JAE)). Ihnen wird eine genetische Ätiologie zugeschrieben.

### 1.1.2 Einteilung der Epilepsien

Epilepsien werden von der „Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989“ (ILAE, 1989) grundsätzlich anhand zweier verschiedener Unterteilungskriterien eingeteilt.

Einerseits unterscheidet man syndromatisch fokale von generalisierten Epilepsien. Andererseits werden Epilepsien auf ätiologischer Basis in idiopathische und symptomatische bzw. kryptogene Formen unterschieden. Das Wort „idios“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet „eigenständig“ oder „selbst“. Diese Epilepsien haben mit hoher Wahrscheinlichkeit eine genetische Prädisposition. Typisch sind eine altersabhängige Erstmanifestation und charakteristische klinische und EEG-Merkmale. Symptomatischen Epilepsien hingegen liegt eine bekannte Ursache mit resultierenden ZNS-Funktionsstörungen zugrunde. Kryptogene Epilepsien sind höchstwahrscheinlich

symptomatisch, jedoch erlauben die bisher zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden keine eindeutige Ursachenklärung.

#### *1.1.2.1 Idiopathisch generalisierte Epilepsien (IGE)*

CAE und JAE zählen zu den idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE). Die IGE machen 15-20% aller Epilepsien aus (Jallon und Latour, 2005). Alle Anfälle beginnen mit generalisierten Entladungen, d.h. die elektrische Anfallsaktivität beginnt zeitgleich in beiden Hirnhälften. Im ictalen EEG zeigen sich in der Regel charakteristische bilaterale, synchrone und symmetrische Entladungen. Im interiktalen EEG finden sich, meist vor einer normalen Hintergrundaktivität, generalisierte epilepsietypische Potenziale (spikes, polyspikes, spike-waves und polyspike-waves mit einer Frequenz  $\geq 3$  Hz). Der interiktale neurologische Status ist normal. Unterschiedliche Subsyndrome der IGE unterscheiden sich im Alter der Erstmanifestation und dem vorherrschenden Anfallstyp (ILAE, 1989).

Eine genetische Ätiologie wird mitunter durch die hohe Konkordanz von epileptischen Anfällen bzw. Epilepsiesyndromen bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu dizygoten Zwillingen (Lennox, 1951; Kjeldsen et al., 2003) belegt. Des Weiteren besteht bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit IGE die höchste Prävalenz einer positiven Familienanamnese (5,3%), vor kryptogenen (2,1%) und symptomatischen Epilepsien (1,5%) (Janz et al., 1992; Bianchi et al., 2003).

Klinisch manifestieren sich IGE in Form unterschiedlicher generalisierter Anfallstypen, die Janz (1998) wie folgt beschreibt. Generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTKA) sind durch einen Bewusstseinsverlust und generalisierte motorische Zeichen gekennzeichnet. Letztere haben zunächst einen tonischen Charakter und führen meist zu einem Sturz. Darauf folgt eine klonische Phase, in der rhythmische Zuckungen (Kloni) mit zunehmender Heftigkeit auftreten. Der Anfall endet mit einer allgemeinen Muskeler schlaffung. Das Bewusstsein wird frühestens nach etwa vier bis fünf Minuten wiedererlangt, danach besteht häufig noch eine Desorientiertheit variabler Dauer. Myoklonische Anfälle hingegen sind kurz wie ein elektrischer Schlag und äußern sich in der Regel in Form von symmetrisch einschließenden Muskelzuckungen des Schultergürtels und der Arme ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins. Im Rahmen von IGE manifestieren sich GTKA und Myoklonien vorwiegend in der Zeit nach dem Erwachen.

### 1.1.2.2 Absencen

Absencen wiederum stellen eine kurze (5 bis maximal 40 Sekunden) dauernde Bewusstseinsstörung mit vertikalen Blickbewegungen oder starrem Blick dar. Sie sind der führende Anfallstyp bei der CAE und JAE. Tätigkeiten werden für die Dauer des Anfalls unterbrochen oder wie automatisch fortgeführt. Neue Tätigkeiten werden jedoch während der Absencen nicht begonnen (Janz, 1998). Eine der ersten Beschreibungen von Absencen lautet wie folgt:

“Diese junge Patientin hatte während dieser Zeit, zwischen den großen Anfällen, öfters kleine und ganz kurze [Anfälle], die sich bloß durch einen plötzlichen, die Rede unterbrechenden Verlust des Bewusstseins und durch eine schwache Bewegung in den Augen äußerten; oft setzte sie, wenn sie wieder zu sich kam, die unterbrochene Rede fort, zuweilen hatte sie auch dieselbe vergessen.” (Tissot, 1770, übersetzt nach Held, 1786)

Manche Autoren unterscheiden typische von atypischen Absencen. Laut Wirrell (2003) betreffen atypische Absencen im Gegensatz zu typischen Absencen meist Kinder und Erwachsene mit neuronalen Entwicklungsstörungen. Hirsch et al. (2008) schreibt ...„der Begriff *typische Absencen* bezieht sich nicht auf ein stereotypes Symptom, sondern auf eine Anhäufung von klinischen und EEG-Befunden, die syndrombezogen auftreten können“. Beide Autoren definieren jedoch die Begriffe *typische* versus *atypische Absencen* nicht weiterführend. Die ILAE-Klassifikation (1989) unterscheidet nicht zwischen typischen und atypischen Absencen.

### 1.1.2.3 Epilepsiesyndrome mit Absencen bei idiopathisch generalisierten Epilepsien

Ein epileptisches Syndrom ist charakterisiert durch eine Anhäufung von Symptomen und Merkmalen, die nicht zufällig zusammen auftreten (ILAE, 1989). Laut Wirrell (2003) kommen typische Absencen am häufigsten bei der CAE und JAE vor. Daneben können Absencen innerhalb der IGE auch bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME) und bei der Epilepsie mit Aufwach Grand mal auftreten (ILAE, 1989). Diese vier Subsyndrome haben überlappende Merkmale, die sogar innerhalb individueller Patienten manifest sein können (Helbig et al., 2008). „Aufgrund eines evolutionären Krankheitsverlaufes, der möglicherweise mit dem Reifestadium des ZNS zusammenhängt, können Patienten während der Entwicklung ihrer Epilepsie von einem Syndrom in das andere übergehen. Deshalb ist die Zuordnung von Patienten zu einem bestimmten Syndrom, mitunter schwierig auf einen bestimmten Zeitpunkt festzulegen“

(ILAE, 1989). So können viele Syndrome bei Patienten nicht eindeutig klassifiziert werden, und es entstehen Überlappungsgruppen (Guilhoto et al., 2003; Trinka et al., 2004).

## 1.2 Kindliche und juvenile Absence-Epilepsie

### 1.2.1 Definition und Epidemiologie der „Childhood absence epilepsy“ (CAE) und „Juvenile absence epilepsy“ (JAE)

CAE und JAE stellen in Bezug auf das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie und auf die klinische Verlaufsform der Absencen zwei unterschiedliche Syndrome dar. Bei der CAE treten die Absencen in der Regel täglich und gehäuft (= pyknoleptisch) auf. Das Wort „pyknos“ ist griechisch und bedeutet „dicht“. Bei der JAE hingegen treten sie nicht täglich, sondern seltener (= nicht-pyknoleptisch) auf (ILAE, 1989). Das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie ist bei der CAE niedriger als bei der JAE (im Mittel 7,5 Jahre vs. 13,3 Jahre) (Janz, 1997). Die Definition einer exakten Grenze bzgl. des Manifestationsalters zwischen den beiden Syndromen ist umstritten (Janz et al., 1994; Panayiotopoulos, 1994).

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts verstand man unter dem Begriff *Pyknolepsie* eine *nicht-epileptische*, gutartige Anfallserkrankung mit gehäuften Absencen bei Kindern. Laut Janz (1998) wurde erst 1939 auf der Basis von EEG-Untersuchungen entdeckt, dass Pyknolepsien eine Form von Epilepsien darstellen.

Die Anfallsformen der Absencen bei der CAE und JAE beschreibt Janz (1998) wie folgt. In der überwiegenden Mehrzahl (86%) der nicht-pyknoleptischen Absencen handelt es sich um motorisch und sensorisch indifferente blande Absencen, gekennzeichnet durch flüchtige „Denkpausen“, die lediglich mit einer leichten Trübung des Blickes ohne motorische oder sensorische Zusatzereignisse einhergehen. Bei den pyknoleptischen Absencen hingegen treten neben der Veränderung der Augenstellung (77,5%) in absteigender Häufigkeit auch Veränderungen der Kopfhaltung (69%), Bewegungen der Arme oder Hände (31%), der Lider (29%), Veränderungen der Rumpfhaltung (16%), der Oralmotorik (10%) sowie vegetative (Einnässen 12%) oder vasomotorische (Blässe oder Röte 10%) Erscheinungen auf. Obwohl sich kein einheitlicher pyknoleptischer Anfallstypus beschreiben lässt, besteht in der Mehrzahl (54%) der pyknoleptischen Absencen das krankheitsspezifische Leitmotiv der Aufwärtsbewegung der Augen und leichten Rückwärtsneigung des Körpers (retropulsive Bewegungen).

Das Geschlechterverhältnis liegt bei der CAE auf Seite der Mädchen (Hirsch et al., 2008), wohingegen es bei der JAE ausgeglichen ist. GTKA können bei beiden Syndromen vorkommen (ILAE, 1989).

In epidemiologischen Untersuchungen großer Kohorten von Patienten mit Epilepsie repräsentierten Patienten mit CAE 1,5 bis 12,1% der Kohorte, wohingegen die JAE nur in 0,2 bis 2,4% der Patienten mit Epilepsie diagnostiziert wurde. Diese Zahlen waren jedoch stark abhängig davon, ob es sich um Kohorten handelte, die auf das Kindesalter begrenzt waren, oder ob auch Erwachsene betrachtet wurden. JAE gilt als unterdiagnostiziert, da gerade die symptomärmeren nicht-pyknoleptischen Absencen im Kontrast zu GTKA, aber auch zu pyknoleptischen Absencen leicht übersehen werden können (Jallon und Latour, 2005).

### 1.2.2 Prognose der kindlichen und juvenilen Absence-Epilepsie

Die Remissionsraten der bisher durchgeführten Langzeitstudien variieren stark (zwischen 21% und 90%, Tabelle 1). Inhomogenität besteht auch bei den Prädiktoren für eine fehlende Remission. Wahrscheinlich liegt die Ursache für diese Varianzen in der Heterogenität der Studien hinsichtlich ihres Studienaufbaus (Inzidenz- vs. Prävalenz-Kohorte, Definition der Prognose, diagnostische Einschlusskriterien, Zeitraum bis zur Nachuntersuchung, etc.) (Bouma et al., 1996). Zum Beispiel kann bei einem kurzen Zeitraum bis zur Nachuntersuchung die Frage nach Remission bzw. Rezidiv unter Umständen noch nicht abschließend beurteilt und sogar die Entwicklung zu einem anderen Syndrom übersehen werden (z.B. die Progression von Patienten mit CAE zu JME (Wirrell et al., 1996).

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, die Langzeitprognose von Patienten mit CAE und JAE nach einem im Vergleich zu anderen Studien besonders langen Zeitraum bis zur Nachuntersuchung zu erstellen, um einen Überblick über den „lebenslangen“ Verlauf der CAE und JAE zu erhalten. Diese Ergebnisse sollen dazu beitragen, das wissenschaftliche Verständnis von CAE und JAE zu erweitern, um die Erstellung einer individuellen Prognose und somit die Beratung von betroffenen Kindern und ihren Eltern zu optimieren. Zur Klärung des individuellen Risikos wurde in diesem Zusammenhang nach Prädiktoren einer fehlenden Remission gesucht. Die Prognose wurde anhand der terminalen Remission von mindestens 5 Jahren erhoben.

### 1.2.3 Nosologie der CAE und JAE

Durch die Arbeiten von Doose et al. (1965), Gastaut und Zifkin (1985) und Janz (1998) mit ihren detaillierten klinischen Beobachtungen von Patienten mit IGEs wurden Syndrome wie CAE, JAE oder JME überhaupt erst als unterschiedliche Entitäten wahrgenommen und konnten in der aktuellen Klassifikation der Epilepsien (ILAE, 1989) erfasst werden. Die Überlappung der Syndrome in Bezug auf das Alter bei Erstmanifestation, die Verlaufsform und das Auftreten von anderen Anfallstypen führte jedoch zu einer unscharfen Abgrenzung untereinander (z.B. Erstmanifestation: „Schulalter“ (CAE); „um die Pubertät“ (JAE)) und somit zu unterschiedlichen Interpretationen. Aufgrund der großen Varianz der Remissionsraten in Langzeitstudien (siehe Tabelle 1) wurden strengere Ein- und Ausschlusskriterien (Panayiotopoulos, 1994) basierend auf der Klassifikation der ILAE (1989) mit dem Ziel eingeführt, einheitliche Prognosen durch homogene Patientenkollektive zu generieren. Dies führte zwar zur Erhebung höherer Remissionsraten, viele Patienten blieben jedoch syndromatisch unklassifiziert (Guilhoto et al., 2003).

Neben dem nosologischen Konzept der unterschiedlichen Entitäten besteht das Konzept des klinischen Kontinuums. Es basiert auf der Annahme einer multifaktoriellen Genese. Erworbene Faktoren sollen demnach in individuell unterschiedlichem Ausmaße eine genetisch festgelegte, neuronale Erregbarkeit beeinflussen können. Daraus resultiert das Bild eines ätiologisch von idiopathisch bis symptomatisch reichenden Spektrums der generalisierten Epilepsien, das alle Mischformen mit ihrer Vielfalt an klinischen und EEG Mustern integriert (Gloor et al., 1982; Berkovic et al., 1987).

Es wird diskutiert, ob es sich bei der CAE und JAE tatsächlich um unterschiedliche Entitäten oder um ein klinisches Kontinuum desselben neurobiologischen Syndroms handelt, dessen Verlaufsform abhängig vom Manifestationsalter ist. Der bisherige Wissensstand ist mit beiden Konzepten vereinbar (Janz, 1997). Mit dem Wissen um die Prognose der CAE und JAE möchten wir einen Beitrag zur Klärung dieser Frage liefern.

**Tabelle 1: Vergleich von bisherigen Langzeitstudien der kindlichen und juvenilen Absence-Epilepsie**

Aufgeführt werden der Studienaufbau in Bezug auf das Studiendesign (retrospektiv vs. prospektiv), die diagnostischen Einschlusskriterien, die Form der Absence-Epilepsie (CAE bzw. JAE), der mittlere Zeitraum bis zur Nachuntersuchung sowie die Definition der Remission. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Studien aufgeführt (Remissionsraten und Prädiktoren, die für eine fehlende Remission sprechen); n.n. = nicht benannt (not named); tR = terminale Remission

Autor	Jahr	n	Studiendesign	Einschlusskriterien nach	Absence-Epilepsie	Mittlerer Zeitraum bis zur Nachuntersuchung	Definition Remission	Remissionsrate	Prädiktoren für fehlende Remission
Callenbach et al.	2009	47	Prospektiv	(LAE, 1989) (1-10 jährige)	CAE	15 Jahre	> 5 Jahre tR, mit oder ohne AEDs	84%	Verlauf der ersten 6 Monate
Valentin et al	2007	39	Retrospektiv	(LAE, 1989) (3-10 jährige)	CAE	6 Jahre	> 1 Jahr tR, mit oder ohne AEDs	51%	n.n.
Tovia et al	2006	17	Retrospektiv	(LAE, 1989) (10-16,5 jährige)	JAE	6 Jahre	Zum Untersuchungszeitpunkt, mit oder ohne AEDs	44%	GTKA (Trend)
Grosso et al	2005	57	Retrospektiv	(LAE, 1989) überarbeitet von (Loiseau, 1992) (vor Pubertät) (Panayiotopoulos, 1997) überarbeitet von (Loiseau et al., 2002) (4-10 jährige)	CAE CAE & JAE	n.n.	≥ 1 Jahr tR ohne AEDs	51%	- GTKA - Myoklonien - Eyelid Myoklonien oder periorale Myoklonien - atypische EEG Merkmale für CAE
Trinka et al	2004	163	Retrospektiv	(LAE, 1989) (Grenzalter 10. LJ)	CAE & JAE CAE JAE Overlap CAE & JAE	26 Jahre	≥ 2 Jahre tR, mit oder ohne AEDs ≥ 2 Jahre tR, mit oder ohne AEDs ≥ 2 Jahre tR, mit oder ohne AEDs ≥ 2 Jahre tR, mit oder ohne AEDs > 5 Jahre tR, mit oder ohne AEDs	58% 56% 62% 54% 31%	- GTKA - Verlaufsform - Myoklonien
Bartolomei et al	1997	53	Retrospektiv	(LAE, 1989) (Grenzalter 10. LJ)	CAE JAE	11 Jahre 12 Jahre	n.n.	59% 56%	- CAE: Polyspikes oder Polyspikes-waves während des Schlafes - JAE: Aufgrund zu kleiner n-Anzahl nicht zu erheben
Wirrell et al	1996	72	Retrospektiv	(LAE, 1989) überarbeitet von (Loiseau, 1992) (vor Pubertät)	CAE	14 Jahre	≥ 1 Jahr tR ohne AEDs	65%	- Absence Status - Myoklonien - abnormaler EEG-Hintergrund - Pos. FA (GTKA)
Bouma et al	1996	2303	Meta-Analyse	(LAE, 1989), überarbeitet von (Loiseau, 1992) und (Wolf, 1992) (vor Pubertät und vor 17. LJ)	CAE & JAE	Unterschiedlich	n.n.	21% - 89%	GTKA
Loiseau et al	1995	52 62	Retrospektiv	(LAE, 1989), überarbeitet von (Loiseau et al., 1995) (CAE: ≤ 10 jährige, JAE: ≥ 9 jährige)	CAE JAE	n.n. (≥ 20 jährige)	> 2 Jahre tR, mit oder ohne AEDs	90% 37%	n.n.

### 1.3 Fragestellungen und Herleitungen

Um die vorliegende Studie im Kontext anderer Langzeitstudien beurteilen zu können, muss die zugrunde liegende Studienpopulation charakterisiert werden, wofür verschiedene klinische und demographische Daten zu erheben sind. Bei einer Untersuchung über den Verlauf von CAE und JAE ist insbesondere die Frage nach einer Korrelation zwischen der klinischen Verlaufsform der Absencen (PA vs. NPA) und dem Erstmanifestationsalter von elementarer Bedeutung. Die Widerspiegelung dieses Sachverhaltes in der Studienpopulation ist Voraussetzung für die Vergleichbarkeit mit anderen Studienpopulationen.

Wie im vorangegangenen Kapitel dargestellt sind Remissionsraten u.a. abhängig vom Zeitraum bis zur Nachuntersuchung. Bisherige Erkenntnisse über den Verlauf von CAE und JAE reichen aber nur selten bis in das mittlere Erwachsenenalter hinein. Bei einem kurzen Zeitraum bis zur Nachuntersuchung kann die Frage nach Remission bzw. Rezidiv nicht abschließend bzw. nur für einen begrenzten Zeitraum beantwortet werden. Durch den Einschluss von Patienten mit einem Krankheitsverlauf von mindestens 20 Jahren wird im Rahmen der vorliegenden Studie die Frage nach dem Verlauf der Erkrankung im mittleren bis hohen Erwachsenenalter adressierbar und somit die Erstellung einer langfristigen Prognose von Patienten mit CAE und JAE möglich. Um die Aussagekraft einer solchen Prognose zu maximieren, haben wir sie als langanhaltende terminale Remission (mindestens 5-jährige Anfallsfreiheit von allen Anfallstypen) definiert. In diesem Zusammenhang wird auch die Einnahme von AEDs über den Zeitraum der 5-jährigen terminalen Remission berücksichtigt.

Patienten mit CAE und JAE unterscheiden sich hinsichtlich des Alters bei Erstmanifestation der Epilepsie und der Verlaufsform in ihrem klinischen Erscheinungsbild. Unklarheit besteht in der Frage, ob sie sich auch in ihrer Prognose unterscheiden. Eine solche Subsyndrom-spezifische Prognose könnte darüber hinaus zur Klärung der bislang noch kontrovers diskutierten Nosologie der CAE und JAE beitragen. Im Rahmen der Erstellung von Langzeitprognosen für Patienten mit Epilepsie stellt sich zwangsläufig auch die Frage nach spezifischen Risikofaktoren bzw. Prädiktoren für eine fehlende Remission. Auch wenn in bisherigen Langzeitstudien wiederkehrende Übereinstimmungen auftreten (Auftreten von GTKA,

Ansprechen auf AEDs), variieren viele der gefundenen Prädiktoren stark. Welche klinischen und demographischen Variablen mit einer fehlenden Remission assoziiert sind, ist daher nach wie vor Gegenstand aktueller Diskussion und konnte bislang noch nicht abschließend geklärt werden.

Nach einem bestimmten anfallsfreien Zeitraum gewinnt die Frage nach Beendigung der antiepileptischen Therapie zunehmend an klinischer Relevanz. Hierfür gibt es unterschiedliche Ursachen. Zum einen treten Zweifel auf, ob AEDs zum Erhalt der Anfallsfreiheit weiterhin notwendig sind. Zum anderen besteht Angst vor den Nebenwirkungen der Medikamente sowie persönliche, berufliche und soziale Einflüsse. Bisher existiert für einzelne Syndrome jedoch noch keine individuelle Risikoeinschätzung bezüglich eines Rezidivs. Durch die Erhebung der Rezidivrate und durch die Suche nach Prädiktoren kann die Basis für eine solche Risikoeinschätzung geschaffen werden.

Zusammenfassend lassen sich sechs konkrete Fragestellungen formulieren, die den Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit darstellen.

- 1. Ist die klinische Verlaufsform der Absence-Epilepsien (pyknoleptisch vs. nicht-pyknoleptisch) eine Funktion des Manifestationsalters?*
- 2. Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit Absence-Epilepsien und einem Krankheitsverlauf von mehr als 20 Jahren, die terminal mindestens 5 Jahre anfallsfrei sind und wie viele von diesen Patienten haben in den letzten 5 Jahren auch keine Antiepileptika mehr eingenommen?*
- 3. Unterscheiden sich Absence-Epilepsien in Abhängigkeit des Patientenalters bei Manifestation und in Abhängigkeit der klinischen Verlaufsform (pyknoleptisch vs. nicht-pyknoleptisch) hinsichtlich ihrer Prognose?*
- 4. Welche weiteren klinischen Variablen sind Prädiktoren einer fehlenden Remission?*
- 5. Bei wie vielen Patienten, die das Antiepileptikum bzw. die Antiepileptika abgesetzt haben, ist es im Verlauf zu einem Anfallsrezidiv gekommen? Was sind Prädiktoren für ein Anfallsrezidiv?*
- 6. Spricht die jeweils spezifische Prognose von CAE und JAE dafür, sie als unterschiedliche Entitäten oder als ein klinisches Kontinuum zu betrachten?*

# 2 Methoden

## 2.1 Überblick Studienaufbau

In dieser Studie wurden Patienten mit einer kindlichen oder juvenilen Absence-Epilepsie hinsichtlich ihrer Langzeitprognose untersucht. Es wurden nur solche Patienten eingeschlossen, deren erster Anfall mindestens 20 Jahre vor dem Untersuchungszeitpunkt aufgetreten war. Die Umsetzung erfolgte entweder direkt – mittels eines Fragebogens – oder indirekt, wobei belastbare Nachuntersuchungsdaten aus den detailliert geführten ambulanten Patientenakten erhoben wurden. Zur Einschätzung der Prognose wurden in dem Fragebogen das Vorhandensein einer terminalen Remission in Abhängigkeit von der Einnahme von AEDs sowie Absetzversuche von AEDs mit potenziell nachfolgenden Rezidiven erfragt. Mit Hilfe multivariater Analysen wurden unabhängige Prädiktoren für eine fehlende terminale Remission und für das Risiko eines Rezidivs nach dem Absetzen der AEDs ermittelt.

## 2.2 Klinisches Umfeld der Studie

Die Studie wurde in der Arbeitsgruppe Klinische und Experimentelle Epileptologie an der Klinik für Neurologie der *Charité - Universitätsmedizin Berlin* durchgeführt. Die Patienten stammen überwiegend aus dem privaten Krankenblattarchiv von Herrn Prof. Dieter Janz, der seit 1946 als Assistent und seit 1961 als Professor an der Klinik für Neurologie der *Universitätsklinik Heidelberg* tätig war und 1973 auf den neugeschaffenen Lehrstuhl für Neurologie am Klinikum Charlottenburg der *Freien Universität Berlin* berufen wurde. Bis zu seiner Emeritierung im Jahr 1988 blieb er Direktor der dortigen Klinik für Neurologie. Im selben Jahr überließ er sein aus diesen Tätigkeiten stammendes Krankenblattarchiv dieser Institution, die im Zuge der Umstrukturierungsprozesse der darauf folgenden Jahre in der Klinik für Neurologie der *Charité - Universitätsmedizin Berlin* aufging. Einen Teil der Patienten betreute Herr Janz nach seiner Emeritierung noch bis 2010 in seiner Privatpraxis weiter. Insgesamt enthält das Krankenblattarchiv 870 ambulante Krankenakten.

## 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

**Eingeschlossen** wurden Patienten, die sich in Anlehnung an die Definitionen der ILAE als Absence-Epilepsie klassifizieren ließen (1989). Im Folgenden sind diese Definitionen aufgeführt.

### Kindliche Absence-Epilepsie (Pyknolepsie)

- Erstmanifestation: Schulalter (Mittel: 6-7 Jahre)
- Genetische Disposition bei ansonsten normal entwickelten Kindern
- Geschlechterverhältnis zugunsten weiblicher Patienten
- Sehr häufige Absenzen (einige bis viele pro Tag)
- EEG: Bilaterale, synchrone und symmetrische „spike-waves“, Frequenz gewöhnlich 3 Hz, normale Hintergrundaktivität
- Im Jugendalter oft zusätzlich GTKA, andernfalls verschwinden die Absenzen oder bleiben seltener als einziger Anfallstyp bestehen

### Juvenile Absence-Epilepsie

- Absenzen wie bei CAE, aber Absenzen mit retropulsiven Bewegungen sind seltener
- Erstmanifestationsalter liegt um die Pubertät
- Absenzen seltener als bei CAE, nicht täglich, meist sporadisch auftretend
- Häufig Assoziation mit GTKA
- GTKA gehen Absenzen öfter als bei CAE voraus
- GTKA treten meist nach dem Aufwachen auf
- Myoklonien mitunter vorhanden (*in der vorliegenden Studie Ausschlusskriterium, s.u.*)
- Ausgeglichenes Geschlechterverhältnis
- EEG: „Spike-waves“, oft > 3 Hz
- Ansprechen auf AEDs sehr gut

**Ausgeschlossen** von der vorliegenden Studie wurden – in Abweichung von den Definitionen der ILAE (1989) – Patienten mit einer Absence-Epilepsie und zusätzlichem Auftreten von Myoklonien. Die Epilepsien dieser Patienten wurden einer juvenilen myoklonischen Epilepsie zugeordnet und i.R. einer gesonderten Studie betrachtet.

Ebenfalls in Abweichung zu den oben genannten Kriterien der ILAE (1989) wurden in der vorliegenden Studie Absencen, die *mindestens einmal* pro Tag auftraten, als pyknoleptisch definiert. Als nicht-pyknoleptisch wurden die Absencen bezeichnet, die seltener als einmal pro Tag auftraten.

Da das Alter bei Erstmanifestation anhand der o.g. ILAE – Definition (1989) nicht exakt festgelegt ist, wurden die Patienten in der vorliegenden Untersuchung - wie allgemein üblich – bei Erstmanifestation der Epilepsie  $\leq 10$ . Lebensjahr der kindlichen und bei Erstmanifestation  $> 10$ . Lebensjahr der juvenilen Absence-Epilepsie zugeordnet.

Patienten, bei denen ein Zeitraum von weniger als 20 Jahren vom ersten epileptischen Anfall bis zum Untersuchungszeitpunkt bestand, wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit mentaler Retardierung und gesetzlicher Betreuung wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen.

## **2.4 Datenerhebung**

### **2.4.1 Erhebung klinischer Variablen**

Das o.g. Krankenblattarchiv von Herrn Prof. Janz enthält 870 ambulante Akten von Patienten mit Epilepsie unterschiedlicher Ätiologie (idiopathische und symptomatische) und Syndromatologie (generalisierte und fokale). Auf der Basis von klinischen und EEG-Befunden und unter Berücksichtigung der o.g. Ein- und Ausschlusskriterien konnte unter erneuter Durchsicht aller Krankenakten die Diagnose einer kindlichen oder juvenilen Absence-Epilepsie bei 175 Patienten gestellt werden. Zusätzlich wurden 15 Patienten aus der Epilepsie-Spezialambulanz der *Charité - Universitätsmedizin Berlin* rekrutiert, so dass insgesamt 190 Patienten für die vorliegende Untersuchung in Frage kamen.

Von März 2010 bis Dezember 2010 wurden demographische Faktoren wie Alter, Geschlecht und Familienanamnese sowie klinische Variablen, die die Erstmanifestation des Anfallsgeschehens beschreiben (Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie, Anfallstyp bei Erstmanifestation, Latenz zwischen erster Absence und erstem generalisiertem tonisch-klonischen Anfall, Verlaufsform der Absencen (pyknoleptisch versus nicht-pyknoleptisch), für alle 190 Patienten auf Basis der Patientenakten erhoben.

Da ein Großteil dieser Patienten seit der Behandlung bei Herrn Prof. Janz verzogen war, wurden die Adressen mithilfe der zuständigen Bürgerämter deutschlandweit aktualisiert. Danach wurde ihnen der Fragebogen zur Langzeitprognose zugesandt und auf telefonischem Weg offene Fragen geklärt.

Daten bzgl. der Prognose (Zeitpunkt des letzten epileptischen Anfalls, Alter beim letzten epileptischen Anfall, Anfallstyp beim letzten epileptischen Anfall, antiepileptische Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung, Absetzversuche der AEDs und Rezidive) wurden entweder direkt mit Hilfe des Fragebogens oder - falls dies aus verschiedenen Gründen nicht möglich war - aus der Patientenakte erhoben.

#### 2.4.2 Fragebogen

Der Fragebogen zur Erhebung der Langzeitprognose wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Martin Holtkamp, Herrn Prof. Dr. Dieter Janz, Frau Prof. Dr. Bettina Schmitz und Frau Dr. Philine Senf (Institution der beiden Letztgenannten zum Zeitpunkt der Studie: Klinik für Neurologie, *Vivantes Humboldt-Klinikum Berlin*) erstellt. Um die Langzeitprognose einschätzen zu können, wurden in dem Fragebogen zwei große Themenbereiche adressiert. Dabei handelt es sich zum einen um die Anfallsprognose und zum anderen um die antiepileptische Behandlung. So geben der erfragte Zeitpunkt des letzten epileptischen Anfalls und die Häufigkeit der Anfälle Auskunft über eine Remission und über die Schwere der Epilepsie. Die Frage nach der Einnahme von AEDs wiederum sowie die nach Absetzversuchen der AEDs und potenziell nachfolgender Anfallsrezidive liefert Information über den Zusammenhang zwischen der antiepileptischen Behandlung und dem Krankheitsverlauf. Der detaillierte Fragebogen ist am Ende der vorliegenden Arbeit aufgeführt.

#### 2.4.3 Studienpopulation

Von Januar bis November 2011 konnten auf die oben beschriebene Weise von den 190 in Frage kommenden Patienten 86 direkt – mit Hilfe des Fragebogens – zu ihrer Langzeitprognose befragt werden. Die meisten beantworteten den Bogen schriftlich, einige wenige telefonisch. Bei 61 weiteren Patienten wurden die Daten zur Langzeitprognose indirekt über die Patientenakte erhoben. Diese Patienten waren entweder nicht mehr ausfindig zu machen ( $n = 30$ ), nachweislich verstorben ( $n = 25$ ) oder hatten trotz Identifizierung der aktuellen Anschrift den Fragebogen nicht

zurückgesandt ( $n = 6$ ), *und* die Einträge in ihren Akten umfassten die für diese Studie erforderliche dokumentierte Dauer der Epilepsie von mindestens 20 Jahren.

Dreiundvierzig weitere Patienten konnten in der Studie *nicht* berücksichtigt werden, da sie entweder nicht mehr auffindig zu machen waren ( $n = 33$ ), nachweislich verstorben sind ( $n = 7$ ) oder den Fragebogen nicht zurückgesandt haben ( $n = 3$ ) *und* zudem die Einträge in ihren Akten *nicht* die für diese Studie erforderliche dokumentierte Dauer der Epilepsie von mindestens 20 Jahren umfassten. Somit bestand die Studienpopulation aus 147 Patienten, die – mit unterschiedlich langer Dauer – zwischen 1954 und 2011 behandelt wurden.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der *Charité - Universitätsmedizin Berlin* genehmigt (EA1/198/10). Die schriftliche Einwilligung lag von allen Patienten vor, die den Fragebogen zurücksandten bzw. diesen telefonisch beantworteten.

## **2.5 Definitionen**

### **Terminale Remission $\geq 5$ Jahre**

Anfallsfreiheit von allen Anfallstypen für mindestens 5 Jahre rückwirkend vom Zeitpunkt der Untersuchung aus gesehen, unabhängig von der Einnahme von AEDs.

### **Zeitpunkt der Untersuchung / Nachuntersuchung**

Für die mit Hilfe des Fragebogens direkt befragten Patienten wurde einheitlich der 01. November 2011 - der Zeitpunkt des letzten Rücklaufs der Fragebögen - als Untersuchungszeitpunkt festgelegt. Für die indirekt befragten Patienten, bei denen die Daten auf Basis der Patientenakte erhoben wurden, wurde das Datum der letzten in der Krankenakte dokumentierten medizinischen Konsultation als Untersuchungszeitpunkt festgelegt.

### **Zeitraum bis zur Untersuchung**

Zeitraum vom ersten epileptischen Anfall (unabhängig vom Anfallstyp) bis zum Untersuchungszeitpunkt (Jahre).

### **Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie**

Alter beim ersten epileptischen Anfall (unabhängig vom Anfallstyp).

### **Pyknoleptische Absenzen (PA)**

Pyknoleptische Absenzen wurden in der vorliegenden Studie als Absenzen definiert, die mindestens einmal pro Tag auftraten.

### **Nicht-pyknoleptische Absenzen (NPA)**

Nicht-pyknoleptisch waren Absenzen, wenn sie seltener als einmal pro Tag auftraten.

### **Verlaufsform der Absenzen**

Pyknoleptische Absenzen versus nicht-pyknoleptische Absenzen.

### **Positive Familienanamnese**

Eltern, Geschwister oder Kinder der Patienten hatten eine epileptische Erkrankung.

### **Zeitraum bis zum Rezidiv**

Zeitraum bis zum erneuten Auftreten von epileptischen Anfällen nach dem letzten Absetzversuch der AEDs.

### **Aktive Krankheitsdauer**

Zeitraum zwischen dem ersten und letzten epileptischen Anfall (unabhängig vom Anfallstyp).

### **Behandlungsdauer**

Zeitraum zwischen der ersten und letzten in den Patientenakten dokumentierten medizinischen Konsultation.

### **Sudden unexpected death in epilepsy patients (SUDEP)**

Plötzliche, unerwartete Todesfälle bei Patienten mit Epilepsie, die ohne erkennbare Ursache bei einem ansonsten weitgehend normalen Gesundheitszustand auftreten.

## **2.6 Auswertung und Statistik**

Die erfassten Daten der Patienten wurden tabellarisch in das Programm Microsoft® Access 2003 eingegeben. Das Programm ermöglicht es, selektierte Kriterien, die miteinander verknüpfbar sind, abzufragen. Entsprechend den Fragestellungen konnten unterschiedliche demographische und klinische Variablen der Patienten miteinander in Verbindung gebracht werden. Microsoft® Excel 2007 wurde für weiterführende Analysen zur Illustration von Daten sowie für die Berechnung der

Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für kontinuierliche Variablen (z.B. Alter der Patienten) benutzt.

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Programms PASW 20.0 (SPSS statistics). Die Patienten wurden in Abhängigkeit des Bestehens einer 5-jährigen terminalen Remission (bzw. des Auftretens eines Rezidivs nach dem Absetzen der AEDs) in zwei Patientengruppen eingeteilt. Kontinuierliche Variablen, wie z.B. das Alter der Patienten, wurden in univariaten Analysen mit dem 2-seitigen T-Test für unabhängige Variablen analysiert. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Ein signifikantes Ergebnis wurde bei einem  $p < 0,05$  mit einer 2-seitigen Betrachtung festgelegt. Multivariate Analysen (binäre logistische Regressionsanalysen) wurden durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für die Zugehörigkeit zu der Patientengruppe ohne terminale Remission zu ermitteln. Hierbei wurden ausschließlich die in der univariaten Analyse als signifikant unterschiedlich ermittelten Variablen berücksichtigt (Tabelle 3). Bei der Ermittlung unabhängiger Prädiktoren für die Zugehörigkeit zu der Patientengruppe mit Auftreten eines Rezidivs nach dem Absetzen der AEDs wurden die in Frage kommenden klinischen Variablen direkt in multivariaten Analysen (binäre logistische Regressionsanalysen) getestet.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Demographische und klinische Daten der Studienpopulation

### 3.1.1 Zusammensetzung der Studienpopulation

Von 315 Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie erfüllten 190 die Kriterien einer kindlichen oder juvenilen Absence-Epilepsie. Dreiundvierzig Patienten konnten aus unterschiedlichen Gründen in der Studie nicht berücksichtigt werden (siehe Methoden). Die ausgeschlossenen Patienten unterschieden sich nicht von den 147 in die Studie eingeschlossenen Patienten hinsichtlich der Häufigkeit des männlichen Geschlechts ( $p = 0,487$ ), des Alters bei Erstmanifestation der Epilepsie ( $p = 0,617$ ) und der Häufigkeit der pyknoleptischen Verlaufsform der Absencen ( $p = 0,077$ ). Bei den eingeschlossenen Patienten traten signifikant häufiger als bei den ausgeschlossenen Patienten zusätzlich zu Absencen GTKA auf ( $p = 0,001$ ).

Sechsendachtzig der eingeschlossenen Patienten beantworteten den Fragebogen zum Langzeitverlauf. Von den restlichen 61 Patienten konnten belastbare Nachuntersuchungsdaten aus den ambulanten Patientenakten erhoben werden. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen hinsichtlich der Häufigkeit des männlichen Geschlechts ( $p = 0,739$ ), des Alters bei Erstmanifestation der Epilepsie ( $p = 0,110$ ), der Häufigkeit der pyknoleptischen Verlaufsform der Absencen ( $p = 1,000$ ) und des Auftretens von GTKA ( $p = 0,123$ ) festgestellt. Das mittlere Alter zum Untersuchungszeitpunkt unterschied sich allerdings zwischen der Patientengruppe, die den Fragebogen beantwortet hatte ( $60,9 \pm 12,0$  Jahre), und der, deren Nachuntersuchungsdaten aus den ambulanten Patientenakten erhoben wurde ( $45,7 \pm 14,2$  Jahre), signifikant ( $p < 0,001$ ). Wesentliche demographische und klinische Daten der beiden Gruppen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Demographische und klinische Daten der Studienpopulation**

Variable	Gesamt	Patienten direkt befragt	Patienten indirekt befragt	P
<b>Anzahl, n</b>	147	86	61	
<b>Geschlecht</b>				
- männlich, n (%)	65 (44,2%)	37 (43,0%)	28 (45,9%)	0,739
<b>Familienanamnese</b>				
- positiv, n (%)	21/119* (17,6%)	9/71 (12,7%)	12/48 (25%)	0,093
<b>Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie</b>				
- n	137	84	53	
- Mittelwert, Jahre	10,1 ± 5,7 (1-35)	9,4 ± 4,3 (1-22)	11,2 ± 7,3 (2-35)	0,110
- Median, Jahre	9	9,5	9	
<b>Pyknoleptische Absenzen n (%)</b>				
	84/145* (57,9%)	49/85 (57,6%)	35/60 (58,3%)	1,000
<b>Aufteilung in die kindliche und juvenile Form</b>				
- Erstmanifestation der Epilepsie ≤ 10. LJ und pyknoleptische Absenzen (kindliche Form), n (%)	66/135* (48,9%)	40/83 (48,2%)	26/52 (50,0%)	0,631
- Erstmanifestation der Epilepsie > 10. LJ und nicht-pyknoleptische Absenzen (juvenile Form), n (%)	39/135* (28,9%)	22/83 (26,5%)	17/52 (32,7%)	0,631
- Überlappungsgruppen, n (%)	30/135* (22,2%)	21/83 (25,3%)	9/52 (17,3%)	0,631
<b>Zusätzliches Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (GTKA), n (%)</b>				
	135 (91,8%)	76 (88,4%)	59 (96,7%)	0,123
<b>Latenz zwischen Erstmanifestation von Absenzen und GTKA</b>				
- n	125***	74	51	
- Mittelwert, Jahre	4,4 ± 9,9 (-28 bis 53)	4,0 ± 10,7 (-28 bis 53)	4,9 ± 8,8 (-21 bis 30)	0,651
- Median, Jahre	3	3,5	3	
<b>Alter zum Untersuchungszeitpunkt</b>				
- Mittelwert, Jahre	54,6 ± 14,9 (24 bis 86)	60,9 ± 12,0 (31 bis 86)	45,7 ± 14,2 (24 bis 79)	<b>&lt; 0,001</b>
- Median, Jahre	54,9	60,4	45,3	

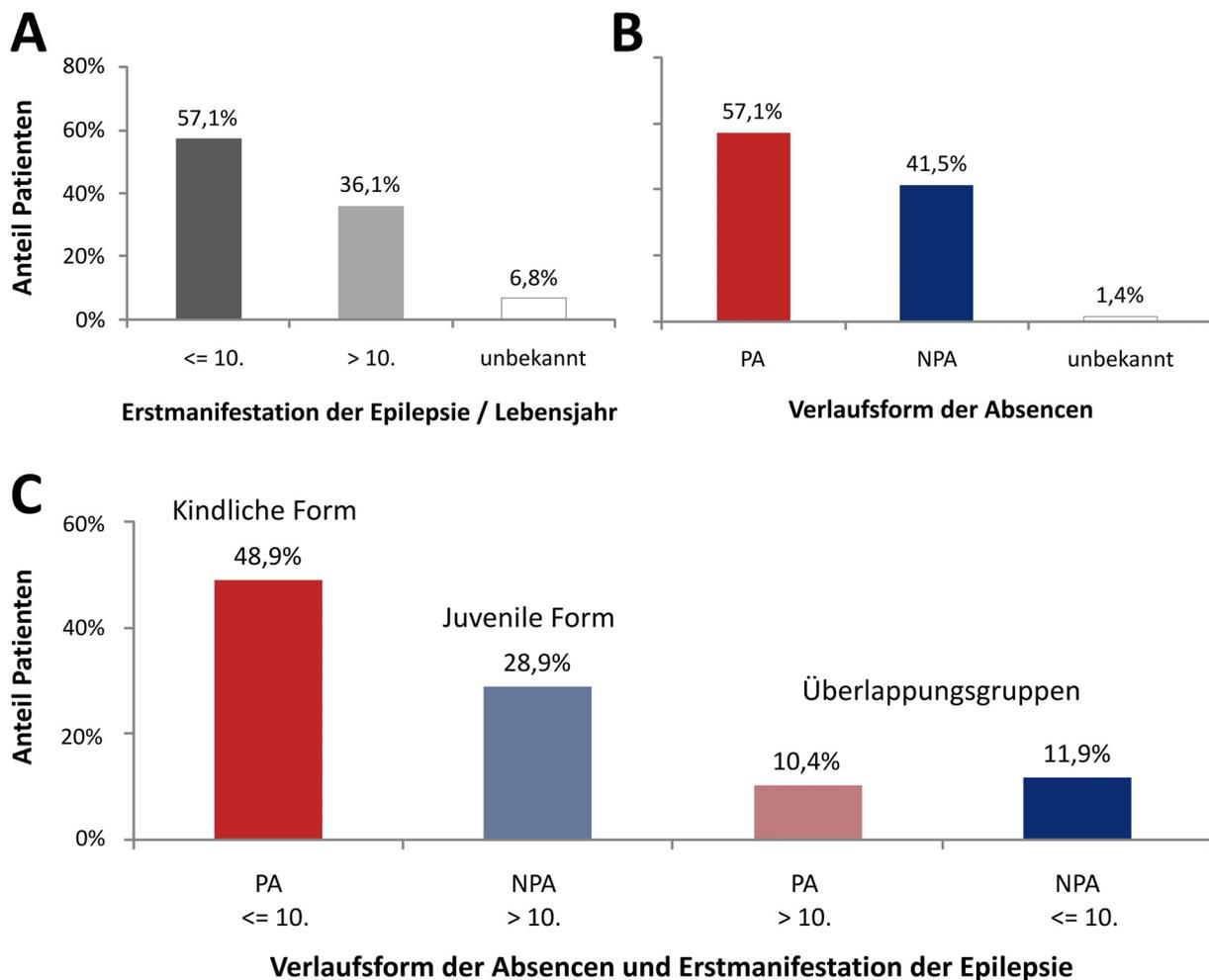
Betrachtung für Patienten insgesamt (*Gesamt*, n = 147) und spezifiziert für die Patientengruppe, die den Fragebogen direkt beantwortete (*Patienten direkt befragt*, n = 86), und die Patientengruppe, deren Nachuntersuchungsdaten aus den ambulanten Patientenakten erhoben wurden (*Patienten indirekt befragt*, n = 61).

\* einige Daten sind unbekannt; \*\*bei einigen Patienten traten niemals GTKA zusätzlich auf (n = 12)

### 3.1.2 Kindliche und juvenile Form der Absence-Epilepsie

Die Zuordnung der Patienten zur kindlichen oder juvenilen Absence-Epilepsie wurde unter Berücksichtigung des Patientenalters bei Erstmanifestation der Epilepsie und der Verlaufsform der Absenzen (PA = pyknoleptisch; NPA = nicht-pyknoleptisch) vorgenommen. Die Zuordnung erfolgte vor dem Hintergrund der Fragestellung, ob sich Patienten mit kindlicher Absence-Epilepsie (CAE) von denen mit juveniler Absence-Epilepsie (JAE) bzgl. des Patientenalters bei Erstmanifestation der Epilepsie und der klinischen Verlaufsform der Absenzen hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden.

Die Epilepsie manifestierte sich überwiegend vor dem 10. Lebensjahr (57,1%), und die Absenzen traten vorwiegend in pyknoleptischer Verlaufsform auf (57,1%) (Abbildung 1A, 1B). Unter Berücksichtigung dieser beiden klinischen Variablen definieren sich „typisch“ kindliche und juvenile Formen der Absence-Epilepsie und Überlappungsgruppen (Abbildung 1C). Ausgehend von dem Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie ( $\leq$  und  $>$  10. Lebensjahr) und der häufigsten Verlaufsform in diesen beiden Altersgruppen spricht man von einer „typisch“ kindlichen Form (Erstmanifestation  $\leq$  10. Lebensjahr und pyknoleptische Absenzen) und einer „typisch“ juvenilen Form (Erstmanifestation  $>$  10. Lebensjahr und nicht-pyknoleptische Absenzen). Knapp die Hälfte der Patienten (48,9%) war der kindlichen und etwas weniger als ein Drittel (28,9%) der juvenilen Form zuzuordnen. Insgesamt ließen sich 22,3% der Patienten auf Basis der hier aufgeführten Kriterien weder in die eine noch in die andere Gruppe einordnen, da es sich hierbei um Patienten handelte, bei denen entweder pyknoleptische Absenzen mit spätem Erstmanifestationsalter (10,4%) oder nicht-pyknoleptische Absenzen mit frühem Erstmanifestationsalter (11,9%) auftraten. Diese Patienten wurden den beiden sogenannten Überlappungsgruppen zugeordnet.



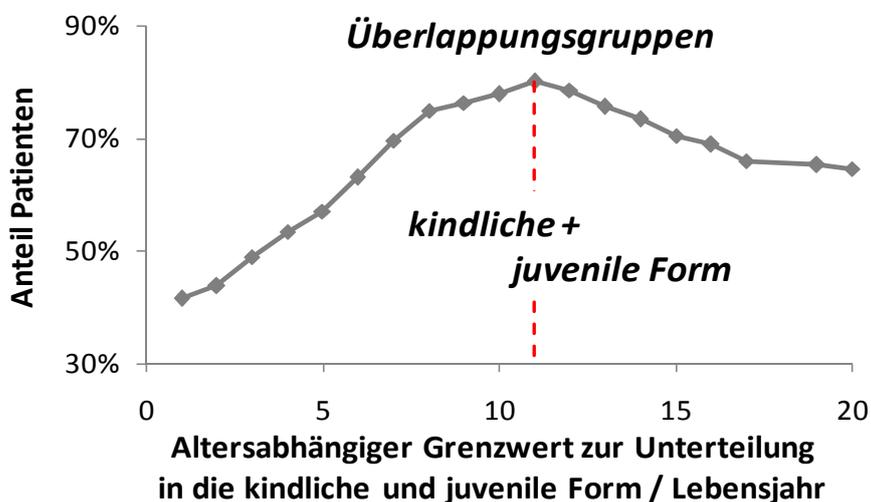
**Abbildung 1: Zuordnung in kindliche und juvenile Absence-Epilepsie unter Berücksichtigung des Patientenalters bei Erstmanifestation der Epilepsie und der Verlaufsform der Absenzen**

Unterteilung der Patienten im Hinblick (A) auf das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie ( $\leq$  und  $>$  10. Lebensjahr) und (B) auf die Verlaufsform der Absenzen (PA: pyknoleptisch vs. NPA: nicht-pyknoleptisch;  $n = 147$ ). (C) Unter Berücksichtigung der beiden klinischen Variablen definieren sich „typisch“ kindliche und juvenile Formen der Absence-Epilepsie und Überlappungsgruppen<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Die Daten von 2C beziehen sich auf  $n = 135$  Patienten, da bei  $n = 10$  Erstmanifestation der Epilepsie und bei  $n = 2$  Verlaufsform der Absenzen unbekannt.

### 3.1.3 Abgrenzung der „typisch“ kindlichen und juvenilen Form gegenüber den Überlappungsgruppen

Das Patientenalter bei Erstmanifestation der Epilepsie wird als eines der beiden Kriterien für die Unterteilung in die kindliche und juvenile Form verwandt. Häufig werden Epilepsien, die bis einschließlich des 10. Lebensjahres auftreten, einer kindlichen Form zugeordnet, ab dem 11. Lebensjahr spricht man von einer juvenilen Form. Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob eine Verschiebung dieses Grenzwertes möglicherweise zu einer höheren Trennschärfe zwischen den „typisch“ kindlichen und juvenilen Gruppen einerseits und den Überlappungsgruppen andererseits führt. In Abbildung 2 sind die summierten Gruppengrößen der kindlichen und juvenilen Form in Abhängigkeit des Alters-Grenzwertes dargestellt. Die maximale Trennschärfe erreicht die Studienpopulation beim Setzen des Grenzwertes auf das 11. Lebensjahr (siehe Abbildung 2, rote Linie), also 1 Jahr später als bisher definiert. Da dies annähernd der aktuell gebräuchlichen Einteilung entspricht, haben wir es der Vergleichbarkeit halber im Rahmen dieser Studie bei dem 10. Lebensjahr als definitorische Grenze zwischen kindlicher und juveniler Absence-Epilepsie belassen.



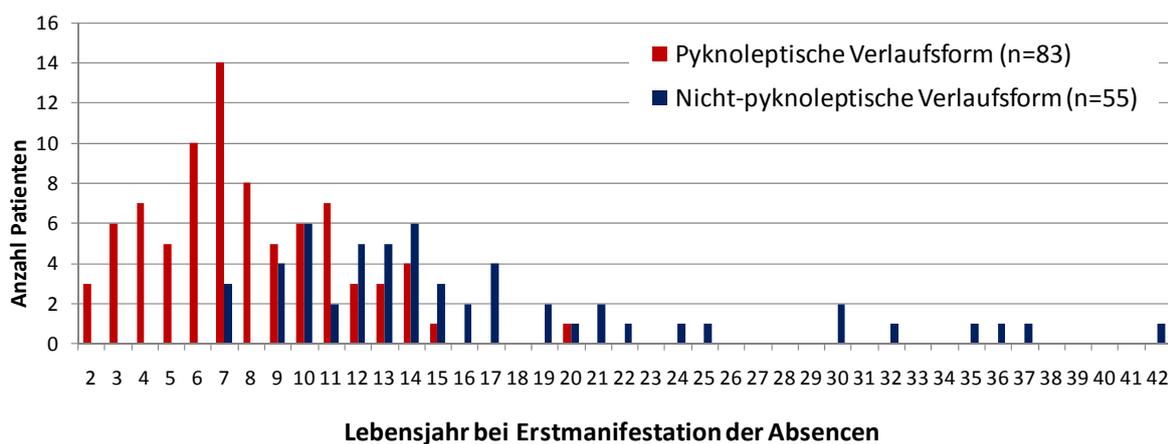
**Abbildung 2: Alters-Grenzwert zur Einteilung in kindliche und juvenile Form.**

Summe der Anteile der Patienten mit „typisch“ kindlicher und juveniler Form gegenüber dem altersabhängigen Grenzwert, welcher zur Unterteilung dieser beiden Formen angelegt wird. Die maximale Trennschärfe zwischen den „typisch“ kindlichen und juvenilen Gruppen

einerseits und den Überlappungsgruppen andererseits wird beim Setzen des Grenzwertes auf das 11. Lebensjahr erreicht (rote Linie).<sup>2</sup>

### 3.1.4 Verlaufsform der Absencen in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Erstmanifestation

Es wurde untersucht, ob die klinische Verlaufsform der Absencen (PA vs. NPA) eine Funktion des Patientenalters bei Erstmanifestation darstellt. Sowohl für PA als auch für NPA wurde die Anzahl der Patienten in Abhängigkeit des Alters, in dem die Absencen erstmalig auftraten, ermittelt (Abbildung 3). Bei 82 von 83 Patienten (98,8%) mit PA lag die Spanne des Erstmanifestationsalters in einem Bereich zwischen dem 2. und 15. Lebensjahr. Eine Kumulation fand sich im 7. Lebensjahr und eine weitere kleinere im 11. Lebensjahr. Eine Erstmanifestation nach dem 15. Lebensjahr trat nur in einem Einzelfall (20. Lebensjahr) auf. Die NPA hingegen traten in keinem Fall erstmalig vor dem 7. Lebensjahr auf. Bei mehr als zwei Drittel dieser Patienten (40 von 55 Patienten (72,7%)) fand die Erstmanifestation zwischen dem 7. und 17. Lebensjahr statt. Eine Erstmanifestation nach dem 17. Lebensjahr fand sich bei 15 von 55 Patienten (27,3%) bis in die 5. Lebensdekade hinein. Zusammengefasst waren Patienten mit PA ( $n = 83$ ) bei Erstmanifestation der Absencen signifikant jünger als Patienten mit NPA ( $n = 55$ ) (Mittelwert  $7,8 \pm 3,5$  vs.  $16,5 \pm 8,2$  Jahre;  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 3: Verlaufsform der Absencen und Patientenalter bei Erstmanifestation**

Häufigkeitsverteilung der Lebensalter, in denen Absencen erstmalig auftraten (getrennt nach PA und NPA).<sup>3</sup>

<sup>2</sup> Die Daten beziehen sich auf  $n = 135$  Patienten, da bei  $n = 10$  Erstmanifestation der Epilepsie und bei  $n = 2$  Verlaufsform der Absencen unbekannt.

### 3.1.5 Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

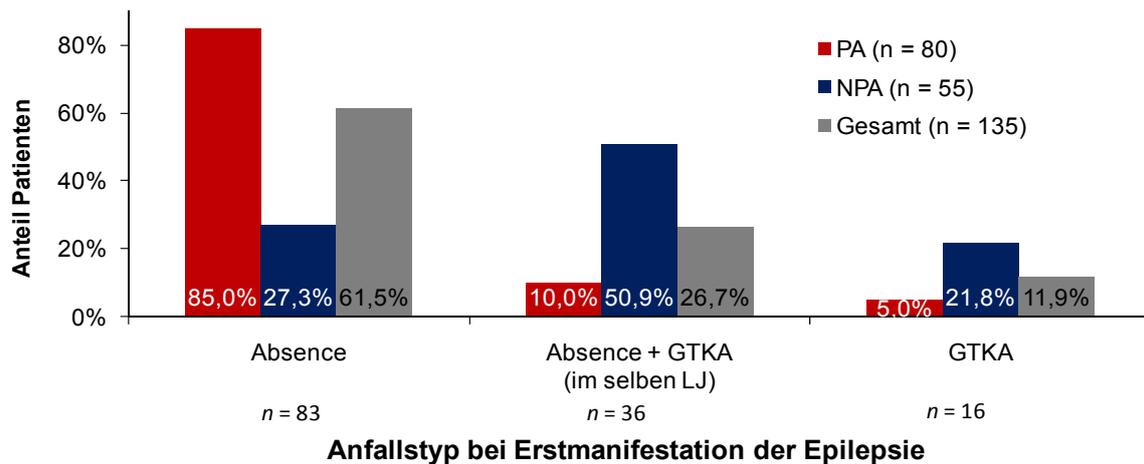
Insgesamt traten bei 135 Patienten (91,8%) zusätzlich zu Absencen GTKA auf. Darunter waren 73 von 84 Patienten mit PA (86,9%) gegenüber 60 von 61 Patienten mit NPA (98,4%) ( $p = 0,014$ ). Im Folgenden soll die Erstmanifestation von Absencen in Abhängigkeit des zeitlichen Auftretens eines ersten GTKA untersucht werden. Hintergrund ist, dass Patienten mit erstmaligem Auftreten von GTKA vor Absencen von einigen Autoren nicht unter einer Absence-Epilepsie subsummiert werden, da es Hinweise auf eine abweichende Langzeitprognose gibt. Aus diesem Grund wird die prognostische Bedeutung dieser klinischen Variablen im Kapitel zum Langzeitverlauf (Kapitel 3.2.2) näher betrachtet.

#### 3.1.5.1 Anfallstyp bei Erstmanifestation der Epilepsie

Bei etwa zwei Drittel aller Patienten (61,5%) trat als initialer Anfallstyp eine Absence auf (Abbildung 4). Bei etwas weniger als einem Drittel der Patienten (26,7%) traten erstmalig eine Absence und zeitgleich im selben Lebensjahr ein GTKA auf. Nur etwa jeder 8. Patient (11,9%) erlitt zuerst einen GTKA, bevor eine Absence im Krankheitsverlauf folgte (nicht im selben Lebensjahr). Die Verteilung des initialen Anfallstyps wurde auch hinsichtlich der beiden Verlaufsformen der Absencen ausgewertet. Bei Patienten mit PA trat überwiegend (85,0%) eine Absence initial auf. Demgegenüber war das Auftreten einer Absence und eines GTKA zeitgleich im selben Lebensjahr (10,0%) sowie das Auftreten eines GTKA allein (5,0%) selten. Im Gegensatz dazu traten bei etwas über der Hälfte der Patienten mit NPA (50,9%) eine Absence und ein GTKA zeitgleich im selben Lebensjahr auf. Auch das Auftreten eines GTKA allein als initialer Anfallstyp kam bei NPA (21,8%) deutlich häufiger vor als bei Patienten mit PA (5,0%). Nur bei etwa einem Viertel (27,3%) der Patienten mit NPA war eine Absence der initiale Anfallstyp. Die Verteilung der initialen Anfallstypen unterschied sich bei PA und NPA signifikant ( $p < 0,001$ ).

---

<sup>3</sup> Die Daten beziehen sich auf  $n = 138$  Patienten, da bei  $n = 7$  Erstmanifestation der Absencen und bei  $n = 2$  Verlaufsform der Absencen unbekannt.



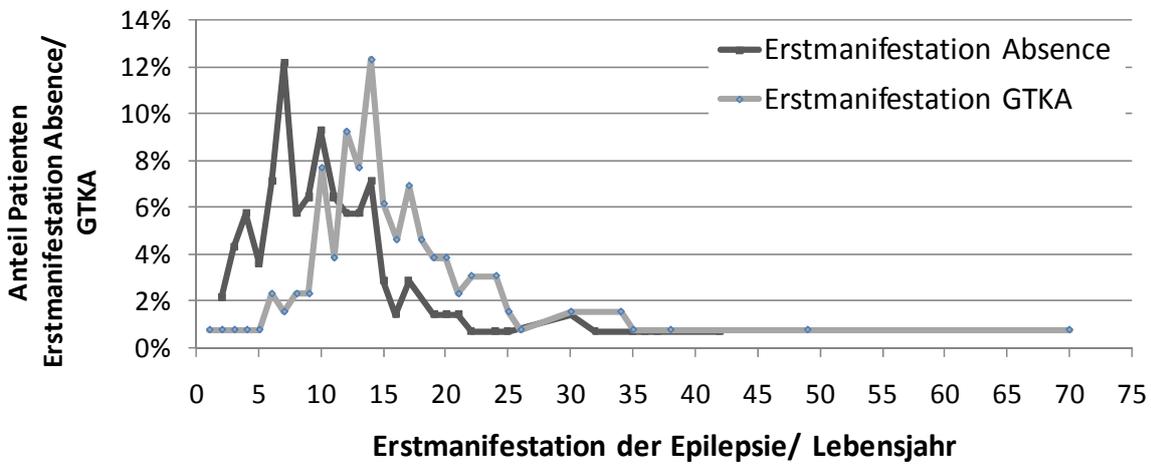
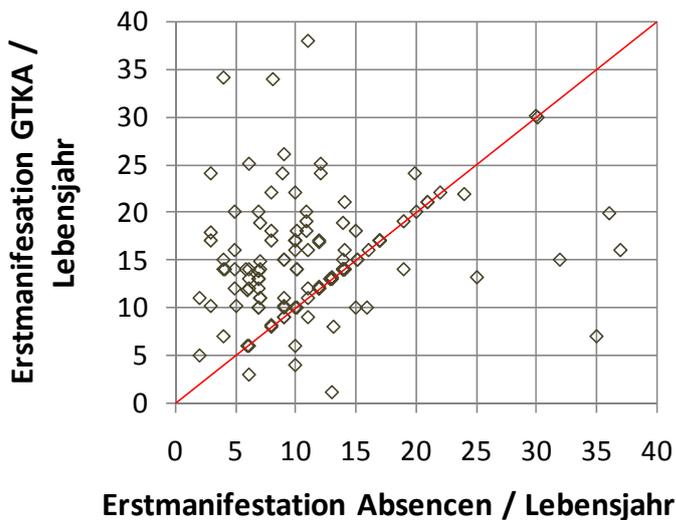
#### Abbildung 4: Initialer Anfallstyp

Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich des initialen Anfallstyps. Betrachtung für Patienten insgesamt und für beide Verlaufsformen der Absencen (PA vs. NPA).<sup>4</sup>

#### 3.1.5.2 Latenz zwischen Erstmanifestation von Absencen und generalisierter tonisch-klonischen Anfällen

Die Latenz zwischen dem erstmaligen Auftreten von Absencen und GTKA wurde zum einen für die beiden Anfallstypen als Gruppen betrachtet (Abbildung 5A). Im Mittel ging die Erstmanifestation von Absencen den GTKA um etwa 4 Jahre voraus (Erstmanifestation: Median 10 versus 14 Jahre; Mittelwert  $11,2 \pm 7,2$  vs.  $15,9 \pm 8,5$  Jahre). Es zeigte sich hierbei eine signifikante Korrelation ( $r = 0,023$ ;  $p = 0,011$ ). Des Weiteren wurde jeweils das Alter bei Erstmanifestation beider Anfallstypen jedem einzelnen Studienteilnehmer gegenübergestellt (Abbildung 5B).

<sup>4</sup> Die Daten beziehen sich auf n = 135 Patienten, da bei n = 10 Erstmanifestation der Epilepsie und bei n = 2 Verlaufsform der Absencen unbekannt.

**A****B**

**Abbildung 5: Latenz zwischen der Erstmanifestation von Absenzen und generalisiert tonisch-klonischer Anfälle.**

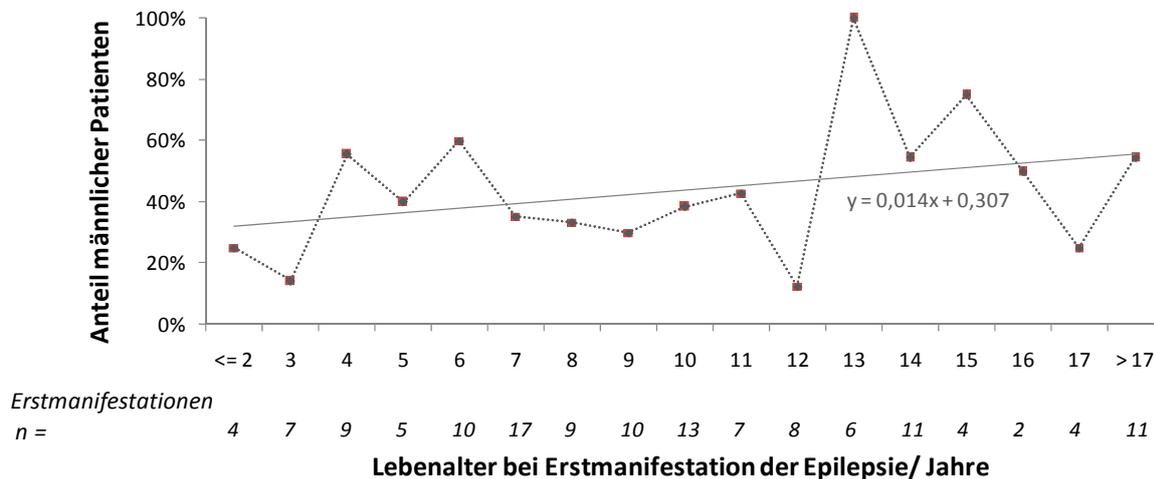
(A) Relative Häufigkeitsverteilung des Lebensalters, in dem Absenzen bzw. GTKA erstmalig auftraten. Die beiden Kurven sind um etwa 4 Jahre gegeneinander verschoben.<sup>5</sup> (B) Gegenüberstellung der Erstmanifestation beider Anfallstypen für jeden einzelnen Studienteilnehmer. Markierungen, die oberhalb der roten Linie liegen, kennzeichnen diejenigen Patienten, bei denen Absenzen vor GTKA auftraten. Umgekehrt verhält es sich bei den Patienten, deren Markierungen unterhalb dieser Linie liegen. Markierungen, die auf der roten Linie liegen, kennzeichnen Patienten mit Erstmanifestation von Absenzen und GTKA im selben Lebensjahr.<sup>6</sup>

<sup>5</sup> Die Daten zur Erstmanifestation von Absenzen beziehen sich auf  $n = 140$ , da bei  $n = 7$  Erstmanifestation unbekannt. Die Daten zur Erstmanifestation von GTKA beziehen sich auf  $n = 130$ , da bei  $n = 5$  Erstmanifestation unbekannt und bei  $n = 12$  keine GTKA auftraten.

<sup>6</sup> Die Daten beziehen sich auf  $n = 125$  Patienten, da bei  $n = 10$  Erstmanifestation der Epilepsie unbekannt und bei  $n = 12$  keine GTKA auftraten.

### 3.1.6 Geschlechterverhältnis gegenüber Lebensalter bei Erstmanifestation der Epilepsie

Die Absence-Epilepsie gehört zu den Erkrankungen, die in Abhängigkeit des Alters bei Erstmanifestation tendenziell mehr an das eine als an das andere Geschlecht gebunden sind. In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass je höher das Manifestationsalter der Epilepsie war, desto wahrscheinlicher waren die Patienten männlichen Geschlechts. Jenseits des 13. Lebensjahrs fanden sich mit 61% signifikant mehr männliche Patienten als bei jüngerm Manifestationsalter (36%;  $p = 0,013$ ). Der steigende Anteil an männlichen Patienten in Bezug auf das Lebensalter bei Erstmanifestation der Absence-Epilepsie ist in Abbildung 6 dargestellt. Anhand der abgebildeten Trendlinie wird deutlich, dass der Anteil an männlichen Patienten um 1,4% pro Lebensjahr zunimmt, ausgehend von unter 30% bis zum 2. Lebensjahr.



**Abbildung 6: Geschlecht und Manifestationsalter der Patienten mit Absence-Epilepsie.** Prozentualer Anteil an männlichen Patienten in Bezug auf das Lebensalter bei Erstmanifestation der Absence-Epilepsie.<sup>7</sup>

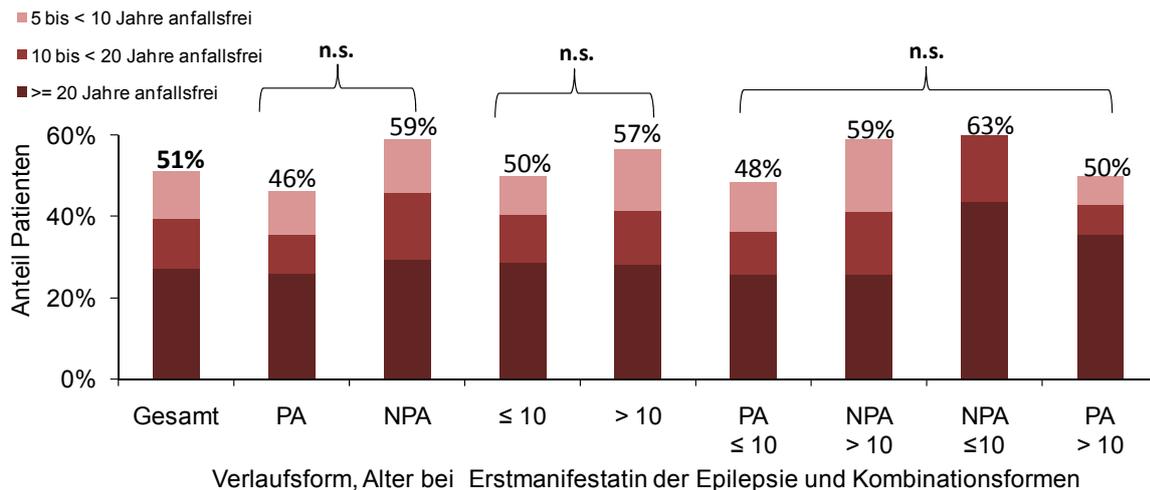
<sup>7</sup> Die Daten beziehen sich auf n = 137 Patienten, da bei n = 10 Erstmanifestation der Epilepsie unbekannt.

## 3.2 Langzeitverlauf

### 3.2.1 Prognose der kindlichen und der juvenilen Absence-Epilepsie

Das Kernvorhaben der vorliegenden Studie bestand darin, die Prognose des Langzeitverlaufs der kindlichen und der juvenilen Absence-Epilepsie zu erfassen. Hierfür wurde in erster Linie das Fernbleiben und Fortbestehen von epileptischen Anfällen zu einem Untersuchungszeitpunkt ermittelt, der mindestens 20 Jahre nach der Erstmanifestation der Epilepsie lag. In der Studienpopulation konnten die Daten nach mittleren  $44,6 \pm 14,7$  Jahren (Spanne 20,1 - 77,8; Median 45,2) erhoben werden. Von 147 untersuchten Patienten befanden sich 75 (51,0%) zum Untersuchungszeitpunkt in einer mehr als fünfjährigen terminalen Remission. Das heißt, vom Untersuchungszeitpunkt aus gesehen, waren bei diesen Patienten seit mehr als 5 Jahren keinerlei epileptische Anfälle mehr aufgetreten. Von diesen 75 Patienten nahmen 22 (29,3%) in diesem Zeitraum auch keine antiepileptischen Medikamente mehr ein. Somit sind 15,0% (22/147) aller untersuchten Patienten mehr als 5 Jahre ohne Anfälle und ohne AEDs. Da die Einschränkung der Lebensqualität durch GTKA oftmals schwerer empfunden wird als durch das Auftreten von Absencen, wird von einigen Autoren in Langzeitstudien ausschließlich das Fortbestehen von GTKA untersucht, ungeachtet des Vorhandenseins von Absencen. Sofern man allein dieses Kriterium in der Studienpopulation betrachtet, befanden sich 95 Patienten (64,6%) in einer fünfjährigen terminalen Remission. Davon nahmen 23 Patienten (24,2%) in diesem Zeitraum auch keine AEDs mehr ein.

Anfallsfreie Zeiträume für alle Anfallstypen bestanden seit mehr als 10 Jahren bei 58 Patienten (39,5%) und seit mehr als 20 Jahren bei 40 Patienten (27,2%). Das heißt, diese Patienten befanden sich in einer 10- bzw.- 20-jährigen terminalen Remission (Abbildung 7). Eine zentrale Fragestellung der vorliegenden Studie war, ob sich Epilepsien mit Absencen in Abhängigkeit des Patientenalters bei Erstmanifestation der Epilepsie und in Abhängigkeit der klinischen Verlaufsform der Absencen (PA vs. NPA) hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden. Hierfür gab es jedoch keinen Anhalt (Abbildung 7). Weder bei Betrachtung dieser beiden klinischen Variablen separat noch in Kombination, wie im Falle der Unterteilung in die kindliche und juvenile Form, traten signifikant voneinander abweichende Remissionsraten auf.

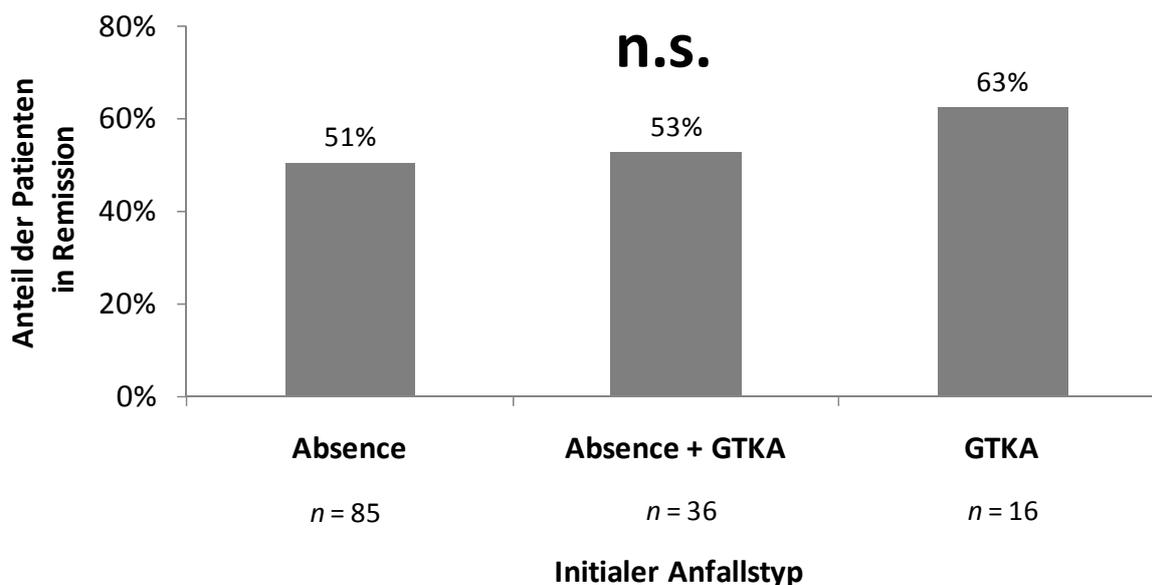


**Abbildung 7: Remission insgesamt und in Abhängigkeit der Unterteilung in die kindliche und juvenile Form auf der Basis der Verlaufsform und des Alters bei Erstmanifestation der Epilepsie**

Remissionsraten stratifiziert nach unterschiedlich langen Zeitspannen der terminalen Remission (5 bis < 10 Jahre, 10 bis < 20 Jahre und  $\geq$  20 Jahre) sowie im Hinblick auf die Verlaufsform der Absencen (PA = pyknoleptische Absencen, NPA = nicht-pyknoleptische Absencen), das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie ( $\leq$  und  $>$  10. Lebensjahr) sowie die Unterteilung in kindliche und juvenile Form bzw. Überlappungsgruppen. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten und hier aufgeführten Gruppen bei einer Remission  $\geq$  5 Jahre.<sup>8</sup>

In Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien von Langzeituntersuchungen ist der Einfluss des initialen Anfallstyps auf die Prognose möglicherweise von Bedeutung. Bei Unterteilung der Studienpopulation anhand des initialen Anfallstyps traten keine signifikant voneinander abweichenden Remissionsraten auf (Abbildung 8).

<sup>8</sup> Die Säulen PA/NPA beziehen sich auf insgesamt n = 145 Patienten, da bei n = 2 Verlaufsform der Absencen unbekannt. Die Säulen  $\leq$  10/  $>$  10 beziehen sich auf insgesamt n = 137 Patienten, da bei n = 10 Erstmanifestation der Epilepsie unbekannt. Die letzten 4 Säulen beziehen sich auf insgesamt n = 135, da bei n = 2 Verlaufsform der Absencen unbekannt und bei n = 10 Erstmanifestation der Epilepsie unbekannt.



**Abbildung 8: Remission in Abhängigkeit vom initialen Anfallstyp**

Remissionsraten im Hinblick auf den initialen Anfallstyp (Absence, gemeinsames Auftreten von Absence und GTKA im selben Jahr oder GTKA)<sup>9</sup>

### 3.2.2 Prädiktoren für eine fehlende terminale Remission

Zur Erhebung eines individuellen Risikoprofils wurden unterschiedliche Einflussgrößen dahingehend untersucht, ob sie Prädiktoren für eine fehlende Remission darstellen (z.B. Geschlecht, positive Familienanamnese, Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie, Verlaufsform der Absencen, Unterteilung in die kindliche und juvenile Form, Auftreten von GTKA, Latenz zwischen der Erstmanifestation von Absencen und GTKA, Anfallstyp bei Erstmanifestation der Epilepsie sowie das Alter zum Untersuchungszeitpunkt) (Tabelle 3). Die univariaten Analysen erbrachten, dass das zusätzliche Auftreten von GTKA ( $p = 0,032$ ) sowie ein niedrigeres Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt ( $p = 0,001$ ) signifikant mit einer fehlenden terminalen Remission assoziiert waren. Keine signifikante Assoziation bestand mit dem Manifestationsalter, der Verlaufsform der Absencen, der Unterteilung in CAE und JAE sowie dem initialen Anfallstyp. Anschließende logistische Regressionsanalysen identifizierten ebenfalls das Auftreten von GTKA (OR 7,68; CI 95% 1,546- 38,159;  $p = 0,013$ ) und das Alter zum Untersuchungszeitraum (OR 0,958; CI 95% 0,935-0,982;  $p = 0,001$ ) als unabhängige Prädiktoren für das Fehlen einer 5-jährigen terminalen Remission. Das Auftreten von

<sup>9</sup> Die Abbildung bezieht sich auf  $n = 137$ , da bei  $n = 10$  Erstmanifestation der Epilepsie unbekannt.

GTKA ging folglich mit einer mehr als 7-fach höheren Wahrscheinlichkeit für das Fehlen einer terminalen Remission einher. Die Odds Ratio von 0,958 bezüglich des Alters zum Untersuchungszeitpunkt zeigt an, dass je jünger ein Patient war, desto unwahrscheinlicher war für ihn die terminale Remission. Umgekehrt ausgedrückt gilt, je älter ein Patient war, umso wahrscheinlicher war eine terminale Remission. Bezogen auf einen Vergleichspatienten anderen Alters erhöhte bzw. verringerte sich für einen Patienten die Wahrscheinlichkeit, sich nicht in einer terminalen Remission zu befinden, um folgenden Faktor x:

$$x = 0,958^{\text{Alter des Patienten} - \text{Alter des Vergleichspatienten}}$$

Nachfolgende Rechnung veranschaulicht diesen Zusammenhang.

Die Wahrscheinlichkeit, sich nicht in einer terminalen Remission zu befinden, war bei einem 39-jährigen Patienten gegenüber einem 40-jährigen Vergleichspatienten um das 1,044-fache höher. Analog dazu war die Wahrscheinlichkeit für das Fehlen einer terminalen Remission bei einem 30-jährigen Patienten im Vergleich zu einem 40-jährigen Patienten um den Faktor 1,53 erhöht, während sie bei einem 60-jährigen Patienten nur das 0,42-fache der Wahrscheinlichkeit für einen 40-jährigen Patienten betrug.

Die fehlende terminale Remission kann als eine Funktion des Alters zum Untersuchungszeitpunkt dargestellt werden (Abbildung 9). Hierbei wurde die Studienpopulation in fünf Altersgruppen unterteilt. Für Patienten unterhalb des 40. Lebensjahres bestand noch eine Wahrscheinlichkeit von 62%, sich nicht in einer terminalen Remission zu befinden. Für die Altersgruppe der 60- bis 70-jährigen hingegen lag diese Wahrscheinlichkeit nur noch bei 31%. Mit steigendem Alter der Patienten stieg die Wahrscheinlichkeit für eine Remission signifikant, wie die statistische Analyse über alle Altersgruppen ergab (Chi<sup>2</sup> nach Pearson,  $\chi^2 = 11,280$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0,024$ ).

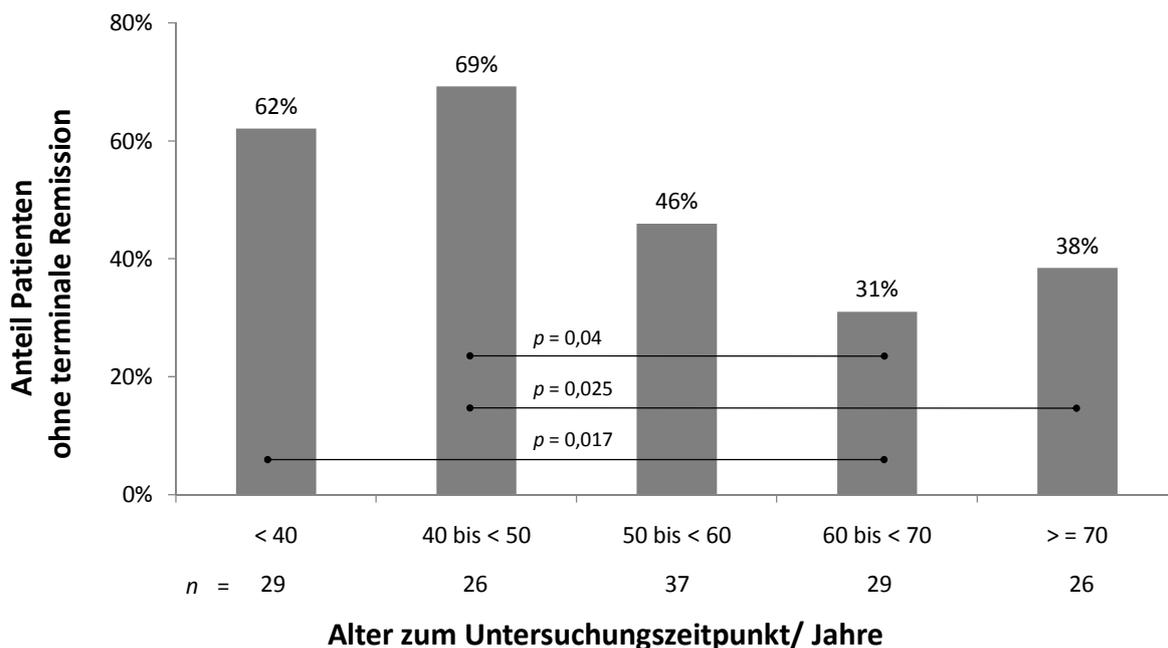
Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Epileptogenität der CAE und der JAE im Laufe des Lebens abnimmt. Sofern man die terminale Remission ausschließlich auf GTKA in den letzten 5 Jahren vor dem Untersuchungszeitpunkt bezieht, ungeachtet des Vorhandenseins von Absencen, war der einzige unabhängige Prädiktor für das Fehlen einer terminalen Remission wiederum das Alter zum Untersuchungszeitpunkt (OR 0,970; CI 95% 0,947-0,994;  $p = 0,03$ ).

**Tabelle 3: Klinische Variablen, die mit einer fehlenden 5-jährigen terminalen Remission assoziiert sind**

Variable	5-jährige terminale Remission	fehlende 5-jährige terminale Remission	univariate Analyse	multivariate Analyse
<b>Anzahl, n</b>	75	72		
<b>Geschlecht männlich, n (%)</b>	36 (48,0%)	29 (40,3%)	0,407	
<b>Familienanamnese, n (%)</b>				
- <i>positiv</i>	15/68* (22,1%)	6/51*(11,8%)	0,224	
<b>Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie</b>				
- <i>n</i>	72*	65*		
- <i>Mittelwert, Jahre</i>	10,1 ± 5,4 (1-30)	10,1 ± 6,0 (3-35)	0,955	
- <i>Median, Jahre</i>	10	8		
<b>Pyknoleptische Absence</b>				
- <i>n (%)</i>	39/75 (52,0%)	45/70* (64,3%)	0,178	
<b>Aufteilung in die kindliche und juvenile Form</b>				
- <i>Erstmanifestation der Epilepsie ≤ 10.LJ und pyknoleptische Absenzen (kindliche Form), n (%)</i>				
	32/72* (44,4%)	34/63* (54,0%)	0,631	
- <i>Erstmanifestation der Epilepsie &gt; 10. LJ und nicht-pyknoleptische Absenzen (juvenile Form), n (%)</i>				
	23/72* (32,0%)	16/63 (25,4%)	0,631	
- <i>Überlappungsgruppen, n (%)</i>				
	17/72* (23,6%)	13/63 (20,6%)	0,631	
<b>Zusätzliches Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (GTKA), n (%)</b>				
	65 (86,7%)	70 (97,2%)	<b>0,032</b>	<b>0,013</b>
<b>Latenz zwischen Erstmanifestation von Absenzen und GTKA</b>				
- <i>n</i>	62***	63***		
- <i>Mittelwert, Jahre</i>	2,9 ± 8,2 (-21 bis 30 )	5,8 ± 11,3 (-28 bis 53)	0,108	
- <i>Median, Jahre</i>	1,5	4		
<b>Alter zum Untersuchungszeitpunkt</b>				
- <i>Mittelwert, Jahre</i>	58,4 ± 13,6 (28 bis 86)	50,6 ± 15,2 (24 bis 80)	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
- <i>Median, Jahre</i>	58,3	50,6		

\* einige Daten sind unbekannt

\*\*bei einigen Patienten traten niemals GTKA zusätzlich auf (n = 12)



**Abbildung 9: Fehlende Remission in Abhängigkeit vom Alter zum Untersuchungszeitpunkt.**

Anteil der Patienten ohne 5-jährige terminale Remission bei Unterteilung der Studienpopulation in fünf Altersgruppen (< 40; 40 bis < 50; 50 bis < 60; 60 bis < 70; ≥ 70 Jahre) und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

### 3.2.3 Risikofaktoren für generalisiert tonisch-klonische Anfälle

Die Manifestation von GTKA war signifikant assoziiert mit der Erstmanifestation der Absencen in einem höheren Lebensalter sowie mit der Verlaufsform von NPA. Patienten mit GTKA ( $n = 128^{10}$ ) waren bei Erstmanifestation der Absencen im Mittel fast doppelt so alt wie Patienten ohne GTKA ( $n = 12$ ) ( $11,6 \pm 7,3$  Jahre vs.  $6,7 \pm 3,6$  Jahre;  $p = 0,022$ ). Des Weiteren fand sich ein nicht-pyknoleptischen Verlauf der Absence-Epilepsie bei Patienten mit GTKA signifikant häufiger (45,1%) als bei Patienten ohne GTKA (8,3%;  $p = 0,014$ ). In der multivariaten Analyse war das Lebensalter bei Erstmanifestation der Absencen der unabhängige Prädiktor für das zusätzliche Auftreten von GTKA (OR 1,252, 95%CI 1,047-1,497,  $p = 0,014$ ). Die Odds Ratio von 1,252 bezüglich des Alters bei Erstmanifestation der Absencen zeigt an, dass je älter der Patient bei Erstmanifestation der Absencen war, desto wahrscheinlicher traten bei ihm auch GTKA auf.

<sup>10</sup>Das Alter von  $n = 7$  Patienten bei Erstmanifestation der Absencen war unbekannt.

Bezogen auf einen Vergleichspatienten anderen Alters bei Erstmanifestation der Absencen erhöhte bzw. verringerte sich für einen Patienten die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von GTKA gegenüber der eines Vergleichspatienten um folgenden Faktor:

$$x = 1,252^{\text{Alter des Patienten} - \text{Alter des Vergleichspatienten}}$$

Nachfolgendes Beispiel veranschaulicht diesen Zusammenhang.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von GTKA war bei Erstmanifestation der Absencen bei einem 11,6-jährigen Patienten (*11,6 Jahre = mittleres Alter der Patienten mit GTKA bei Erstmanifestation der Absencen*) gegenüber einem 6,7-jährigen Vergleichspatienten (*6,7 Jahre = mittleres Alter der Patienten ohne GTKA bei Erstmanifestation der Absencen*) um das 3,01-fache erhöht.

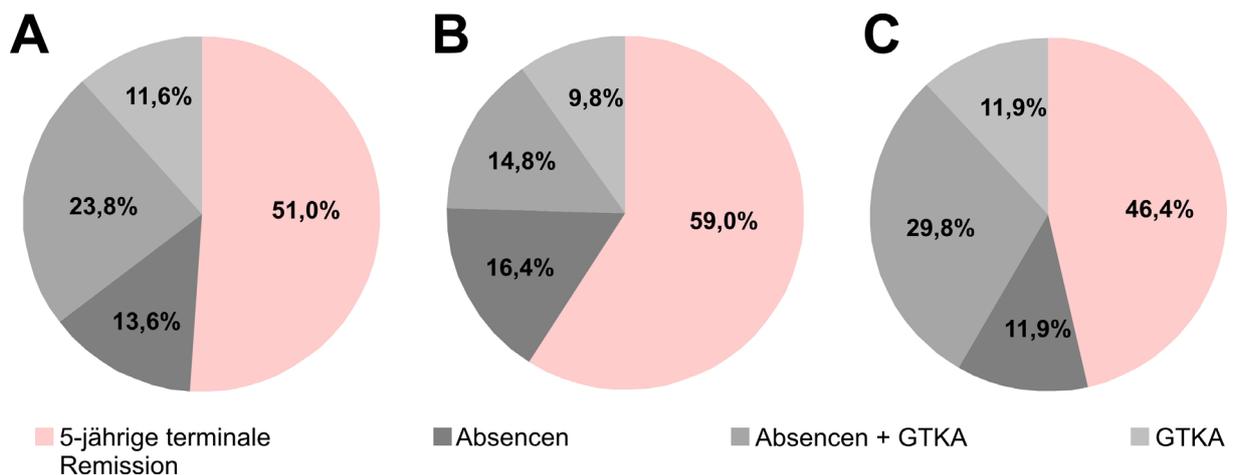
### 3.2.4 Schwere der Epilepsie

Die Ermittlung der Schwere der Absence-Epilepsie im Langzeitverlauf soll einen Beitrag zur Einschätzung ihrer Prognose liefern. In der vorliegenden Untersuchung wurde anhand von drei Aspekten die Schwere der Epilepsie charakterisiert. Erstens wurde bei Patienten ohne terminale Remission der fortbestehende Anfallstyp bezogen auf die letzten 5 Jahre vor dem Untersuchungszeitpunkt, zweitens die Frequenz der epileptischen Anfälle bezogen auf die letzten 12 Monate vor dem Untersuchungszeitpunkt und drittens bei Patienten mit terminaler Remission der zuletzt aufgetretene Anfallstyp ermittelt.

#### 3.2.4.1 Fortbestehender Anfallstyp bei Patienten ohne terminale Remission

Patienten fühlen sich in ihrer Lebensqualität durch das Auftreten von GTKA naturgemäß stärker beeinträchtigt als durch das Auftreten von Absencen. Eines der Kriterien zur Charakterisierung der Schwere der Epilepsie im Langzeitverlauf stellt demzufolge die Häufigkeitsverteilung des Anfallstyps dar, der in den letzten 5 Jahren vor dem Untersuchungszeitpunkt Bestand hatte. Dieses Kriterium wurde in der Patientengruppe ohne Remission ( $n = 72$ ; 49% aller Patienten) untersucht. Zwanzig Patienten (13,6% aller Patienten) hatten in diesem Zeitraum ausschließlich Absencen (Abbildung 10A). Annähernd gleich häufig bestanden bei 17 Patienten (11,6%) ausschließlich GTKA. Bei 35 Patienten (23,8% aller Patienten), also etwa der Hälfte der Patientengruppe ohne terminale Remission, traten in den letzten 5 Jahren

sowohl Absenzen als auch GTKA auf. Bei Unterteilung der Studienpopulation nach der Verlaufsform (Abbildung 10B und 10C) fand sich kein signifikanter Unterschied, sowohl bezüglich der Remissionsrate zwischen Patienten mit PA und Patienten mit NPA (siehe auch Kapitel 3.2.1) als auch hinsichtlich des Anfallstyps, der in den letzten 5 Jahren vor dem Untersuchungszeitpunkt Bestand hatte ( $p = 0,163$ ).



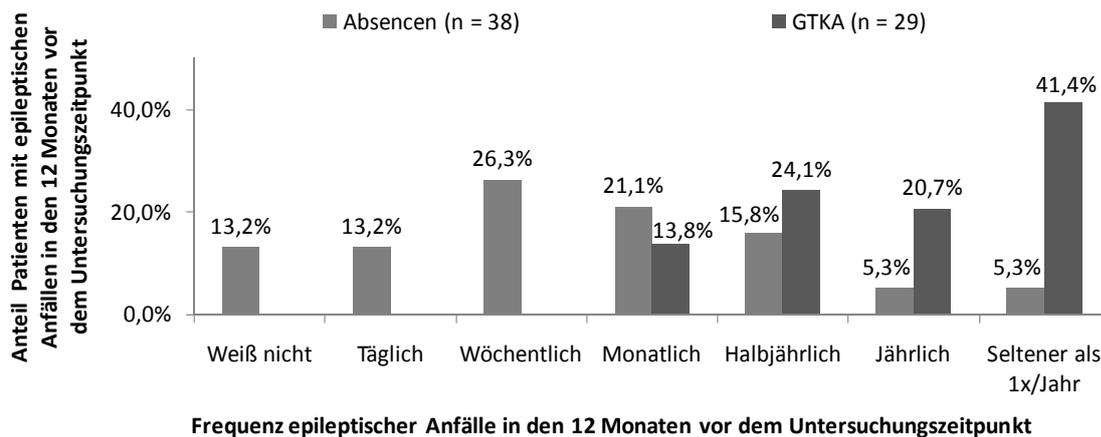
**Abbildung 10: Remission und Häufigkeitsverteilung des fortbestehenden Anfallstyps bei Patienten ohne 5-jährige terminale Remission.**

(A) Gesamte Studienpopulation ( $n=147$ ), (B) Patienten mit pyknoleptischen Absenzen ( $n=84$ ), (C) Patienten mit nicht-pyknoleptischen Absenzen ( $n=61$ )<sup>11</sup>

#### 3.2.4.2 Frequenz der epileptischen Anfälle zum Untersuchungszeitpunkt

In unserem Fragebogen wurden die Patienten gebeten, Auskunft über das Auftreten von Anfällen und deren Frequenz in den letzten 12 Monaten zu geben. Fünfzig Patienten gaben an, in den letzten 12 Monaten vor dem Untersuchungszeitpunkt noch epileptische Anfälle erlitten zu haben. Ein Großteil, nämlich 38 dieser Patienten (76,0%), hatte noch Absenzen. Die Häufigkeitsverteilung der Frequenz der Absenzen stellt sich gipfförmig dar (Abbildung 11). Sie lag meist bei einem wöchentlichen (26,3%) bis monatlichen Abstand (21,1%). Höhere Frequenzen (täglich: 13,2%) und niedrigere Frequenzen (halbjährlich: 15,8%, jährlich: 5,3% und seltener als 1x/Jahr: 5,3%) traten seltener auf. Neunundzwanzig der Patienten (58,0%) erlitten GTKA in den letzten 12 Monaten. Diese traten im Gegensatz zu den Absenzen mit niedrigerer Frequenz auf (seltener als 1x/ Jahr: 41,4%). GTKA kamen bei keinem der Patienten öfter als 1x/ Monat vor. Siebzehn Patienten (34,0%) waren in den letzten 12 Monaten von beiden Anfallstypen betroffen.

<sup>11</sup>  $n = 2$  Patienten mit unbekannter Verlaufsform

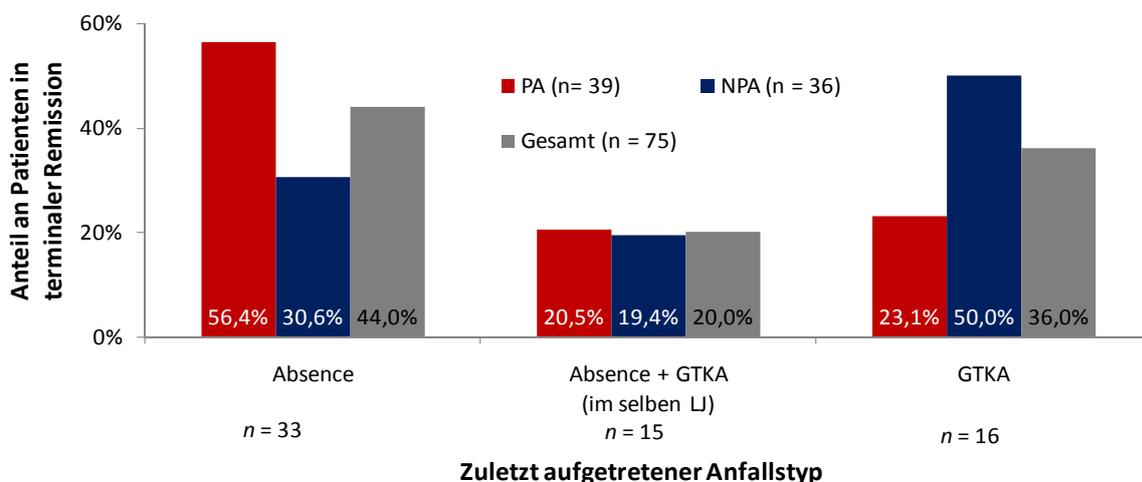


**Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Frequenzen von Absenzen und von GTKA in den 12 Monaten vor dem Untersuchungszeitpunkt**

Insgesamt traten bei 50 Patienten noch Anfälle in den letzten 12 Monaten auf. Siebzehn Patienten (34,0%) erlitten Absenzen und GTKA.

### 3.2.4.3 Zuletzt aufgetretener Anfallstyp bei Patienten mit terminaler Remission

Die Frage, mit welchem Anfallstyp die Erkrankung ausläuft, bevor eine Remission eintritt, wurde bei den 75 Patienten mit terminaler Remission untersucht. Eine Absence ( $n = 33$ ; 44,0%) oder ein GTKA ( $n = 27$ ; 36,0%) traten als zuletzt erfasster Anfallstyp etwa gleich häufig auf (Abbildung 12). Beide Anfallstypen im selben Lebensjahr kamen wiederum seltener vor ( $n = 15$ ; 20,0%). Während bei Patienten mit PA ( $n = 39$ ) überwiegend eine Absence ( $n = 22$ ; 56,4%) als letzter Anfallstyp auftrat, zeigten sich bei den Patienten mit NPA ( $n = 36$ ) vermehrt GTKA ( $n = 18$ ; 50,0%).

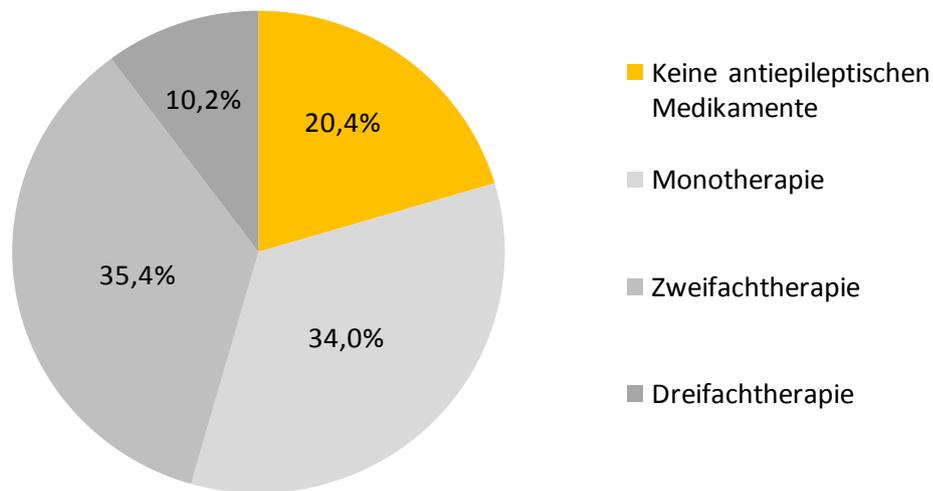
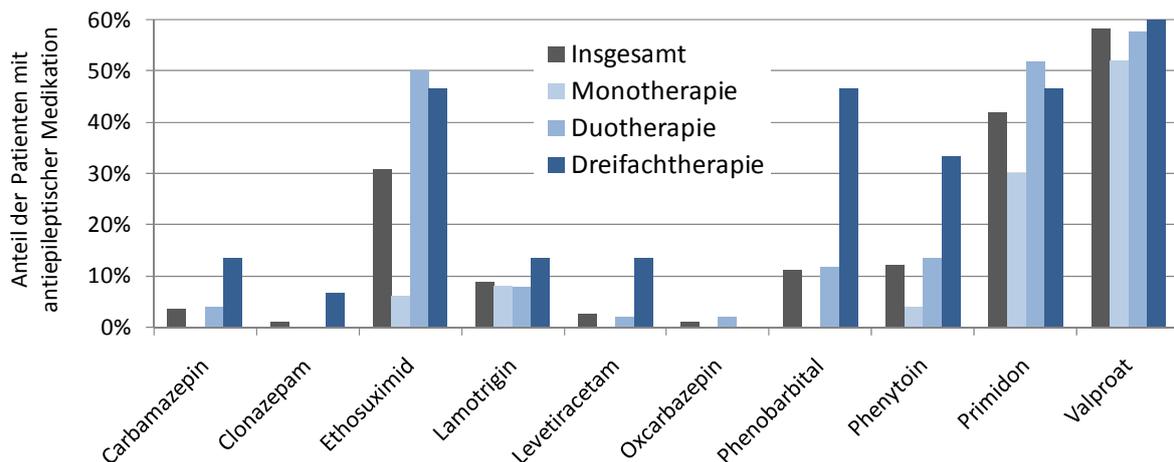


**Abbildung 12: Zuletzt aufgetretener Anfallstyp**

Zuletzt aufgetretener Anfallstyp bezogen auf die Patienten mit terminaler Remission ( $n = 75$ ) und im Hinblick auf die Verlaufsform der Absenzen (PA/ NPA).

### 3.2.5 Einnahme von Antiepileptika

Zum Untersuchungszeitpunkt nahmen 117 Patienten (79,6% aller Patienten) täglich antiepileptische Medikamente ein (Abbildung 13A). Fünfzig (34,0%) nahmen die AEDs in Form einer Monotherapie, 52 (35,4%) als Duotherapie und 15 (10,2%) als Dreifachtherapie. Die Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Wirkstoffe ist in Abbildung 13B dargestellt. Insgesamt gaben die 117 Patienten an, 199 Antiepileptika einzunehmen (> 100% aufgrund von Mehrfachtherapieformen). Das mit Abstand am häufigsten eingenommene Antiepileptikum war Valproat. Es wurde 68 mal (58,1%), entweder im Rahmen einer Mono-, Duo- oder Dreifachtherapie, genannt. Valproat wurde als das häufigste Medikament in der Monotherapie eingesetzt (26 von 50 Patienten: 52,0%), weiterhin nahmen Valproat 30 von 52 in Duotherapie behandelte (57,7%) sowie 12 von 15 in Dreifachtherapie behandelte Patienten (80,0%) ein. Die am zweit- und dritthäufigsten eingenommenen Medikamente insgesamt waren Primidon und Ethosuximid. Primidon wurde 49 mal (41,9%) und Ethosuximid 36 mal (30,8%) genannt. Primidon, Ethosuximid und Valproat werden in der Duotherapie etwa gleich häufig eingesetzt (51,9%, 50,0%, 57,7%). Carbamazepin, ein Medikament das Absencen verstärken kann, wurde nur sehr selten eingenommen. Es wurde viermal (3,4%) genannt.

**A****B**

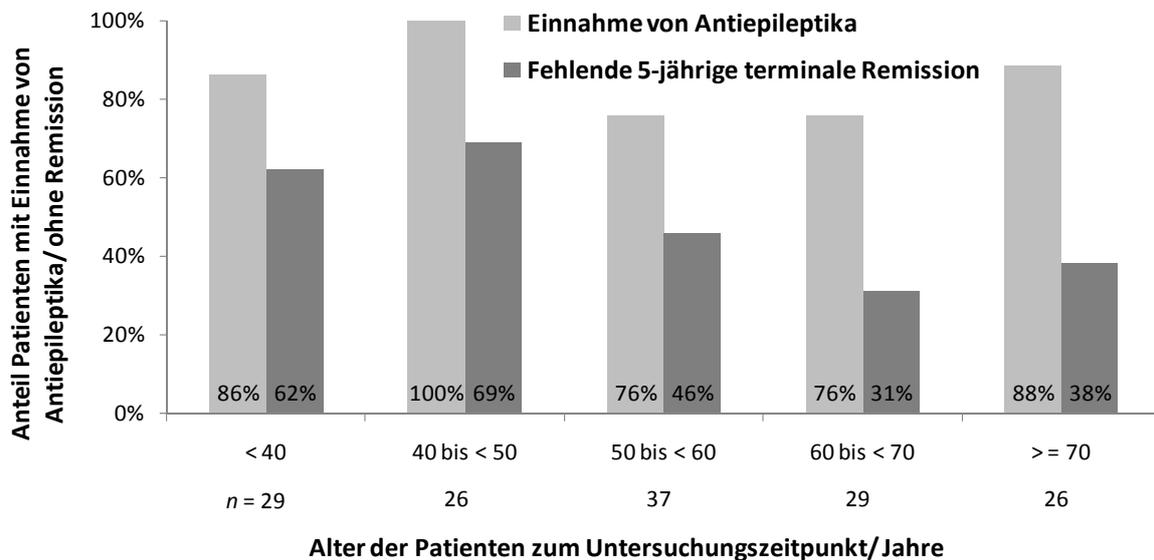
**Abbildung 13: Einnahme von Antiepileptika zum Untersuchungszeitpunkt**

(A) Anteil von Patienten mit und ohne antiepileptische Medikation. Häufigkeitsverteilung der Mono-, Duo- und Dreifachtherapieformen. (B) Relative Häufigkeit der eingesetzten Antiepileptika mit ihren Wirkstoffen für Mono-, Duo- und Dreifachtherapieformen sowie insgesamt betrachtet. Durch die Mehrfachtherapieformen summieren sich die insgesamt eingenommenen Medikamente auf > 100% (199 Antiepileptika bei 117 Patienten).

### 3.2.6 Einnahme von Antiepileptika und Alter zum Untersuchungszeitpunkt

Der Anteil der Patienten mit terminaler Remission stieg mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung an (Kapitel 3.2.2). Der Anteil der Patienten, die Antiepileptika einnahmen, blieb dagegen konstant (Abbildung 14). Der Anteil der Patienten, die in den letzten 5 Jahren vor dem Untersuchungszeitpunkt Antiepileptika einnahmen, lag insgesamt bei 84,4% (124/147 Patienten). Bei Unterteilung der

Studienpopulation in fünf Altersgruppen lag der Anteil der Patienten mit Einnahme von Antiepileptika in den letzten 5 Jahren vor dem Untersuchungszeitpunkt in der Gruppe der unter 40-jährigen bei 86,2% und war in der Gruppe der über 70-jährigen etwa gleich hoch (88,5%). Der Anteil der Patienten ohne terminale Remission hingegen sank signifikant mit zunehmendem Alter zum Untersuchungszeitpunkt.



**Abbildung 14: Einnahme von Antiepileptika und fehlende Remission in Abhängigkeit vom Alter zum Untersuchungszeitpunkt**

Anteil aller Patienten mit Einnahme von Antiepileptika innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Untersuchungszeitpunkt und Anteil aller Patienten ohne 5-jährige terminale Remission bei Stratifizierung der Studienpopulation in fünf Altersgruppen (< 40, 40 bis < 50, 50 bis < 60, 60 bis < 70, ≥ 70 Jahre)

### 3.2.7 Lebenserwartung

Die Untersuchung der Letalität in der Studienpopulation birgt weitere wichtige Informationen über die Langzeitprognose von Patienten mit Absence-Epilepsien. Die verstorbenen Patienten der vorliegenden Studienpopulation sind früher verstorben als ihre Altersgruppe es statistisch erwarten lässt (Tabelle 4). Fünfundzwanzig der in die Studie eingeschlossenen 147 Patienten waren bis zum Untersuchungszeitpunkt verstorben. Von vier Patienten war das Sterbealter nicht bekannt. Das Sterbealter bei den anderen 21 Patienten lag durchschnittlich bei  $64,8 \pm 15,9$  Jahren (Spanne 28,7 – 85,0; Median 72,0). Die statistische Lebenserwartung der Altersgruppen der verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt des ersten Kontaktes in der Epilepsie-Spezialambulanz lag im Mittel bei  $78,9 \pm 3,4$  Jahren (Spanne 74,5 – 86,1; Median 77,6). Somit verstarben die Patienten in der Studienpopulation im Mittel etwa 14

Jahre früher als die statistische Lebenserwartung ihrer Altersgruppen annehmen lässt ( $p = 0,001$ ). Die Todesursache war in den meisten Fällen nicht zu ermitteln. Ein Patient beging Suizid. Zwei Patienten verstarben unerwartet, möglicherweise während eines epileptischen Anfalls. Da keine postmortale Untersuchung durchgeführt wurde und die Informationen zum Todeshergang knapp sind, spricht man bei der Todesursache dieser beiden Patienten von „possible sudden unexpected death in patients with epilepsy“ (möglicher SUDEP).

**Tabelle 4: Sterbealter und statistische Lebenserwartung für jeden verstorbenen Patienten**

Dargestellt sind das Geburtsjahr und die Lebenserwartung bei erstem Kontakt mit Herrn Prof. Janz bzw. in der Epilepsie-Ambulanz ( $LE_{EK}$ ) gemäß den geschlechtsabhängigen Generationensterbetafeln für Deutschland des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden 2011<sup>12</sup> sowie das Sterbealter und die Todesursache von insgesamt 25 Patienten.<sup>13</sup>

Patient- Geschlecht	Geburtsjahr	$LE_{EK}$	Sterbealter	Todesursache
1 weiblich	1933	82,0	74,4	?
2 männlich	1944	77,5	38,7	Suizid
3 weiblich	1947	83,3	59,1	?
4 weiblich	1929	81,8	56,5	?
5 männlich	1921		?	?
6 männlich	1930		?	?
7 männlich	1899	75,9	72,0	?
8 männlich	1927	75,5	75,2	?
9 männlich	1915	74,5	78,1	?
10 weiblich	1927	80,7	73,0	?
11 weiblich	1923	82,2	64,0	?
12 männlich	1915	76,7	57,8	möglicher SUDEP
13 weiblich	1907		?	?
14 weiblich	1895	84,5	85,0	?
15 männlich	1928	74,8	77,8	?
16 männlich	1943	78,1	57,4	?
17 weiblich	1933	82,0	76,0	?
18 männlich	1923	75,8	78,6	?
19 weiblich	1962	86,1	40,1	?
20 männlich	1906	77,4	79,9	?
21 männlich	1942	77,6	58,0	?
22 männlich	1945	78,7	28,7	möglicher SUDEP
23 männlich	1916		?	?
24 männlich	1934	76,5	47,4	?
25 männlich	1926	76,1	82,9	?
<b>Mittelwert/ Alter</b>		<b>78,9</b>	<b>64,8</b>	

<sup>12</sup> (Modellrechnung Variante 2, Generationensterbetafeln 1896-2009, Trend V2 (Entwicklung 1871+1970), männliche und weibliche Jahrgänge für das frühere Bundesgebiet)

<sup>13</sup> Bei  $n = 4$  Patienten ist das Sterbealter nicht bekannt.

### 3.3 Rezidiv nach Absetzen von Antiepileptika

#### 3.3.1 Häufigkeit von Rezidiven und Prädiktoren

Von allen 147 untersuchten Patienten setzten 102 Patienten (69,4%) die AEDs im Krankheitsverlauf niemals ab, 31 (21,1%) setzten sie einmal und 14 (9,5%) mehrmals ab. Die Ermittlung der Häufigkeit von Rezidiven nach dem Absetzen von AEDs sowie die Suche nach Prädiktoren, die mit einem Rezidiv assoziiert sind, stellen eine zentrale Fragestellung der vorliegenden Untersuchung dar. Die Häufigkeit von Rezidiven nach dem letzten Absetzversuch wurde jeweils aus der Perspektive der beiden Patientengruppen mit unterschiedlich klinischem Langzeitverlauf (mit und ohne 5-jährige terminale Remission) betrachtet (Abbildung 15). Diese Perspektive wurde gewählt, um eine Beziehung der Häufigkeit von Rezidiven zum klinischen Langzeitverlauf im Sinne der 5-jährigen terminalen Remission herzustellen. In der Patientengruppe ohne terminale Remission setzten zehn der 72 Patienten (13,9%) mindestens einmal die AEDs ab. Alle zehn (100,0%) erlitten ein Rezidiv. Vergleichsweise mehr Patienten, nämlich 35 von 75 (46,7%), setzten in der Patientengruppe mit terminaler Remission die AEDs ab. Davon erlitten verhältnismäßig weniger, nämlich zwölf dieser 35 Patienten (34,3%), ein Rezidiv. Folglich kam es bei insgesamt 22 von 45 Patienten (48,9%) zu einem Rezidiv in Folge des letzten Absetzversuches.

Verschiedene klinische Variablen wurden in einer multivariaten Analyse daraufhin getestet, ob sie mit dem Auftreten eines Rezidivs assoziiert sind (Geschlecht, Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie ( $\leq$  und  $>$  10. Lebensjahr), Verlaufsform der Absencen (PA vs. NPA), Auftreten von GTKA sowie das Alter zum Untersuchungszeitpunkt). Logistische Regressionsanalysen identifizierten das zusätzliche Auftreten von GTKA (OR 3,994; CI 95% 1,216-13,117;  $p = 0,022$ ) als positiven und ein Erstmanifestationsalter der Epilepsie  $\leq$  10. Lebensjahr (OR 0,275; CI 95% 0,083-0,911;  $p = 0,035$ ) als negativen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten eines Rezidivs nach dem Absetzen von AEDs. Das Auftreten von GTKA geht folglich mit einer 4-fach höheren Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv einher. Aus der Odds Ratio von 0,275 bezüglich des Erstmanifestationsalters der Epilepsie geht hervor, dass ein Beginn vor dem 10. Lebensjahr vor einem Rezidiv nach Absetzen der AEDs „schützt“. Andersherum ausgedrückt ist das Rezidivrisiko höher, wenn die Epilepsie sich nach dem 10. Lebensjahr manifestiert.

# Studienpopulation

n = 147

## Fehlende 5-jährige terminale Remission

n = 72 (49,0%)

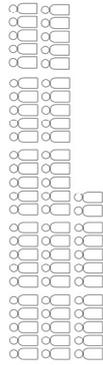


Remission



### Kein Absetzversuch AED

n = 62 (86,1%)



AED Absetzversuch



### Rezidiv

n = 10 (100%)



AED zum  
Untersuchungs-  
zeitpunkt

**AED**

n = 62 (100%)

**AED**

n = 9 (90%)

**Keine AED**

n = 1 (10%)

### Kein Rezidiv

∅



### Absetzversuch AED

n = 10 (13,9%)



### Kein Absetzversuch AED

n = 40 (53,3%)



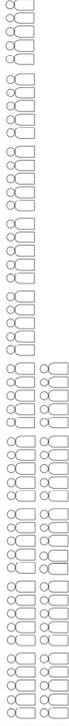
### Absetzversuch AED

n = 35 (46,7%)



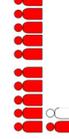
## 5-jährige terminale Remission

n = 75 (51,0%)



### Rezidiv

n = 12 (34,3%)



### Kein Rezidiv

n = 23 (65,7%)



**AED**

n = 40 (100%)

**AED**

n = 2 (8,7%)

**Keine AED**

n = 21 (91,3%)

**Abbildung 15 (vorige Seite): Einnahme von AEDs, Absetzversuche und Rezidive in der Studienpopulation.**

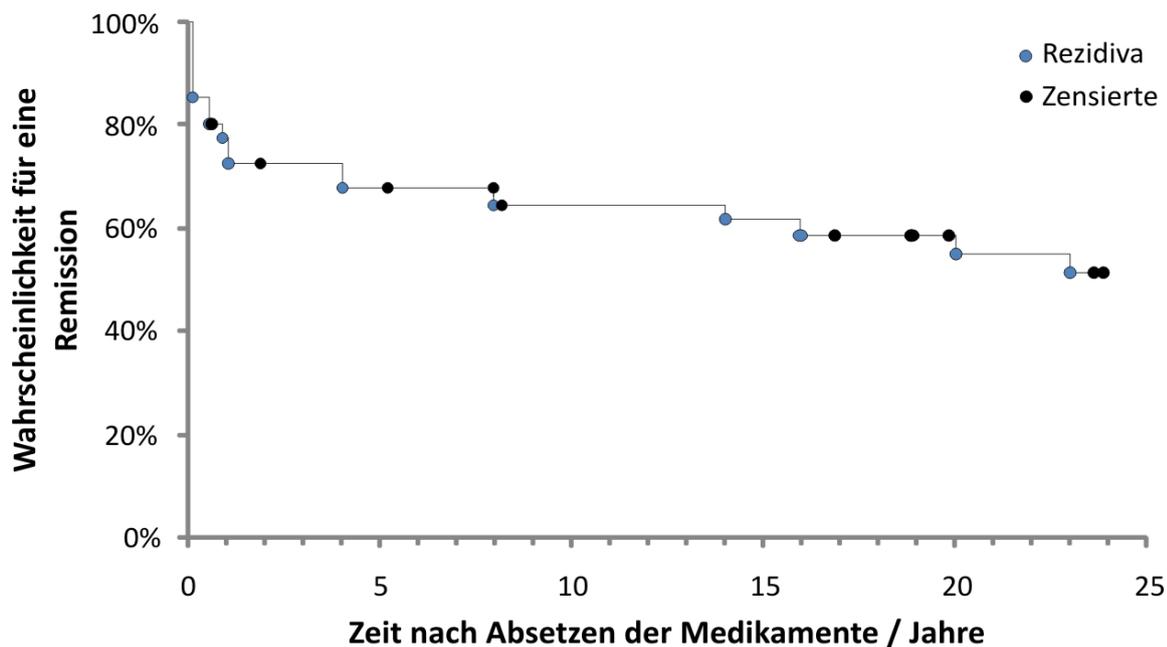
Patienten mit Antiepileptika zum Untersuchungszeitpunkt und Rezidiv nach dem Absetzen der Antiepileptika innerhalb der beiden Patientengruppen mit unterschiedlichem klinischen Langzeitverlauf (mit und ohne 5-jährige terminale Remission)<sup>14</sup>

### 3.3.2 Zeitspanne bis zum Rezidiv

Die Zeitspanne zwischen dem Absetzen der AEDs bis zum Auftreten des Rezidivs war individuell sehr unterschiedlich und reichte von wenigen Tagen bis hin zu mehreren Jahrzehnten. Wir haben aus den Daten eine Überlebenszeitkurve erstellt, aus der die Wahrscheinlichkeit für eine Remission seit dem Absetzen von AEDs bis zu einem bestimmten Zeitpunkt hervorgeht (Abbildung 16). Die Wahrscheinlichkeit, für mindestens ein Jahr nach Absetzen der AEDs anfallsfrei zu sein, beläuft sich demnach auf 67,7% (1-Jahres-Wahrscheinlichkeit). Die mediane Zeitspanne für eine Remission nach Absetzen der Medikamente lässt sich näherungsweise auf 25 Jahre festlegen, da die Wahrscheinlichkeit dafür bis zum letzten beschriebenen Rezidiv nach 25 Jahren bei 51% lag.

---

<sup>14</sup> Die Tatsache, dass in der Patientengruppe mit 5-jähriger terminaler Remission auch Patienten mit Rezidiv vorkommen, stellt keinen Widerspruch dar, da das Rezidiv weiter zurück liegen konnte. Mehr als die Hälfte der Patienten mit Rezidiv (12 von 22; 54,6%) befand sich in der Gruppe mit terminaler Remission. Innerhalb dieser Gruppe nahmen sie zu einem vergleichsweise höheren Prozentsatz (11/12; 91,7%) AEDs ein als die Patienten mit 5-jähriger terminaler Remission ohne Anfallsrezidiv (2/23; 8,7%) ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 16: Überlebenszeitkurve nach der Kaplan-Maier-Methode für eine Remission seit dem Absetzen der antiepileptischen Medikamente**

Es wird die Wahrscheinlichkeit dargestellt, mit der ein Patient für eine bestimmte Zeit (0-25 Jahre) nach Absetzen der AEDs anfallsfrei ist. Als „Rezidiva“ wurden Patienten bezeichnet, die während des Zeitraums bis zur Nachuntersuchung ein Rezidiv erlitten. Sie wurden zum Zeitpunkt des Rezidivs (nach dem Absetzen der AEDs) markiert (blauer Punkt). Patienten, deren Untersuchung vor dem Auftreten eines Rezidivs endete, wurden am entsprechenden Zeitpunkt als „Zensierte“ markiert (schwarzer Punkt).<sup>15</sup>

<sup>15</sup> 100% sind  $n = 41$  Patienten, da von  $n = 4$  Patienten keine Angaben zur Zeitspanne bis zum Auftritt des Rezidivs vorhanden sind.

# 4 Diskussion

## 4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse

- 1. Die klinische Verlaufsform der Absencen stellte in der untersuchten Studienpopulation eine Funktion des Manifestationsalters dar. Patienten mit pyknoleptischen Absencen waren bei Erstmanifestation der Absencen jünger als Patienten mit nicht-pyknoleptischen Absencen. Basierend auf ihren klinischen und demographischen Daten ist die untersuchte Studienpopulation mit denen anderer Langzeitstudien vergleichbar.*
- 2. In der aktuellen Studie befanden sich 51% der Patienten nach einem Zeitraum von mittleren 45 Jahren bis zur Nachuntersuchung in terminaler Remission (seit mindestens 5 Jahren frei von allen Anfallstypen). 71% dieser Patienten nahmen noch AEDs ein. Insgesamt waren somit 15% der gesamten Studienpopulation mehr als 5 Jahre ohne Anfälle und ohne AEDs.*
- 3. Das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie und die klinische Verlaufsform sowie die Zuordnung zu CAE und JAE beeinflussten die Langzeitprognose nicht.*
- 4. Das Auftreten von GTKA und ein niedrigeres Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt waren unabhängige Prädiktoren für das Fehlen einer 5-jährigen terminalen Remission.*
- 5. Die antiepileptische Medikation wurde von 30,6% der Patienten im Krankheitsverlauf mindestens einmal abgesetzt. Bei 48,9% dieser Patienten ist es in der Folge zu einem Anfallsrezidiv gekommen. Prädiktoren für ein Anfallsrezidiv waren das zusätzliche Auftreten von GTKA und ein Erstmanifestationsalter der Epilepsie jenseits des 10. Lebensjahres.*
- 6. Die vergleichbare Prognose von Patienten mit CAE und JAE unterstützt die Hypothese, dass diese beiden Epilepsiesubsyndrome Teil einer neurobiologischen Entität sind, die sich in Abhängigkeit vom Erstmanifestationsalter mit unterschiedlichem klinischen Erscheinungsbild darstellt.*

## 4.2 Vergleichbarkeit der Studienpopulation

Wie bei anderen Untersuchungen zur Prognose der CAE und JAE (Wolf und Inoue, 1984; Janz, 1997; Trinka et al., 2004) besteht auch bei unserer Studienpopulation eine Korrelation zwischen der klinischen Verlaufsform der Absencen (PA vs. NPA) und dem Erstmanifestationsalter. Patienten mit pyknoleptischen Absencen waren bei Erstmanifestation der Absencen jünger als Patienten mit nicht-pyknoleptischen Absencen.

Basierend auf der Verlaufsform der Absencen und dem Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie erfolgt die Zuordnung von Patienten in CAE und JAE nach den Kriterien der ILAE (1989). Der Anteil der Patienten mit CAE und JAE variiert unter bisherigen Studien, die beide Formen der Absence-Epilepsie untersucht haben. Er reicht von „doppelt so hoch“ (Bartolomei et al., 1997) bis „ausgeglichen“ (Trinka et al., 2004). In der vorliegenden Studie wurden 49% der Patienten als CAE klassifiziert und 29% als JAE. Diese Varianz findet sich auch in epidemiologischen Untersuchungen großer Kohorten (Jallon und Latour, 2005). Die JAE im Speziellen wird unterschiedlich häufig diagnostiziert. Ursächlich hierfür sind enge Überlappungen mit anderen Formen der IGE (z.B. Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal) hinsichtlich des Vorhandenseins anderer Anfallstypen und deren altersabhängiger Erstmanifestation (Bouma et al., 1996).

Überlappungen hinsichtlich des Alters bei Erstmanifestation und der Verlaufsform der Absencen bestehen bei den Definitionen von CAE und JAE. So stimmte der Anteil der Patienten, der aufgrund von überlappenden Merkmalen nicht als „typische“ CAE und JAE klassifiziert werden konnte, in der aktuellen Studie (22%) sowie bei Trinka et al. (2004) (22%) überein.

Zusammenfassend kann die hier untersuchte Studienpopulation basierend auf ihren klinischen und epidemiologischen Daten als mit denen anderer Langzeitstudien vergleichbar betrachtet werden.

Eine Einschränkung bezüglich der Vergleichbarkeit mit anderen Studien stellt der Sachverhalt dar, dass es sich bei unserer Studienpopulation um eine Subgruppe von Patienten handelt, die im Erwachsenenalter noch eine Epilepsiesprechstunde aufsuchte („Prävalenz-Kohorte“). So lag das mittlere Alter bei erstem Kontakt mit Herrn Prof. Janz bzw. der Epilepsie-Ambulanz bei  $28,8 \pm 14,7$  Jahren

(Spanne 2,7 bis 75,8; Median 25,9). Die meisten anderen Untersuchungen betrachten Patienten, die im Kindes- bzw. Jugendalter bei Manifestation der Epilepsie eingeschlossen wurden („Inzidenz-Kohorte“) (Wirrell et al., 1996; Bartolomei et al., 1997; Grosso et al., 2005; Callenbach et al., 2009). Bei einer Reihe von Studien ist jedoch das Alter bei Erstkontakt nicht angegeben (Loiseau et al., 1995; Trinka et al., 2004; Valentin et al., 2007). Somit wird in der vorliegenden Studie nicht die Gesamtheit der Patienten mit kindlicher und juveniler Absence-Epilepsie untersucht.

### **4.3 Prognose der kindlichen und der juvenilen Absence-Epilepsie**

In der vorliegenden Studie befanden sich 75 Patienten (51%) nach mittleren 45 Jahren in einer mehr als 5-jährigen terminalen Remission. Der Vergleich von Remissionsraten zwischen Studien zur Prognose ist generell schwierig, denn es bestehen Unterschiede zwischen den Langzeitstudien in Bezug auf die Definition der Prognose, das Studiendesign, den Zeitraum bis zur Untersuchung, die diagnostischen Einschlusskriterien und die Studienpopulation (Bouma et al., 1996). In der Literatur finden sich zum Langzeitverlauf von CAE und JAE dementsprechend die unterschiedlichsten Angaben zu Remissionsraten mit einer Bandbreite zwischen 21% und 90% (Tabelle 1).

Trotz dieser methodischen Schwierigkeiten soll im Folgenden die vorliegende Studie mit den Angaben zur Prognose bisheriger Langzeituntersuchungen unter Berücksichtigung der Tatsache in Zusammenhang gebracht werden, dass Heterogenität im Studienaufbau Einfluss auf die Prognose hat (Bouma et al., 1996).

#### **4.3.1 Varianz bei Definition der Prognose und Studiendesign**

Meist wird die Prognose anhand der Dichotomie (ja oder nein) der terminalen Remission bestimmt. Es gibt aber auch andere Messgrößen der Prognose, wie z.B. die Evolution von einem IGE-Subsyndrom in ein anderes (z.B. von CAE zu JME (Wirrell et al., 1996)), die intellektuelle, soziale und berufliche Entwicklung (Camfield and Camfield, 2007) oder auch das Ansprechen auf AEDs (Bartolomei et al., 1997; Wirrell et al., 2001; Callenbach et al., 2009).

Wenn die Prognose als terminale Remission definiert wird, dann vorwiegend als Freiheit von allen Anfallstypen, mitunter aber auch ausschließlich von einem Anfallstyp (Absencen oder GTKA) (Loiseau et al., 1995).

So wie in den meisten bisherigen Langzeitstudien wurde die Prognose in der vorliegenden Studie als terminale Remission bzgl. aller Anfallstypen definiert. Diese Definition bestand unabhängig von der Einnahme von AEDs. Demgegenüber definierten Wirrell et al. (1996) in ihrer populationsbasierten Untersuchung als Remission einen anfallsfreien Zeitraum von 1 Jahr *ohne* Einnahme von AEDs. Die Autoren zeigten, dass sich nach dieser Definition 65% aller untersuchten Patienten in Remission befanden. In der vorliegenden Studie hingegen nahm nur ein niedriger Prozentsatz (29%) der Patienten mit terminaler Remission keine AEDs mehr ein. Dennoch waren somit 15% aller Patienten mindestens 5 Jahre anfallsfrei ohne Einnahme von AEDs. Allerdings war die Definition des Mindestzeitraumes der terminalen Remission innerhalb der beiden Untersuchungen sehr unterschiedlich (1 Jahr vs. 5 Jahre), so dass die Ergebnisse nicht direkt gegenübergestellt werden können. Um eine möglichst stabile und beständige Remission zu beschreiben, wurde in der vorliegenden Studie eine Dauer von 5 Jahren als Mindestzeitraum der Remission festgelegt. In anderen Untersuchungen war für die Remission allein die Anfallsfreiheit zum Untersuchungszeitpunkt ausschlaggebend, ohne eindeutige Festlegung eines Mindestzeitraumes (Tovia et al., 2006; Bartolomei et al., 1997). Zwischen anderen Untersuchungen variierten die Mindestzeiträume der terminalen Remission (1 Jahr bei Grosso et al. (2005) und Valentin et al. (2007), 2 Jahre bei Loiseau et al. (1995) und 5 Jahre bei Callenbach et al. (2009)).

Zusammengefasst ist die Definition der Prognose sehr unterschiedlich und muss berücksichtigt werden, um einen Vergleich zwischen den Studien durchführen zu können. Eine mit der vorliegenden Studie vergleichbare Definition der Prognose liegt bei den Untersuchungen von Trinkka et al. (2004) und Callenbach et al. (2009) vor.

Unter Berücksichtigung des Unterschiedes, dass Callenbach et al. (2009) ausschließlich Patienten mit CAE untersuchten, lag die Remissionsrate im Vergleich zu der vorliegenden Studie für Patienten mit CAE deutlich höher (84% vs. 49%). Callenbach et al. (2009) gehen davon aus, dass sie durch die prospektive Betrachtung der Studienpopulation über einen mittleren Zeitraum von 15 Jahren ab dem Kindesalter den natürlichen Verlauf der Erkrankung beobachten konnten. In der

vorliegenden retrospektiven Untersuchung hingegen stellten sich die Patienten der Studienpopulation überwiegend im Erwachsenenalter erstmalig in der Epilepsie-Sprechstunde vor. Hierdurch könnte eine Selektion von schwerer betroffenen Patienten mit niedrigeren Remissionsraten vorliegen (s.u.).

#### 4.3.2 Anteil an schwerer betroffenen Patienten

Aufgrund der niedrigen Remissionsrate der vorliegenden Studie steht zur Diskussion, ob sich unsere Studienpopulation möglicherweise durch den Ausschluss von Patienten, bei denen ein Zeitraum von weniger als 20 Jahren vom ersten epileptischen Anfall bis zum Untersuchungszeitpunkt bestand, vornehmlich aus schwerer betroffenen Patienten zusammensetzte. Um den Anteil an schwerer betroffenen Patienten in unserer Studienpopulation einschätzen zu können, müssen verschiedene Einflussgrößen berücksichtigt werden.

Einerseits deutet auf einen langen und ggf. schweren Krankheitsverlauf hin, dass sich vornehmlich erwachsene Patienten mit einem mittleren Alter von 28,8 Jahren erstmalig bei Herrn Prof. Janz - auf dessen Krankenblattarchiv diese Studie maßgeblich beruht - bzw. in der Epilepsie-Spezialsprechstunde vorstellten. Die vergleichsweise lange mittlere Latenzzeit von 18,3 Jahren zwischen der Erstmanifestation der Anfälle bis zum Zeitpunkt des ersten Kontaktes belegt diese Annahme. Zusätzlich hatten nur 13 Patienten (8,8% aller Patienten) nach dem ersten Kontakt keinerlei Anfälle mehr. Herr Prof. Janz galt als Koryphäe auf dem Fachgebiet der Epileptologie und stellte somit sicherlich eine Anlaufstelle für schwerer betroffene bzw. therapieresistente Patienten dar. Diese wurden zu ihm überwiesen oder waren selbständig vorstellig.

Andererseits sprechen folgende Punkte gegen die Annahme, dass es sich bei unserer Studienpopulation vornehmlich um schwerer betroffene Patienten handelt.

Zum einen lässt sich aufgrund des erwachsenen Alters der Patienten bei erstem Kontakt nicht generell auf eine schlechte Prognose schließen. So findet sich in einer retrospektiven Untersuchung, bei der die Studienpopulation aus einer Klinik für Erwachsene rekrutiert wurde, eine vergleichsweise hohe Remissionsrate (76%) (Wolf und Inoue, 1984). Allerdings betrug die Definition des Mindestzeitraumes der terminalen Remission in dieser Untersuchung nur 1 Jahr. Die terminale 1-Jahres-

Remissionsrate in unserer Studie betrug 65,3% und liegt somit ebenfalls höher als die terminale 5-Jahres-Remissionsrate (51,0%).

Zum anderen hat das epileptologische Fachwissen seit dem Beginn der aktiven Tätigkeit von Herrn Prof. Janz (in den 50er Jahren des vorherigen Jahrhunderts) zugenommen. So wurden Patienten in den Anfängen der Wissenschaft über die generalisierten Epilepsien wahrscheinlich öfter zu Experten überwiesen als dies heute der Fall ist und hatten auch längere Krankheitsverläufe. Hierbei können die aktive Krankheitsdauer (mittlere Dauer zwischen dem ersten und letzten Anfall,  $32,6 \pm 15,9$  Jahre; Spanne, 1,0 - 70,2) und die Behandlungsdauer (mittlere Dauer zwischen der ersten und letzten Konsultation,  $13,3 \pm 10,8$  Jahre; Spanne, 0,0 - 56,7) der vorliegenden Studie allerdings nicht als Maßeinheit für die Schwere der Epilepsie herangezogen werden, da sie abhängig vom Zeitraum bis zur Untersuchung und anderen Gegebenheiten sind. So wurden Patienten z.B. nach der Konsultation bei Herrn Prof. Janz z.T. von anderen ambulanten Neurologen weiter betreut.

Weiterhin führte der Expertenstatus von Herrn Prof. Janz viele Patienten zu ihm, die unabhängig von der Schwere ihrer Erkrankung die beste Behandlung über einen langen Zeitraum hinweg suchten. Darauf weist der hohe Anteil (41%) an privat- und zusatzversicherten Patienten hin.

Daneben kann die Rekrutierung von schwerer betroffenen Patienten bei der Untersuchung von Patienten aus dem stationären Bereich versus ambulanten bzw. niedergelassenen Bereich stattfinden. In der Untersuchung von Loiseau et al. (1995), bei der die Autoren Patienten aus dem niedergelassenen Bereich rekrutierten, lag die Remissionsrate für Patienten mit CAE deutlich höher als bei zwei anderen Studien, die Patienten aus einem spezialisierten Zentrum bzw. aus dem stationären Bereich untersuchten (90% vs. 59% bei Bartolomei et al. (1997) bzw. 56% bei Trinka et al. (2004). In der vorliegenden Studie besteht in diesem Punkt keine Eindeutigkeit. Einerseits wurden die Patienten aus dem ambulanten Bereich rekrutiert, indem es sich um Patienten aus den von Herrn Prof. Janz geleiteten Ambulanzen in Berlin und Heidelberg bzw. nach seiner Emeritierung aus seiner Privatpraxis handelte. Dieser ambulante Bereich war andererseits jedoch eng an die ebenfalls von ihm geleiteten neurologischen Kliniken angebunden. So wurden Patienten mitunter nach stationären Aufenthalten in den Ambulanzen weiter betreut.

Zusammengefasst muss bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden, dass es sich bei der Studienpopulation vornehmlich um Patienten handelte, die noch im Erwachsenenalter eine Epilepsie-Spezialsprechstunde aufsuchten, auch wenn es sich dabei nicht ausschließlich um schwerer betroffene Patienten handelte. Das Verhältnis von leichter und schwerer betroffenen Patienten ist retrospektiv nicht genau zu ermitteln.

#### 4.3.3 Varianz beim Zeitraum bis zur Nachuntersuchung

Die Länge des Zeitraumes bis zur Nachuntersuchung spielt bei Langzeituntersuchungen eine große Rolle. Sie unterscheidet sich zwischen bisherigen Studien sehr (6 bis 26 Jahre, Tabelle 1). Mitunter wurde der Zeitraum bis zur Nachuntersuchung nicht angegeben (Grosso et al., 2005) oder ein Mindestalter von z.B. 20 Jahren zum Untersuchungszeitpunkt festgelegt (Loiseau et al., 1995). Ein kurzer Zeitraum bis zur Nachuntersuchung limitiert jedoch die Aussagekraft der Prognose. So gilt z.B. das Auftreten von GTKA in mehreren Studien als Prädiktor für eine fehlende Remission. GTKA treten jedoch meist nicht zeitgleich zu Absencen auf. Wir haben gezeigt, dass GTKA im Mittel erst mit einer Latenz von etwa 4 Jahren nach Absencen auftreten und dass die Erstmanifestation von GTKA bei Patienten mit CAE noch bis in die 4. Lebensdekade und bei der JAE sogar bis ins 70. Lebensjahr hinein auftreten kann. Somit bedarf es einer gewissen Länge der Nachuntersuchung, damit der Einfluss von GTKA in die Prognose einfließen kann. In der vorliegenden Untersuchung traten bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten häufiger GTKA auf als bei den nicht eingeschlossenen, deren Zeitraum bis zur Nachuntersuchung um ein vielfaches kürzer war als das der eingeschlossenen Patienten (11 Jahre vs. 45 Jahre;  $p < 0,001$ ). Dem oben Genannten zufolge ist dies wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei den nicht eingeschlossenen Patienten das Auftreten von GTKA aufgrund des kürzeren Zeitraums bis zur Nachuntersuchung noch nicht abschließend ermittelt werden konnte.

Wir haben als Zeitraum bis zur Nachuntersuchung mindestens 20 Jahre seit der Erstmanifestation der Epilepsie festgelegt. Dies führte zu einem im Vergleich zu anderen Studien überdurchschnittlich langen mittleren Zeitraum der Nachuntersuchung von 45 Jahren. Darin liegt sicherlich die größte Stärke der vorliegenden Studie. So konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit CAE, die sich in terminaler Remission befanden, Absencen im Mittel in einem späteren Alter

ausklangen als bisher beschrieben wurde (28 Jahre  $\pm$  18 Jahre vs. 10,5 bzw. 14 Jahre (Hirsch et al. 2008). Bei 85% unserer Patienten mit CAE kamen GTKA vor. Dies liegt deutlich über den bisherigen Angaben zwischen 36 und 60% (Hirsch et al. 2008). Bei diesem Vergleich gilt es jedoch zu beachten, dass die Angaben bei Hirsch et al. (2008) – soweit ersichtlich – größtenteils aus Inzidenz-Kohorten stammen (Currier et al., 1963; Hertoft, 1963; Livingston et al., 1965). Bei der vorliegenden Studie hingegen wurde eine Prävalenz-Kohorte (sowohl neu erkrankte als auch seit längerer Zeit erkrankte Patienten werden zu einem Zeitpunkt eingeschlossen) untersucht.

In Übereinstimmung mit unserem Ergebnis tendieren die Daten in Langzeitstudien mit längerem Zeitraum bis zur Nachuntersuchung (Trinka et al., 2004) oder hohem Anteil an erwachsenen Patienten (Wolf und Inoue, 1984) ebenfalls zu höherem Anteil an GTKA (69% bzw. 90%).

Eine große Übereinstimmung zu dem hier vorliegenden Studienaufbau findet sich bei der Untersuchung von Trinka et al. (2004). Auch hier besteht ein retrospektives Studiendesign, es wurden Patienten mit CAE und JAE betrachtet, und die Definition der Prognose ist gleich. Dennoch lag die Remissionsrate bei der vorliegenden Studie höher (51% vs. 31%). Es bestand im Mittel jedoch ein wesentlich längerer Zeitraum bis zur Nachuntersuchung als bei Trinka et al. (2004) (45 Jahre vs. 26 Jahre). Wenn man den mittleren Zeitraum bis zur Nachuntersuchung von Trinka et al. (2004) mit einer Untergruppe ( $n = 27$ ) unserer Studienpopulation vergleicht, bei der die Nachuntersuchung ebenfalls nach 20-30 Jahren erfolgte, dann weisen diese Patienten eine vergleichbare Remissionsrate von 33% auf.

Die Kritik an retrospektiven im Vergleich zu prospektiven Analysen besteht mitunter darin, dass sich durch das retrospektive Design Patienten mit unterschiedlich langem Zeitraum der Nachuntersuchung in einer Studienpopulation befinden, was zu uneinheitlichen Remissionsraten führen kann (Callenbach et al., 2009). Dies trifft auch bei der vorliegenden Studie zu. Wie unsere Ergebnisse zeigten, steigt die Wahrscheinlichkeit für eine Remission mit zunehmendem Alter zum Untersuchungszeitpunkt an (3.2.2). Das Auftreten einer Remission ist demnach ein altersabhängiger, zeitlich dynamischer Prozess. Auch bei anderen Untersuchungen finden sich in Überlebenszeitanalysen ansteigende Remissionsraten im Laufe der Zeit nach Diagnosestellung (Loiseau, 1992; Wirrell et al., 1996). In einer Metaanalyse

der Absence-Epilepsien jedoch weisen Studien mit längerem Zeitraum bis zur Nachuntersuchung niedrigere Remissionsraten auf (Bouma et al., 1996). Die Autoren schließen aus, dass dieser Zusammenhang aufgrund des Einschlusses retrospektiver Studien mit vornehmlich schwer erkrankten Patienten zustande kam. In der zitierten Metaanalyse führte die Heterogenität im Aufbau der eingeschlossenen Studien (Definition Prognose, Studiendesign etc.) trotz streng angewandter Einschlusskriterien zu einer Bandbreite der Remissionsraten von 21 bis 89%. Wie aussagekräftig ein Vergleich von Studien mit heterogenem Aufbau einer selektiven Fragestellung gegenüber ist, bleibt daher ungeklärt.

#### 4.3.4 Diagnostische Einschlusskriterien

Diagnostische Einschlusskriterien haben erwartungsgemäß starken Einfluss auf die Remissionsraten (Grosso et al., 2005). Die meisten Langzeitstudien orientieren sich bei den diagnostischen Einschlusskriterien an der Definition der CAE und JAE nach der ILAE (1989). Hierbei besteht allerdings keine klare Abgrenzung zwischen den beiden Syndromen. Die Altersangaben der Erstmanifestation der Epilepsie (CAE („Schulalter“) vs. JAE („um die Pubertät“)) lassen unterschiedliche Interpretationen zu, wodurch es oft zu einer uneinheitlichen Anwendung kommt. Auch bei der von Loiseau (1992) und Wolf (1992) überarbeiteten Version wurde das Alter bei Erstmanifestation nicht fixiert (CAE: „vor Pubertät“, JAE: „vor dem 17. LJ“). Doose et al. (1965) beschrieben erstmals zwei Erkrankungsgipfel für das Manifestationsalter von Absencen, einen im Kindes- und einen weiteren im Jugendalter sowie eine Senke vor dem 10. Lebensjahr, die sich zwischen diesen beiden Gipfeln befindet. Diese Beobachtung wurde im Folgenden von mehreren Autoren (Janz et al. (1994)) ebenso wie in der vorliegenden Studie (siehe Abbildung 3) bestätigt. Aus dieser Beobachtung heraus wurde von vielen Autoren das 10. Lebensjahr als definitiver Grenzwert zwischen CAE und JAE verwandt (Janz et al., 1994; Bartolomei et al., 1997; Trinka et al., 2004). Daneben wurde auch das 8. Lebensjahr als Grenzalter diskutiert, da bei Erstmanifestation der Epilepsie unterhalb dieses Lebensjahres GTKA seltener vorkommen als im 9. und 10. Lebensjahr (Panayiotopoulos, 1994). Bei der vorliegenden Studie wurde die maximale Trennschärfe zwischen den „typischen“ Patientengruppen mit CAE und JAE einerseits und den Überlappungsgruppen andererseits ermittelt. Sie wurde bei einem Grenzalter von 11 Lebensjahren erreicht, also 1 Jahr später als es aktuell gebräuchlich ist. Um eine

Vergleichbarkeit mit bisherigen Studien zu gewährleisten, wurde hier für die weiteren Analysen dennoch – wie allgemein üblich – das 10. Lebensjahr als definitorische Grenze zwischen CAE und JAE herangezogen.

Neben dem Alter bei Erstmanifestation wurde der initiale Anfallstyp in Abhängigkeit von den jeweiligen diagnostischen Einschlusskriterien definiert. Laut der ILAE (1989) ist das Auftreten von GTKA vor Absencen nicht grundsätzlich ausgeschlossen, sie gingen den Absencen jedoch bei der CAE weniger häufig voraus als bei der JAE. Bei der von Loiseau (1992) überarbeiteten Version wiederum werden ausschließlich Absencen als erster Anfallstyp für die CAE akzeptiert, da es sich ansonsten um ein anderes Syndrom mit anderer Prognose handeln könnte. In der vorliegenden Studie wurde – gemäß ILAE (1989) – das Auftreten von GTKA vor Absencen nicht ausgeschlossen. Wir konnten zeigen, dass der initiale Anfallstyp keinen Einfluss auf die Prognose hat.

Das Auftreten von Myoklonien findet laut ILAE (1989) bei der Definition der CAE keine Erwähnung, bei der JAE kämen Myoklonien „nicht selten“ vor. Im Gegensatz zu einigen Autoren, die das Auftreten von Myoklonien bei der CAE und bei der JAE nicht ausschließen (Wirrell et al., 1996; Janz, 1997; Trinka et al., 2004), wurden sie wegen der fehlenden Abgrenzung zu einer frühen Form der JME bei anderen Autoren ausgeschlossen (Loiseau et al., 1995). Für Patienten mit CAE liegt die Progressionsrate zur JME zwischen 4,7 und 15% (Wirrell et al., 1996; Trinka et al., 2004; Grosso et al., 2005). In der vorliegenden Studie stellten Myoklonien ein Ausschlusskriterium dar (siehe Methoden). Die Epilepsien dieser Patienten wurden einer juvenilen myoklonischen Epilepsie zugeordnet und gesondert betrachtet.

Da selbst bei strenger Einhaltung der Definitionskriterien (Bouma et al., 1996; Callenbach et al., 2009) keine Homogenität in der Prognose zu erreichen war, wurde eine klarer umrissene Definition, die zu homogenen Studienpopulationen mit einheitlicher Prognose führen sollte, gefordert. So entstand eine Definition der Erkrankung mit strengen Ein- und Ausschlusskriterien, die auf der ILAE Task Force for Classification and Terminology Website veröffentlicht ist und von Valentin et al. (2007) rezitiert wird. Grosso et al. (2005) und Valentin et al. (2007) untersuchten die Prognose in Abhängigkeit von verschiedenen strengen diagnostischen Einschlusskriterien. Sie zeigten, dass strengere diagnostische Einschlusskriterien mit der Darstellung einer besseren Prognose verbunden sind, auch wenn damit immer

noch viele Patienten unklassifiziert bleiben (Guilhoto et al., 2003; Grosso et al., 2005; Sadleir et al., 2006; Valentin et al., 2007).

#### 4.3.5 Zusammenfassung

Insgesamt hat der gesamte Studienaufbau großen Einfluss auf die Prognose. Wir haben deshalb größtmögliche Transparenz des Studienaufbaus und der Ergebnisse angestrebt und uns der Vergleichbarkeit halber weitgehend an die gängige Definition der diagnostischen Einschlusskriterien nach der ILAE (1989) gehalten sowie die Prognose klar definiert. Dadurch lassen sich die Remissionsraten unter Berücksichtigung der Heterogenität anderer Langzeitstudien mit diesen vergleichen, diese können das Wissen um die Prognose der Erkrankung erweitern. Insgesamt lag die Remissionsrate niedriger als es z.B. aus neuropädiatrischer Sicht im Rahmen von Inzidenzstudien erwartet wurde. Ob die Ursache darin liegt, dass auch schwerer betroffene Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, oder ob der lange Zeitraum von 45 Jahren bis zur Nachuntersuchung ein anderes Bild der Erkrankung, nämlich quasi eine „lebenslange“ Sicht auf die Prognose liefert, ist nicht eindeutig zu beantworten. Um eine objektive Prognose für ein breites Patientenkollektiv erstellen zu können, wäre die Durchführung einer populationsbasierten, prospektiven Studie über einen langen Zeitraum hinweg notwendig.

### **4.4 Prognostische Bedeutung der Unterteilung in CAE und JAE**

Viele Autoren gehen davon aus, dass Patienten mit CAE eine bessere Prognose haben als Patienten mit JAE (Loiseau, 1992; Panayiotopoulos, 1994; Hirsch et al., 2008). Dies wird oft in Zusammenhang mit der Einnahme von AEDs gestellt. So gilt die JAE als eine lebenslange Erkrankung, bei der die Remission stark an die Einnahme von AEDs gebunden ist (Duncan und Panayiotopoulos, 1995). Von Patienten mit pyknoleptischen Absencen hingegen bestehen, wie Janz (1998) berichtet, noch aus „vortherapeutischer Ära“ langjährige Verlaufsbeobachtungen mit relativ günstiger Prognose. Hierbei war ein Drittel der Patienten nach durchschnittlich 6 bis 14 Krankheitsjahren spontan anfallsfrei, ein Drittel hatte weiterhin pyknoleptische Absencen und bei einem Drittel waren GTKA hinzugekommen. Laut Janz (1998) war diese vermeintlich günstige Prognose jedoch auf dem Weg einer Selektion zustande gekommen, indem Patienten mit früh aufgetretenen GTKA von

den Untersuchungen ausgenommen worden waren. Demgegenüber zeigte seine ebenfalls aus der vortherapeutischen Ära stammende langjährige Verlaufsbeobachtung *ohne* diese Vorauslese eine vergleichsweise ungünstigere Prognose (Janz, 1998). Spontan „geheilt“ (mindestens 2 Jahre anfallsfrei nach durchschnittlich 10 bis 14 Jahren Krankheitsjahren) waren nur 16% von 62 Patienten, 31% hatten weiterhin pyknoleptische Absenzen, während die Mehrzahl (48%) entweder GTKA zusätzlich zu Absenzen bekommen oder ausschließlich GTKA hatte. Verstorben waren 5% der Studienpopulation nach diesem Zeitraum.

Auch in aktuellen Untersuchungen mit medikamentöser Beeinflussung des Verlaufs herrscht bezüglich der Prognose von CAE und JAE Uneinheitlichkeit. In einer populationsbasierten Kohorte war die CAE ein Prädiktor für eine erfolgreiche Ersttherapie (im Gegensatz zur JAE). Überdies war sie häufiger mit einer terminalen Remission assoziiert (Wirrell et al., 2001). Im Gegensatz dazu, aber im Einklang wiederum mit anderen Autoren (Dieterich et al., 1985; Bartolomei et al., 1997; Trinka et al., 2004) hatte die Unterteilung der Studienpopulation in CAE und JAE in der vorliegenden Studie keine prognostische Bedeutung, bzw. beeinflussten weder das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie allein noch die klinische Verlaufsform der Absenzen (PA vs. NPA) die Langzeitprognose. Auch das Anfallsbild (nur Absenzen, Absenzen + GTKA, nur GkTA, in Remission), das in den letzten 5 Jahren vor dem Untersuchungszeitpunkt bestand, unterschied sich bei der vorliegenden Studie nicht signifikant zwischen Patienten mit PA und NPA ( $p = 0,163$ ).

Ob die Ergebnisse der vorliegenden Studie dafür geeignet sind, Generelles über die endgültige Prognose von allen Patienten mit einer Absence-Epilepsie auszusagen, kann hier nicht abschließend geklärt werden, da die Repräsentativität unserer Studienpopulation nicht bekannt ist. So handelte es sich hierbei um eine Subgruppe von Patienten, die im Erwachsenenalter noch eine Epilepsie-Ambulanz aufsuchen, was als eine Limitation der Arbeit angesehen werden kann. Wie Seneviratne et al. (2012) in ihrem Review über die Prognose von IGEs ausführen, muss zwischen Inzidenz-Kohorten (Patienten werden seit Beginn ihrer Erkrankung retro- oder prospektiv untersucht) und Prävalenz-Kohorten (sowohl neu erkrankte, als auch seit längerer Zeit erkrankte Patienten werden zu einem Zeitpunkt eingeschlossen) unterschieden werden. Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine Prävalenz-Kohorte, bei der das Risiko eines systematischen Fehlers besteht. Zum

einen werden Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung initial vorstellig, zum anderen werden Patienten ohne Notwendigkeit einer Behandlung in einer Epilepsie-Spezialambulanz nicht in der Kohorte erfasst, wodurch ein Patientenkollektiv mit schweren Krankheitsverläufen begünstigt wird. Die allgemeine prognostische Bedeutung der Unterteilung in CAE und JAE kann für die Gesamtheit der Patienten mit einer Absence-Epilepsie daher nur über die Durchführung von populationsbasierten, prospektiven Langzeitstudien erhoben werden.

Wie in der Literatur beschrieben, nahmen auch in der vorliegenden Studie Patienten in terminaler Remission mit JAE (n=23) häufiger AEDs ein (78,3%) als Patienten mit CAE (n=32; 59,3%). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,16$ ). Lediglich AED-Absetzuntersuchungen können mehr Wissen darüber liefern, ob die terminale Remission bei Patienten mit JAE stärker mit einer AED-Einnahme assoziiert ist als bei Patienten mit CAE.

## **4.5 Prädiktoren für eine fehlende Remission**

In der aktuellen Studie identifizierten multivariate Analysen das Auftreten von GTKA und ein niedrigeres Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt als unabhängige Prädiktoren für das Fehlen einer 5-jährigen terminalen Remission.

### **4.5.1 Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen**

Das Auftreten von GTKA stellte in mehreren bisherigen Untersuchungen einen Prädiktor für eine fehlende Remission dar (Loiseau, 1992; Bouma et al., 1996; Trinka et al., 2004; Grosso et al., 2005; Tovia et al., 2006). In zwei Studien wurde gezeigt, dass die Häufigkeit bzw. Anzahl von GTKA Einfluss auf die Prognose hat (Wolf und Inoue, 1984; Obeid, 1994).

Als Risikofaktoren für das Auftreten von GTKA wiederum wurden in der vorliegenden Studie die Erstmanifestation der Absencen im höheren Lebensalter (Patienten ohne GTKA  $6,7 \pm 3,6$  Jahre vs. Patienten mit GTKA  $11,6 \pm 7,3$  Jahre;  $p = 0,022$ ) sowie das Auftreten von NPA (Patienten ohne GTKA 8,3% NPA vs. Patienten mit GTKA 45,1% NPA;  $p = 0,014$ ) identifiziert. In der multivariaten Analyse war das Lebensalter bei Erstmanifestation der Absencen der unabhängige Prädiktor für das zusätzliche Auftreten von GTKA (OR 1,252, 95%CI 1,047-1,497,  $p = 0,014$ ). Je älter der Patient bei Erstmanifestation der Absencen war, desto wahrscheinlicher traten bei ihm auch

GTKA auf. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien (Loiseau et al., 1995; Bartolomei et al., 1997; Grosso et al., 2005).

Bei Patienten mit JAE treten GTKA im Langzeitverlauf häufiger auf als bei Patienten mit CAE (Loiseau et al., 1995; Bartolomei et al., 1997; Trinkka et al., 2004; Hirsch et al., 2008). Dieses Ergebnis bestätigte sich auch in der vorliegenden Studie (100% vs. 85%  $p = 0,012$ ). Dennoch waren die Remissionsraten von Patienten mit CAE nicht, wie häufig angenommen, besser als bei Patienten mit JAE. Ein Grund könnte sein, dass aufgrund des langen Zeitraums von 45 Jahren bis zur Nachuntersuchung auch bei Patienten mit CAE das Auftreten des Prädiktors GTKA für eine fehlende Remission in einem hohen Prozentsatz erfasst wurde. Andererseits kann durch den Einschluss von Patienten überwiegend im Erwachsenenalter ein Verhältnis zugunsten von schwerer betroffenen Patienten mit CAE entstanden sein. So zeigt die hohe Remissionsrate einer Langzeitstudie mit Einschluss von Patienten mit CAE im Kindesalter eine bessere Prognose (Callenbach et al., 2009).

#### 4.5.2 Niedrigeres Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt als Prädiktor

Der andere unabhängige Prädiktor für eine fehlende Remission war ein niedrigeres Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt. Je jünger ein Patient war, desto unwahrscheinlicher war es, sich in einer terminalen Remission zu befinden. Umgekehrt ausgedrückt gilt, je älter ein Patient war, umso wahrscheinlicher war eine terminale Remission. Dieses Ergebnis fand sich bisher in keiner anderen Untersuchung und ist wahrscheinlich erst durch den im Vergleich zu anderen Studien besonders langen Zeitraum bis zur Nachuntersuchung zutage getreten. Denn das Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt korrelierte eng mit dem Zeitraum bis zur Nachuntersuchung ( $r = 0,927$ ;  $p < 0,001$ ). Trotz des Vorhandenseins von GTKA bei beinahe der gesamten Studienpopulation (93%) war ein altersabhängiger Anstieg der Remissionsraten messbar. Das Auftreten einer Remission ist demnach ein altersabhängiger, zeitlich dynamischer Prozess, der unabhängig von anderen Einflussgrößen, wie dem Auftreten von GTKA, besteht.

#### 4.5.3 Andere Prädiktoren in Langzeitstudien

Klinische Variablen wie z.B. eine erfolgreiche Ersttherapie, EEG-Befunde und das Auftreten von Myoklonien wurden in der vorliegenden Studie nicht dahingehend getestet, ob sie mit einer fehlenden Remission assoziiert sind, obwohl sie in

mehreren anderen Untersuchungen übereinstimmend Prädiktoren darstellen. Eine erfolgreiche Ersttherapie z.B. wird bei idiopathischen und kryptogenen Epilepsien dreimal häufiger als bei symptomatischen Epilepsien mit einer Remission assoziiert (Sillanpää, 2000). Auch in Studien, die ausschließlich Patienten mit Absence-Epilepsien untersuchten, war eine erfolgreiche Ersttherapie mit einer Remission assoziiert (Dieterich et al., 1985; Wirrell et al., 2001; Callenbach et al., 2009). Zusätzlich spricht eine erfolgreiche Ersttherapie offenbar gegen die Entwicklung von GTKA (Olsson and Hagberg, 1991). Verschiedene Abnormalitäten im EEG, wie Verlangsamung der Hintergrundaktivität (Sato et al., 1983; Wirrell et al., 1996) oder epilepsietypische Potenziale mit Polyspikes oder Polyspike-waves während des Schlafes (Bartolomei et al., 1997), stellten sich als Prädiktoren dar. Des Weiteren war das Auftreten von Myoklonien mit einer fehlenden Remission assoziiert (Wirrell et al., 1996; Trinka et al., 2004; Grosso et al., 2005).

Der Grund dafür, dass diese klinischen Variablen in der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt werden, liegt zum einen darin, dass die meisten Patienten schon in medikamentöser Behandlung waren, bevor sie zu Herrn Prof. Janz kamen, andere wenige hingegen nicht. Da die Ersttherapie nicht unter denselben Bedingungen erfolgte, war ihr Erfolg nicht vergleichbar. Dasselbe trifft für die EEG-Befunde zu, die einerseits nach langjähriger medikamentöser Therapie, andererseits jedoch noch vor der Ersttherapie aufgezeichnet wurden. Myoklonien wiederum stellten in der vorliegenden Studie ein Ausschlusskriterium dar (siehe Methoden). Die Epilepsien dieser Patienten wurden einer juvenilen myoklonischen Epilepsie zugeordnet und gesondert betrachtet.

#### 4.5.4 Kein Prädiktor

Keinen Prädiktor für eine fehlende Remission stellten die Verlaufsform und das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie sowie die Unterteilung in CAE und JAE dar. Von unserem Ergebnis und dem anderer Autoren (siehe Kapitel 4.4) abweichend, war bei Trinka et al. (2004) die pyknoleptische Verlaufsform der Absencen ein Prädiktor für eine fehlende Remission.

#### 4.5.5 Zusammenfassung

Neben dem Einfluss auf die Prognose hat die Heterogenität im Studienaufbau auch Einfluss auf die Identifikation von Prädiktoren, was den Vergleich mit anderen

Langzeitstudien limitiert (Bouma et al., 1996). So könnte es sich laut Grosso et al. (2005) bei manchen Prädiktoren (zum Beispiel der erfolgreichen Ersttherapie) „weniger um prognostische Faktoren handeln, als um Epiphänomene der Klassifikationskriterien, die für die Patientenselektion benutzt werden.“ Das Auftreten von GTKA neben Absencen jedoch ist offenbar ein stabiler Prädiktor einer fehlenden Remission, der trotz Varianzen bei den Remissionsraten immer wieder als Prädiktor identifiziert wurde. Beide Prädiktoren der vorliegenden Studie - das Auftreten von GTKA und ein jüngeres Alter zum Untersuchungszeitpunkt - sind Variablen des klinischen Langzeitverlaufes. Keine der untersuchten klinischen Variablen, die schon bei Diagnosestellung zu erheben sind, stellten Prädiktoren für eine fehlende Remission dar. Insbesondere waren die Verlaufsform der Absencen und das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie sowie die Unterteilung in CAE und JAE keine Prädiktoren. Die Erstellung einer individuellen Prognose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird dadurch limitiert. Der altersabhängige klinische Verlauf jedoch, mit dem Auftreten von anderen Anfallstypen (GTKA/Myoklonien) und der Progression zu anderen Epilepsiesyndromen (Wirrell et al., 1996), ist im Einklang mit anderen Studien von großer prognostischer Relevanz.

## **4.6 Rezidiv nach Absetzen der AEDs**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind bei AEDs weit verbreitet. Das Nebenwirkungsprofil variiert dabei stark von Medikament zu Medikament. Unter anderem kann die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigt werden (Vermeulen und Aldenkamp, 1995), kurzfristige Effekte wie Hautausschlag und chronische Effekte wie Gewichtszunahme können auftreten. Daneben haben eine Reihe konventioneller AEDs eine teratogene Wirkung. Dementsprechend beeinträchtigen die Nebenwirkungen der AEDs die Lebensqualität und sollen bei etwa 40% der Patienten zum Misslingen der Behandlung beitragen (Vermeulen und Aldenkamp, 1995; Perucca und Meador, 2005).

Das erfolgreiche Absetzen der AEDs nach einem anfallsfreien Zeitraum führt nicht nur zum Verschwinden von Nebenwirkungen, sondern auch zu einer größeren sozialen Freiheit (Overweg, 1995). Einen Absetzversuch haben in unserer Studienpopulation dennoch nur etwa 30% der Patienten – auf Anraten ihres Arztes oder auf eigene Initiative hin – unternommen. Neben einer fehlenden Remission sind

die Gründe dafür unterschiedlich. Einerseits möchten Patienten aus Gründen der Angst und eines erhöhten Sicherheitsbedürfnisses das Risiko eines Rezidivs im beruflichen und sozialen Rahmen oder im Straßenverkehr nicht eingehen. Der Besitz eines Führerscheins hält viele Patienten davon ab, AEDs abzusetzen und kann somit zu einer Selektion der Studienpopulation führen (Overweg et al., 1987; Jacoby, 1992). Für die behandelnden Ärzte wiederum sind kaum Richtlinien vorhanden, die das individuelle Risiko eines Rezidivs berechenbar machen. Für die Beratung von Patienten mit AEDs, die sich in einer längeren Remission befinden, besteht jedoch die Notwendigkeit, eine langfristige Anfallsfreiheit nach dem Absetzen der AEDs individuell prognostizieren zu können.

#### 4.6.1 Datenlage

Eine Metaanalyse von 25 Studien, die Rezidive nach dem Absetzen von AEDs untersuchten, erbrachte ein „typisches“ Rezidivrisiko von 25% nach einem Jahr und von 29% nach 2 Jahren (Berg und Shinnar, 1994). In diese Metaanalyse wurden Patienten mit Erstmanifestation der Epilepsie sowohl im Kindes-, als auch im Jugend- und Erwachsenenalter eingeschlossen. Die Wahrscheinlichkeit, mindestens 1 Jahr nach dem Absetzen der AEDs anfallsfrei zu sein (1-Jahres-Wahrscheinlichkeit), beläuft sich bei unserer Studienpopulation auf etwa 68%. Dies entspricht in etwa dem „typischen“ Rezidivrisiko von 25% nach einem Jahr bei der Untersuchung von Berg und Shinnar (1994). Der Zeitraum zwischen dem letzten Absetzen der AEDs und dem Untersuchungszeitpunkt betrug im Mittel  $21,9 \pm 14,9$  Jahre (Spanne 0,6 - 67,9; Median 23,8). Innerhalb dieses Zeitraumes trat bei ungefähr der Hälfte (48,9%) der Patienten ein Rezidiv auf. Ein Vergleich mit den Daten von Berg und Shinnar (1994) ist hier nur eingeschränkt möglich, da Rezidivraten genau wie Remissionsraten abhängig vom Studienaufbau sind. In der Metaanalyse von Berg und Shinnar (1994) umfassten die Rezidivraten eine Bandbreite von 12% bis 67% und lassen auf eine sehr heterogene Gruppe von Patienten schließen. Tatsächlich besteht schon in der Definition des Absetzens Uneinheitlichkeit. In die Metaanalyse wurden u.a. Studien eingeschlossen, bei denen Rezidive schon ab der Reduktion der AEDs gewertet wurden. In anderen, wie auch der vorliegenden Untersuchung, wurden Rezidive erst ab dem vollständigen Absetzen der AEDs gewertet. Weiterhin wurden in die Metaanalyse Patienten mit Epilepsien ungeachtet ihrer Ätiologie, also sowohl symptomatische als auch

idiopathische Epilepsien, eingeschlossen. Die Rezidivraten der Patienten mit symptomatischen Epilepsien lagen im Vergleich höher. Doch auch unterhalb der Subsyndrome der idiopathischen Epilepsien bestehen große Unterschiede bei den Rezidivraten. So haben Patienten mit Rolando-Epilepsie im Gegensatz zu Patienten mit JME eine sehr niedrige Rezidivrate. Für die Erstellung einer individuellen Rezidivwahrscheinlichkeit besteht folglich die Notwendigkeit, sie für einzelne Epilepsiesyndrome zu untersuchen (Shinnar und Pellock, 2002).

Es gibt bisher nur wenige Studien, bei denen das Rezidivrisiko ausschließlich für Epilepsien der Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien erhoben wurde (Covanis et al., 1992; Nicolson et al., 2004a; Grosso et al., 2005; Pavlović et al., 2011). Bei der Untersuchung von Pavlović et al. (2011) wurde das Rezidivrisiko von Kindern bzw. Jugendlichen mit IGE bis zum 16. Lebensjahr ermittelt. Insgesamt erlitten 23 von 44 (52,2%) Patienten ein Rezidiv. Beinahe alle Rezidive traten in den ersten zwei Jahren auf (95,4%). Dieser Anteil ist in der vorliegenden Studie innerhalb der ersten zwei Jahre geringer (70,7%). Im Gegensatz zu uns wurden Rezidive jedoch schon ab dem Beginn des Absetzens, also ab der Reduktion der AEDs untersucht, was zu der höheren Rezidivwahrscheinlichkeit in den ersten zwei Jahren führen konnte. Die Rezidivraten zwischen den einzelnen Subsyndromen variierten bei Pavlović et al. (2011) stark (CAE 6,2%, JAE 50%, JME 100%). Auch bei uns variierten die Rezidivraten zwischen den Subsyndromen (CAE 35%, JAE 66,7%). Dies war jedoch bei geringer Fallzahl nicht signifikant ( $p = 0,144$ ). Sie lagen insgesamt betrachtet höher als bei Pavlović et al. (2011). Dies könnte durch den 5-fach längeren Zeitraum bis zur Nachuntersuchung (seit dem Absetzen der AEDs), der deutlich über das 16. Lebensjahr hinaus reichte, begründet sein (Median 3 Jahre; Spanne 2 - 11 vs. Median 15 Jahre; Spanne 0,1 - 41,8; Mittelwert  $15,8 \pm 14,2$ ). Grosso et al. (2005) zeigte, dass das Rezidivrisiko abhängig von diagnostischen Einschlusskriterien ist (CAE (22%) nach ILAE (1989) vs. 0% bei der strengeren Definition nach Panayiotopoulos (1997)). Die Rezidivrate für typische Absenzen ohne Unterteilung in Subsyndrome lag bei Covanis et al. (1992) bei 31,7%. Höhere Rezidivraten der IGE insgesamt und der CAE im Speziellen traten bei der Untersuchung von Nicolson et al. (2004a) auf. Von 164 Patienten mit IGE, die einen Absetzversuch unternahmen, erlitten 131 (79,9%) einen Rückfall. Am häufigsten trat ein Rezidiv bei Patienten mit JME (93,6%) und am seltensten bei CAE (65,5%) und

JAE (68,4%) auf. Jedoch handelte es sich hierbei um überwiegend schwerer betroffene Patienten aus spezialisierten Zentren.

Zusammengefasst variieren die Rezidivraten innerhalb der Gruppe der IGE. Die Staffelung verläuft von den höchsten Rezidivraten bei Patienten mit JME, über Patienten mit JAE zu den niedrigsten Rezidivraten bei Patienten mit CAE. Diese Staffelung bestand trotz der Varianz der Rezidivraten zwischen den Studien, die sicherlich auf Heterogenitäten im Studienaufbau zurückzuführen sind. So waren in den beiden Studien mit kurzem Zeitraum bis zur Nachuntersuchung (seit dem Absetzen der AEDs), bei denen nur Kinder und Jugendliche bis zum 16. Lebensjahr betrachtet wurden (Covanis et al., 1992; Pavlović et al., 2011), die Rezidivraten niedriger als bei uns. Weitaus höher hingegen lagen die Rezidivraten in der Studie von Nicolson et al. (2004a), bei der die Autoren insbesondere schwerer betroffene erwachsene Patienten aus spezialisierten Zentren untersuchten. Der letzte Absetzversuch wurde von den Patienten in der vorliegenden Untersuchung im Mittel in einem Erwachsenenalter von  $32,9 \pm 13,6$  Jahren (Spanne 9 – 60; Median 33) unternommen. Im Gegensatz jedoch zu den o.g. einerseits eindeutig pädiatrischen Patienten und andererseits eindeutig schwerer betroffenen erwachsenen Patienten waren unsere Patienten uneinheitlich zusammengesetzt (siehe 4.3.2). Neben den Remissionsraten müssen auch die Rezidivraten vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass es sich bei der vorliegenden Studienpopulation vornehmlich um Patienten handelte, die noch im Erwachsenenalter eine Epilepsie-Spezialsprechstunde aufsuchten, auch wenn es sich dabei nicht ausschließlich um schwerer betroffene Patienten handelte. Das Verhältnis von leichter und schwerer betroffenen Patienten ist retrospektiv nicht genau zu ermitteln.

#### 4.6.2 Prädiktoren für Anfallsrezidive nach Absetzen der Antiepileptika

Prädiktoren können Ärzten und Patienten helfen, das Rezidivrisiko individuell einzuschätzen. Bisher bestand laut Berg und Shinnar (1994) wenig Kohärenz bezüglich Prädiktoren, die ein erfolgreiches Absetzen der AEDs prognostizieren. Verschiedene klinische Variablen, wie die anfallsfreie Zeit vor dem Absetzen, die Schwere der Epilepsie, die Zeit oder Anzahl der Anfälle zwischen dem Beginn der AEDs und dem letzten Anfall oder die Dauer der aktiven Epilepsie hatten im metaanalytischen Vergleich keine eindeutigen Übereinstimmungen hinsichtlich einer prädiktiven Aussage erbracht. Diese Variablen würden aber wahrscheinlich schon bei

der Entscheidungsfindung des Absetzens eine große Rolle bei Arzt und Patient spielen und so zu einer Selektierung der Studienpopulationen führen (Berg und Shinnar, 1994).

Generell werden Epilepsien mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter höhere Rezidivraten zugeschrieben als solchen mit Erstmanifestation im Kindesalter (Overweg, 1995). In der Metaanalyse von Berg und Shinnar (1994) fällt dieser Unterschied jedoch geringer aus als erwartet. Ursächlich dafür könnte sein, dass der Begriff „Erwachsenenepilepsie“ zu einer Verwirrung zwischen dem Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie und dem Alter beim Absetzen der AEDs führt. So könnten Studien mit schwerer betroffenen Patienten, die erst im Erwachsenenalter die AEDs mit höheren Rezidivraten absetzten, obwohl die Erstmanifestation ihrer Epilepsie schon im Kindesalter lag, zu dieser Ansicht beigetragen haben (Berg und Shinnar, 1994; Verrotti et al., 2003).

Epilepsien mit Beginn im Jugendalter hingegen waren mit einem deutlich höheren Rezidivrisiko im Vergleich zu Epilepsien mit Beginn im Kindesalter verbunden (Berg und Shinnar, 1994). Sowohl die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse der Untersuchung der IGEs von Pavlović et al. (2011) sowie auch unsere (nicht signifikanten) Daten deuten in die Richtung, dass Patienten mit JAE auch nach jahrzehntelanger Behandlung einen Trend zu höheren Rezidivraten haben als Patienten mit CAE. Zusätzlich wird diese Annahme durch die Identifikation der klinischen Variable „Erstmanifestationsalter der Epilepsie jenseits des 10. Lebensjahres“ als unabhängigen Prädiktor für ein Rezidiv in unserer Untersuchung belegt.

Daneben ergab die multivariate Analyse als zweiten unabhängigen Prädiktor für ein Anfallsrezidiv nach Absetzen der AED das Auftreten von GTKA. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Beobachtungen anderer Autoren, die ebenfalls das Auftreten von GTKA bzw. von Myoklonien als unabhängige Prädiktoren für ein Rezidiv nach dem Absetzen der AEDs identifizierten (Covanis et al., 1992; Grosso et al., 2005; Pavlović et al., 2011).

Der Einfluss, den auffällige EEG-Befunde vor dem Absetzen der AEDs auf die Prognose von Rezidiven haben, ist umstritten. Insgesamt scheinen sie eher bei Kindern als bei Erwachsenen von prognostischer Relevanz zu sein (Overweg, 1995; Chadwick, 2006). Zur Aufdeckung einer klinisch unauffälligen vorübergehenden

Bewusstseinsminderung werden Langzeit-EEGs bzw. Video-Monitoring vor dem Absetzen der AEDs empfohlen (Overweg, 1995). Dies war aufgrund des retrospektiven Designs bei unserer Studienpopulation allerdings nicht möglich.

#### 4.6.3 Zusammenfassung

Patienten, die sich über einen bestimmten Zeitraum in Remission befinden, haben sowohl beim Absetzen als auch beim Fortführen der AEDs ein Rezidivrisiko. Auch wenn dies bei der Patientengruppe, die die Medikamente absetzt, generell höher liegt, ist das Fortführen der AEDs keineswegs eine Garantie für eine anhaltende Remission (Specchio et al., 2002). Dies betont umso mehr die Notwendigkeit der Erstellung eines individuellen, objektivierbaren Risikoprofils. Bisher wurde auf Basis einer prospektiven, multizentrischen randomisierten Studie, die Absetzen vs. Fortführen der AEDs bei 1.013 Patienten nach einer 2-jährigen Anfallsfreiheit untersuchte, ein Prognose-Index erstellt (Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1991; Chadwick, 1993). Dieser berücksichtigt die unterschiedliche Wichtung verschiedener Prädiktoren, wie die Schwere der Epilepsie, Ätiologie und auffällige EEG-Befunde. Ähnliche Modelle wurden auch für kindliche Epilepsien erstellt (Shinnar et al., 1994; Dooley et al., 1996). In solche individuellen Prognosemodelle könnten die Ergebnisse der Rezidivanalysen von Subsyndromen, wie sie in der vorliegenden Studie für CAE und JAE erhoben wurden, in Zukunft einfließen.

Das statistische Rückfallrisiko stellt natürlich nur einen Baustein für die Entscheidung dar, AEDs abzusetzen. Daneben erfordern die Konsequenzen eines Rezidivs, z.B. in Bezug auf die berufliche Tätigkeit bzw. die Risiken einer fortgeführten Therapie, z.B. bei Frauen mit Kinderwunsch, individuelle Beachtung.

### 4.7 Nosologie von CAE und JAE

Der Vorteil des Konzeptes des neurobiologischen Kontinuums besteht in seinem individuellen Ansatz. Es wird versucht, genetische und erworbene Faktoren einzuschätzen und diese in klinische, elektrophysiologische, radiologische und neuropsychologische Daten zu integrieren. So wird ein Profil des Patienten und seines individuellen "epileptologischen Phänotyps" erstellt (Berkovic et al., 1987). Dabei wird auch berücksichtigt, dass altersabhängig andere Anfallstypen (GTKA, Myoklonien) individuell unterschiedlich auftreten können. Bei Patienten, die sich z.B.

mit einer Absence-Epilepsie im Erwachsenenalter vorstellen, fällt die Klassifikation oft schwer (Nicolson et al., 2004b; Trinka, 2005). Laut Bouma et al. (1996) würden diese Patienten bei Vorstellung im Kindesalter der CAE zugeordnet, während sie beim Auftreten von GTKA im Erwachsenenalter von Neurologen eher als "IGE mit GTKA und einigen Absencen in der Kindheit" klassifiziert würden.

Trotz Überlappungen der Syndrome besteht bei manchen Autoren die Ansicht, dass die Zuordnung der Patienten zu den beiden unterschiedlichen Entitäten CAE und JAE aufgrund einer vermeintlich unterschiedlichen Prognose sinnvoll ist (Loiseau et al., 1995). Im Gegensatz dazu und in Übereinstimmung mit Bartolomei et al. (1997) und Trinka et al. (2004) konnten wir in der vorliegenden Studie keinen Unterschied der Remissionsraten von Patienten mit CAE und JAE nachweisen. Weiterhin haben in unserer Studienpopulation weder das Manifestationsalter allein noch die Verlaufsform der Absencen einen Einfluss auf die Prognose. Somit spricht dieser wichtige klinische Aspekt gegen die dichotome Unterteilung in eine kindliche und eine juvenile Form.

Um eine universell gültige Einteilung zu erhalten, fordern manche Autoren eine Erneuerung der Klassifikation unter Berücksichtigung des Anfallsmusters bzw. des Anfallstyps, unabhängig vom Erstmanifestationsalter (Andermann und Berkovic, 2001; Trinka et al., 2004). Andere plädieren dafür, das Auftreten von prognostisch ungünstigen Faktoren (z.B. von GTKA) in die Klassifikation einfließen zu lassen (z.B. benigne CAE vs. CAE + GTKA (Hirsch et al., 1994; Valentin et al., 2007)).

Die Vererbung der Epilepsien mit Absencen ist komplex und wahrscheinlich polygen und multifaktoriell (Wirrell, 2003). Dies könnte die unterschiedlichen IGE Subsyndrome und auch die „unterschiedlichen prognostischen Szenarien“ bei Patienten mit CAE erklären (Remission oder Progression zu JME) (Trinka et al., 2004).

Nicht nur bei den IGE, sondern auch bei den Epilepsien insgesamt wird über ein neues nosologisches Konzept diskutiert (Capovilla et al., 2009; Berg et al., 2010; Wolf, 2010; Berg and Scheffer, 2011). Vor dem Hintergrund zunehmender molekularbiologischer Erkenntnisse ist klassifikatorisch die gängige Dichotomie (idiopathisch vs. symptomatisch und generalisiert vs. fokal) nicht mehr aufrecht zu halten. Einerseits würden heute – gestützt durch moderne Bildgebungsverfahren – bei generalisierten Epilepsien auch fokale Ursprünge vermutet und andererseits

symptomatische Epilepsien auf eine genetische Ätiologie zurückgeführt. So wurden postmortem mikroskopisch kortikale Malformationen (Mikrodysgenesien) schon vor drei Jahrzehnten bei Patienten mit IGE entdeckt (Meencke und Janz, 1984). Darüber hinaus besteht die Ansicht, dass die Ursache sowohl für idiopathische als auch für symptomatische Epilepsien in demselben zentralen Pathomechanismus einer angeborenen bzw. erworbenen Funktionsstörung von Ionenkanälen liegt (Helbig et al., 2008).

Dennoch besteht laut Janz et al. (1994) ohne Zweifel eine enge Verwandtschaft bezüglich der Symptomatologie, Genetik und Behandlung bei den IGE-Subsyndromen CAE, JAE, JME und Aufwach-Grand mal, im Gegensatz zu anderen IGE-Formen. Man könne also von einer „Verwandtschaft unterschiedlichen Grades“ sprechen, anstatt sich auf eine eindeutig dichotome Klassifikation oder das Konzept des Kontinuums festzulegen.

Die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung zeigen in dem wichtigen klinischen Aspekt der Prognose bzw. Remissionsrate keine Unterschiede zwischen der kindlichen und der juvenilen Absence-Epilepsie. Dies unterstützt die Einschätzung, dass die beiden Absence-Epilepsien eine Entität darstellen. Die unterschiedliche klinische Verlaufsform mit pyknoleptischen und nicht-pyknoleptischen Absencen ist sehr wahrscheinlich Folge des unterschiedlichen Manifestationsalters und damit des unterschiedlichen Reifegrads des Gehirns. Weiteres Wissen werden zukünftige Genanalysen liefern.

# Literaturverzeichnis

- Andermann, F., and Berkovic, S.F. (2001). Idiopathic Generalized Epilepsy with Generalized and Other Seizures in Adolescence. *Epilepsia* 42, 317–320.
- Asconapé, J.J., and Penry, J.K. (1991). Poststroke seizures in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 7, 483–492.
- Bartolomei, F., Roger, J., Bureau, M., Genton, P., Dravet, C., Viallat, D., and Gastaut, J.L. (1997). Prognostic factors for childhood and juvenile absence epilepsies. *Eur. Neurol.* 37, 169–175.
- Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D.C., Malmgren, K., Sander, J.W., Tomson, T., and Hauser, W.A. (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 51, 671–675.
- Berg, A.T., and Scheffer, I.E. (2011). New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 52, 1058–1062.
- Berg, A.T., and Shinnar, S. (1994). Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 44, 601–608.
- Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., Van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51, 676–685.
- Berkovic, S.F., Andermann, F., Andermann, E., and Gloor, P. (1987). Concepts of absence epilepsies. *Neurology* 37, 993–993.
- Bianchi, A., Viaggi, S., and Chiossi, E. (2003). Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcreen Study. *Seizure* 12, 203–210.
- Blume, W.T., Lüders, H.O., Mizrahi, E., Tassinari, C., Van Emde Boas, W., and Engel, J. (2001). Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42, 1212–1218.
- Bouma, P.A., Westendorp, R.G., Van Dijk, J.G., Peters, A.C., and Brouwer, O.F. (1996). The outcome of absence epilepsy: a meta-analysis. *Neurology* 47, 802–808.
- Callenbach, P.M.C., Bouma, P.A.D., Geerts, A.T., Arts, W.F.M., Stroink, H., Peeters, E.A.J., Van Donselaar, C.A., Peters, A.C.B., and Brouwer, O.F. (2009). Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsy Res.* 83, 249–256.
- Camfield, C.S., and Camfield, P.R. (2007). Long-term social outcomes for children with epilepsy. *Epilepsia* 48, 3–5.

Capovilla, G., Berg, A.T., Cross, J.H., Moshe, S.L., Vigeveno, F., Wolf, P., and Avanzini, G. (2009). Conceptual dichotomies in classifying epilepsies: Partial versus generalized and idiopathic versus symptomatic (April 18-20, 2008, Monreale, Italy). *Epilepsia*.

Chadwick, D. (1993). Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *BMJ* 306, 1374–1378.

Chadwick, D. (2006). Starting and Stopping Treatment for Seizures and Epilepsy. *Epilepsia* 47, 58–61.

Covanis, A., Skiadas, K., Loli, N., Lada, C., and Theodorou, V. (1992). Absence epilepsy: early prognostic signs. *Seizure* 1, 281–289.

Cowan, L.D. (2002). The epidemiology of the epilepsies in children. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 8, 171–181.

Currier, R.D., Kooi, K.A., and Saidman, L.J. (1963). Prognosis of “pure” petit mal; a follow-up study. *Neurology* 13, 959–967.

Dieterich, E., Baier, W.K., Doose, H., Tuxhorn, I., and Fichsel, H. (1985). Longterm follow-up of childhood epilepsy with absences. I. Epilepsy with absences at onset. *Neuropediatrics* 16, 149–154.

Dooley, J., Gordon, K., Camfield, P., Camfield, C., and Smith, E. (1996). Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology* 46, 969–974.

Doose, H., Völzke, E., and Scheffner, D. (1965). [Course forms of infantile epilepsies with spike waves absences]. *Arch Psychiatr Nervenkr* 207, 394–415.

Duncan, J.S., and Panayiotopoulos, C.P. (1995). Typical absences and related epileptic syndromes. (Churchill Livingstone International), pp. 167–173.

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

Gastaut, H., and Zifkin, B.G. (1985). Classification of the epilepsies. *J Clin Neurophysiol* 2, 313–326.

Gloor, P., Metrakos, J., Metrakos, K., Andermann, E., and Van Gelder, N. (1982). Neurophysiological, genetic and biochemical nature of the epileptic diathesis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 45–56.

Grosso, S., Galimberti, D., Vezzosi, P., Farnetani, M., Di Bartolo, R.M., Bazzotti, S., Morgese, G., and Balestri, P. (2005). Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia* 46, 1796–1801.

Guilhoto, L.M.F.F., Manreza, M.L.G., and Yacubian, E.M.T. (2003). Syndromic classification of patients with typical absence seizures. *Arq Neuropsiquiatr* 61, 580–587.

Helbig, I., Scheffer, I.E., Mulley, J.C., and Berkovic, S.F. (2008). Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol* 7, 231–245.

Held C.F., Hern S.A. (1786). *Tissot's medicinisches, praktisches Handbuch aus dessen sämtlichen Schriften herausgezogen.* (Leipzig: Jacobaer).

Hertoft, P. (1963). The Clinical, Electroencephalographic and Social Prognosis in Petit Mai Epilepsy. *Epilepsia* 4, 298–314.

Hirsch, E., Marescaux, C., and Blanc-Platier, A. (1994). What are the relevant criteria for a better classification of epileptic syndromes with typical absences? In: *Idiopathic Generalized Epilepsies: Clinical, Experimental and Genetic Aspects* A. Malafosse, P. Genton, R. Bernasconi, D. Broglin, E. Hirsch, and C. Marescaux, eds. (London: John Libbey Eurotext), pp. 87–93.

Hirsch, E., Thomas, P., and Panayiotopoulos, C. (2008). Childhood and juvenile absence epilepsies. In: *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*. J.J. Engel, and T. Pedley, eds. (Philadelphia: Lippincott William and Wilkins), pp. 2397–2411.

Hirtz, D., Thurman, D.J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A.R., and Zalutsky, R. (2007). How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology* 68, 326–337.

ILAE (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 30, 389–399.

Jacoby, A. (1992). Epilepsy and the quality of everyday life. Findings from a study of people with well-controlled epilepsy. *Soc Sci Med* 34, 657–666.

Jallon, P., and Latour, P. (2005). Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 46 *Suppl* 9, 10–14.

Janz, D. (1997). The Idiopathic Generalized Epilepsies of Adolescence with Childhood and Juvenile Age of Onset. *Epilepsia* 38, 4–11.

Janz, D. (1998). *Die Epilepsien. 2. unveränderte Auflage* (Stuttgart: Thieme).

Janz, D., Beck-Mannagetta, G., and Sander, T. (1992). Do idiopathic generalized epilepsies share a common susceptibility gene? *Neurology* 42, 48–55.

Janz, D., Beck-Mannagetta, G., Spröder, B., Spröder, J., and Waltz, S. (1994). Childhood absence epilepsy (pyknolepsy) and juvenile absence epilepsy: one or two syndromes? In: *Epileptic Seizures and Syndromes* P. Wolf, ed. (London: John Libbey), pp. 115–126.

Kjeldsen, M.J., Corey, L.A., Christensen, K., and Friis, M.L. (2003). Epileptic seizures and syndromes in twins: the importance of genetic factors. *Epilepsy Res.* 55, 137–146.

Lennox, W.G. (1951). The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc* 146, 529–536.

Livingston, S., Torres, I., Pauli, L.L., and Rider, R.V. (1965). Petit mal epilepsy. Results of a prolonged follow-up study of 117 patients. *JAMA* 194, 227–232.

Loiseau, P. (1992). Childhood absence epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood, and adolescence* J. Roger, C. Dravet, M. Bureau, F. Dreifuss, and P. Wolf, eds. (London: J. Libbey), pp. 135–150.

Loiseau, P., Duché, B., and Pédespan, J.M. (1995). Absence epilepsies. *Epilepsia* 36, 1182–1186.

Loiseau, P., Panayiotopoulos, C., and Hirsch, E. (2002). Childhood absence epilepsy and related syndromes. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* J. Roger, M. Bureau, and C. Dravet, eds. (Eastleigh: John Libbey), pp. 285–303.

MacDonald, B.K., Cockerell, O.C., Sander, J.W., and Shorvon, S.D. (2000). The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 123 ( Pt 4), 665–676.

Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group (1991). Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet* 337, 1175–1180.

Meencke, H.J., and Janz, D. (1984). Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 25, 8–21.

Nicolson, A., Appleton, R.E., Chadwick, D.W., and Smith, D.F. (2004a). The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 75–79.

Nicolson, A., Chadwick, D.W., and Smith, D.F. (2004b). A comparison of adult onset and “classical” idiopathic generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 72–74.

Obeid, T. (1994). Clinical and genetic aspects of juvenile absence epilepsy. *J. Neurol.* 241, 487–491.

Olsson, I., and Hagberg, G. (1991). Epidemiology of absence epilepsy. III. Clinical aspects. *Acta Paediatr Scand* 80, 1066–1072.

Overweg, J. (1995). Withdrawal of antiepileptic drugs (AEDs) in seizure-free patients, risk factors for relapse with special attention for the EEG. *Seizure* 4, 19–36.

Overweg, J., Binnie, C.D., Oosting, J., and Rowan, A.J. (1987). Clinical and EEG prediction of seizure recurrence following antiepileptic drug withdrawal. *Epilepsy Research* 1, 272–283.

Panayiotopoulos, C. (1994). The clinical spectrum of typical absence seizures and absence epilepsies. In: *Idiopathic Generalized Epilepsies: Clinical, Experimental and Genetic Aspects* A. Malafosse, P. Genton, E. Hirsch, R. Bernasconi, D. Broglin, and C. Marescaux, eds. (London: John Libbey Eurotext), pp. 75–85.

Panayiotopoulos, C. (1997). Absence epilepsies. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook* J. Engel, T.A. Pedley, and J. Aicardi, eds. (Philadelphia: Lippincott-Raven), pp. 2327–2346.

Pavlović, M., Jović, N., and Pekmezović, T. (2011). Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 20, 520–525.

Perucca, E., and Meador, K.J. (2005). Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol. Scand., Suppl.c* 181, 30–35.

Pfäfflin, M. (2011). Epidemiologie der Epilepsien. Informationsblatt 28 des Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. <http://www.dgfe.info/home/showdoc,id,387,aid,4163.html>.

Reynolds, E.H. (2002). The ILAE/IBE/WHO epilepsy global campaign history. International League Against Epilepsy. International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia* 43 *Suppl* 6, 9–11.

Sadleir, L.G., Farrell, K., Smith, S., Connolly, M.B., and Scheffer, I.E. (2006). Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology* 67, 413–418.

Sato, S., Dreifuss, F.E., Penry, J.K., Kirby, D.D., and Palesch, Y. (1983). Long-term follow-up of absence seizures. *Neurology* 33, 1590–1595.

Seneviratne, U., Cook, M., and D'Souza, W. (2012). The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 53, 2079–2090.

Shinnar, S., and Pellock, J.M. (2002). Update on the Epidemiology and Prognosis of Pediatric Epilepsy. *J Child Neurol* 17, S4–S17.

Shinnar, S., Berg, A.T., Moshé, S.L., Kang, H., O'Dell, C., Alemany, M., Goldensohn, E.S., and Allen Hauser, W. (1994). Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospective study. *Annals of Neurology* 35, 534–545.

Sillanpää, M. (2000). Long-term outcome of epilepsy. *Epileptic Disord* 2, 79–88.

Specchio, L.M., Tramacere, L., Neve, A.L., and Beghi, E. (2002). Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, 22–25.

Tissot, S.A.A.D. (1770). *Traité de l'épilepsie: faisant le tome troisième du Traité des nerfs...* (P.F. Didot le jeune).

- Tovia, E., Goldberg-Stern, H., Shahar, E., and Kramer, U. (2006). Outcome of children with juvenile absence epilepsy. *J. Child Neurol.* 21, 766–768.
- Trinka, E. (2005). Absences in adult seizure disorders. *Acta Neurologica Scandinavica* 112, 12–18.
- Trinka, E., Baumgartner, S., Unterberger, I., Unterrainer, J., Luef, G., Haberlandt, E., and Bauer, G. (2004). Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J. Neurol.* 251, 1235–1241.
- Valentin, A., Hindocha, N., Osei-Lah, A., Fisniku, L., McCormick, D., Asherson, P., Moran, N., Makoff, A., and Nashef, L. (2007). Idiopathic generalized epilepsy with absences: syndrome classification. *Epilepsia* 48, 2187–2190.
- Vermeulen, J., and Aldenkamp, A.P. (1995). Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: A review of 25 years of research. *Epilepsy Research* 22, 65–95.
- Verrotti, A., Trotta, D., Salladini, C., Morgese\*, G., and Chiarelli, F. (2003). Risk factors for recurrence of epilepsy and withdrawal of antiepileptic therapy: a practical approach. *Annals of Medicine* 35, 207–215.
- Wirrell, E.C. (2003). Natural history of absence epilepsy in children. *Can J Neurol Sci* 30, 184–188.
- Wirrell, E., Camfield, C., Camfield, P., and Dooley, J. (2001). Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with absence epilepsy. *Epilepsia* 42, 760–763.
- Wirrell, E.C., Camfield, C.S., Camfield, P.R., Gordon, K.E., and Dooley, J.M. (1996). Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 47, 912–918.
- Wolf, P. (1992). Juvenile absence epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood, and adolescence* J. Roger, C. Dravet, M. Bureau, F. Dreifuss, and P. Wolf, eds. (London: J. Libbey), pp. 307–312.
- Wolf, P. (2010). Much ado about nothing? *Epilepsia* 51, 717–718.
- Wolf, P., and Inoue, Y. (1984). Therapeutic response of absence seizures in patients of an epilepsy clinic for adolescents and adults. *J. Neurol.* 231, 225–229.

# Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andrea Kirschbaum, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeitverlauf bei der kindlichen und der juvenilen Absence-Epilepsie“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

# Lebenslauf

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

# Publikationen

## Posterbeiträge

M. Holtkamp, D. Janz, A. Kirschbaum *Long-term outcome in absence epilepsies*  
10th European Congress On Epileptology, London, 2012.

## Freie Vorträge

A. Kirschbaum, D. Janz, M. Holtkamp *Langzeit-Prognose von Epilepsien mit Absencen*

Tagung – Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, Stuttgart, 2012.

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützten.

Mein erster Dank richtet sich an meinen Doktorvater Prof. Dr. Martin Holtkamp für die exzellente Betreuung der Arbeit. Er war stets bereit, sich Zeit für meine Anliegen zu nehmen und stand mir äußerst kompetent mit Rat und Tat zur Seite. Vielen Dank für die konstruktiven Anregungen, die wertvollen Ratschläge und das große Engagement!

Ich bedanke mich ganz herzlich bei der Arbeitsgruppe "Klinische und experimentelle Epileptologie" der Neurologischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die allzeit konstruktive Kritik sowie die freundliche Arbeitsatmosphäre. Vor allem bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Alexander Kowski, der mir bei der Verwaltung der Daten durch Erstellung einer individuellen und auf die Bedürfnisse dieses Projekts ausgerichteten Datenbank sehr geholfen hat.

Darüber hinaus bedanke ich mich herzlich bei Prof. Dr. Dieter Janz und Frau Dr. Philine Senf für wertvolle Kritik und Anregungen bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit, die sie aufgrund eigener Erfahrungen weitergeben konnten.

Ich danke natürlich auch ganz herzlich allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben und ohne die diese Arbeit nicht zu Stande gekommen wäre.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die vom jüngsten bis zum ältesten Mitglied durch viel Geduld und Rücksichtnahme diese Arbeit erst ermöglichte. Mein größter Dank gebührt dabei meinem Mann Michael, der mich in meinem Vorhaben stets unterstützte, mir den notwendigen Freiraum schuf, mich immer wieder zu motivieren wusste und dessen Hilfe bei der Auswertung und Illustration der Daten sowie der Formatierung der Arbeit von unverzichtbarem Wert war.

# Verwendeter Fragebogen

FRAGEBOGEN (I) zum Anfallsleiden und der Behandlung

Studie: «Langzeitverlauf bei Anfallserkrankungen»

Wir bitten Sie, die folgenden Fragen – gegebenenfalls gemeinsam mit uns – nach bestem Wissen zu beantworten.

## ALLGEMEINES

Name und Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtstag: \_\_\_\_\_

## 1. ANFÄLLE

**1.1 Wann waren Sie zuletzt in der Epilepsie-Ambulanz des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin oder bei Herr Prof. Dr. Janz persönlich vorstellig? (Am besten Datum/zumindest Jahr angeben)**

---

**1.2 Hatten Sie seit dem letzten Besuch noch epileptische Anfälle?**

- Ja
- Nein (*bitte weiter zu Frage 2.1*)

**1.3 Wenn ja, wann war Ihr letzter Anfall?**

Absence (kurze Abwesenheit):

---

Zuckungen der Arme (mit erhaltenem Bewusstsein):

---

Großer Anfall:

---

**1.4 Waren Sie seit Ihrer letzten Untersuchung bei uns einmal längere Zeit, d.h. länger als 12 Monate, vollständig anfallsfrei (auch ohne Zuckungen oder Absenzen)?**

- Ja
- Nein

**1.5 Wenn ja:**

Wie lange? (Angabe in Jahren)

---

Wann war das?

---

**1.6 Wenn in den letzten 12 Monaten Anfälle auftraten, mit welcher Häufigkeit treten diese Anfälle auf? (Bitte beziehen Sie sich hier auf die letzten 12 Monate)**

**1.6.1 Absencen:**

- Täglich oder häufiger
- Wöchentlich oder häufiger
- Monatlich oder häufiger
- Halbjährlich oder häufiger
- Jährlich oder häufiger
- Seltener als 1x/Jahr

**1.6.2 Zuckungen der Arme (Myoklonien):**

- Täglich oder häufiger
- Wöchentlich oder häufiger
- Monatlich oder häufiger
- Halbjährlich oder häufiger
- Jährlich oder häufiger
- Seltener als 1x/Jahr

**1.6.3 Grosse Anfälle mit Bewusstlosigkeit (Grand Mal):**

- Täglich oder häufiger
- Wöchentlich oder häufiger
- Monatlich oder häufiger
- Halbjährlich oder häufiger
- Jährlich oder häufiger
- Seltener als 1x/Jahr

## 2. BEHANDLUNG

**2.1 Nehmen Sie zur Kontrolle Ihrer Anfälle noch Medikamente (Antiepileptika) ein?**

- Ja
- Nein

### 2.1.1 Wenn ja:

Welche Medikamente (Antiepileptika) nehmen Sie zur Zeit in welcher täglichen Dosis?

---

---

---

---

### 2.1.2. Wenn nein:

Welche Medikamente (Antiepileptika) haben Sie wann zuletzt und in welcher täglichen Dosis eingenommen?

---

---

---

---

**2.2 Haben Sie jemals versucht, die Dosis der Medikamente (Antiepileptika) zu reduzieren?**

- Niemals
- Einmal
- Mehrmals

**2.3 Wenn ja: Wann haben Sie die Medikamente (Antiepileptika) reduziert?**

---

**2.4 Wenn ja: Mit welchem Ergebnis? Ist dann erneut ein epileptischer Anfall aufgetreten? Und wie lange danach (in Tagen oder Wochen)?**

---

**2.5 Haben Sie jemals versucht, die Medikamente (Antiepileptika) ganz abzusetzen?**

Niemals

Einmal

Mehrmals

**2.6 Wenn ja: Wann haben Sie die Medikamente (Antiepileptika) ganz abgesetzt?**

---

**2.7 Wenn ja: Mit welchem Ergebnis? Ist dann erneut ein epileptischer Anfall aufgetreten? Und wie lange danach (in Tagen oder Wochen)?**

---

### **3. WEITERE ERKRANKUNGEN**

**3.1 Haben Sie körperliche oder seelische/psychische Erkrankungen neben Ihrer Epilepsie?**

**3.1.1 Körperliche Erkrankungen:**

Bitte beschreiben:

---

---

---

---

**3.1.2 Psychische Erkrankungen:**

- Depression
- Angst
- Psychose
- Sucht
- andere: \_\_\_\_\_

## 4. Beruf und Familie

**4.1 In welchem Bereich waren Sie mit welcher Funktion als letztes beruflich tätig?**

---

**4.2 Bitte machen Sie die folgenden Angaben zu Ihrer allgemeinen sozialen Situation:**

**4.2.1 Aktuelle und frühere berufliche Situation (Mehrfachauswahl):**

- angestellt (jetzt oder früher)
- selbstständig (jetzt oder früher)
- arbeitslos; falls ja, seit: \_\_\_\_\_
- erwerbsunfähig; falls ja, seit: \_\_\_\_\_
- berentet; falls ja, seit: \_\_\_\_\_
- anderes: \_\_\_\_\_

**4.2.2 Bildungsgrad:**

- Hauptschulabschluss
- Realschulabschluss
- Fachabitur
- Abitur
- Hochschulabschluss
- anderes: \_\_\_\_\_

**4.2.3 Familienstand:**

- ledig
- verheiratet, wenn ja wie häufig?: \_\_\_\_\_
- geschieden, wenn ja wie häufig?: \_\_\_\_\_
- in Partnerschaft lebend
- verwitwet
- anderes: \_\_\_\_\_

**4.3 Hat sich seit Ihrer letzten Untersuchung bei uns in Ihrem Leben etwas Wesentliches verändert, etwa in beruflicher, familiärer oder ganz persönlicher Hinsicht?**

Bitte beschreiben (mit Zeitangabe): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**4.4 Hatten Ihrer Meinung nach solche Begebnisse einen positiven oder negativen Einfluss auf die Anfallsneigung?**

Bitte beschreiben: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

