

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

Dissertation

Die Langzeitprognose von Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Hannah Merkle
aus Ulm

Datum der Promotion:

6.September 2019

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in

Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H, & Janz D (2014). Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: Forty years of follow-up. *Annals of Neurology*, 75: 298-302.

Vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D & Holtkamp M (2017). Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia*, 58: 1.244-1.250.

Näheres zu den Anteilen des Autors dieser Disseration siehe Kapitel „Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen“.

Inhaltsverzeichnis:

1 Einleitung	10
1.1. Historische Betrachtung	10
1.2. Definition	12
1.3. Klinik	13
1.4. Epidemiologie	15
1.5. Charakteristika	16
1.5.1. Manifestationsalter	16
1.5.2. Diagnostik	17
1.5.3. Genetik	18
1.5.4. Therapie	19
1.5.3. Bindung an den Schlaf-Wach-Rhythmus	21
1.5.4. Psycho-soziale Variablen	21
1.6. Die Epilepsie mit Aufwach-Grand mal in Abgrenzung zur Absencen- und juvenilen myoklonischen Epilepsie	22
1.7. Gruppe der Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie mit (reinen) diffusen Grand Mal	23
1.8. Studienlage zum Langzeitverlauf der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal	23
1.9. Ziele dieser Arbeit	24
2 Methodik	26
2.1. Patientenauswahl	26
2.1.1. Das Janz-Archiv	26
2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.2. Datenerhebung	28
2.2.1. Fragebogen zum Anfallsleiden und der Behandlung	29
2.2.2. Fragebogen zur sozialen Lebenssituation	29
2.2.4. Ablauf der Befragung	30
2.3. Rücklauf der Fragebögen	30
2.5. Gruppe der Patienten mit diffusen Grand mal	31
2.6. Datenmanagement	32
3. Ergebnisse	33
3.1. Die Studienpopulation	33
3.2. Basisdaten der Studienpopulation	34
3.3. Basisdaten zur Epilepsie	34
3.3.1. Manifestationsalter	34
3.3.2. Familienanamnese	35
3.3.3. Auffälligkeiten im EEG	35
3.3.4. Anfallsauslöser	35
3.4. Remission	36
3.4.1. Remission und Lebensalter	36
3.4.2. Prädiktoren für ausbleibende 5-jährige terminale Remission	38
3.5. Antikonvulsive Behandlung	41

3.5.1. Reduktion und Absetzen der antikonvulsiven Medikation.....	44
3.5.2. Anzahl der Anfälle bis zum Behandlungsbeginn	46
3.5.3. Anfallsfrequenz, Gesamtzahl der Anfälle im Leben und anfallsfreie Perioden	46
3.5.4. Krankenhausaufenthalte	47
3.6. Lebenserwartung.....	48
3.7. <i>Psycho-soziale Variablen</i>	48
3.7.1. Lebensqualität und Lebenszufriedenheit	48
3.7.2. Ausbildung.....	48
3.7.3. Berufsleben	49
3.7.4. Angst vor einem weiteren Anfall.....	49
3.7.5. Beeinträchtigung des Lebens durch die Epilepsie/ antikonvulsive Medikamente	49
3.7.6. Sozialer Kontext	49
3.7.7. Psychotherapie.....	49
3.7.8. Alkoholkonsum.....	49
3.8. <i>Die Gruppe der Patienten mit diffusen Grand mal</i>	50
3.8.1. Deskription	50
3.8.2. Remission	51
3.8.3. Remission und Lebensalter.....	51
3.8.4. Antikonvulsive Behandlung	51
3.8.5. Absetzen der Medikation.....	52
3.8.6. Remission und antikonvulsive Medikamente	52
3.8.7. Krankenhausaufenthalte	52
3.8.8. Gesamtanzahl der Anfälle im Krankheitsverlauf	52
3.9. <i>Unterschiede zwischen den beiden Gruppen</i>	53
4 Diskussion.....	55
4.1. <i>Basisdaten der Studienpopulation im Vergleich</i>	57
4.2. <i>Remissionsrate im Vergleich mit anderen Studien</i>	59
4.3. <i>Antikonvulsive Medikation und Rezidiv nach Absetzen der antikonvulsiven Medikation</i>	60
4.5. <i>Die Epilepsie mit Aufwach-Grand mal als eigenständige Entität oder als Teil eines neurbiologischen Kontinuums der idiopathisch generalisierten Epilepsien</i>	63
4.6. <i>Mortalität, Komorbidität und psychosoziale Prognose</i>	70
4.7. <i>Limitationen der Studie</i>	73

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis:

TABELLE 1: ANTEIL DER EPILEPSIE MIT AUFWACH-GRAND MAL AN ALLEN EPILEPSIEN	16
TABELLE 2: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN PATIENTEN, DEREN DATEN DIREKT (MITTELS FRAGEBOGEN) UND INDIREKT (MITTELS KRANKENAKTE) ERHOBEN WURDEN.....	34
TABELLE 3: VERGLEICH DER MERKMALE DER PATIENTEN MIT UND OHNE 12-MONATIGE REMISSION	39
TABELLE 4: VERGLEICH DER MERKMALE DER PATIENTEN MIT UND OHNE 5-JÄHRIGE REMISSION	39
TABELLE 5: VERGLEICH DER MERKMALE DER PATIENTEN MIT UND OHNE 10-JÄHRIGE REMISSION	40
TABELLE 6: VERGLEICH DER MERKMALE DER PATIENTEN MIT UND OHNE 20-JÄHRIGER REMISSION	40
TABELLE 7: EINGESETZTE ANTIKONVULSIVA	43
TABELLE 8: ABSETZVERSUCHE DER ANTIKONVULSIVA.....	45
TABELLE 9: TODESALTER VERSUS LEBENSERWARTUNG	48
TABELLE 10: BASISDATEN DER GRUPPE DER PATIENTEN MIT DIFFUSEN GRAND MAL	50
TABELLE 11: VERGLEICH DER PATIENTEN MIT AUFWACH-GRAND MAL UND DIFFUSEN GRAND MAL.....	53
ABBILDUNG 1: ÜBERSICHT ÜBER DEN RÜCKLAUF DER FRAGEBÖGEN	31
ABBILDUNG 2: VERTEILUNG DES MANIFESTATIONSALTERS.....	35
ABBILDUNG 3: ANTEIL DER PATIENTEN IN TERMINALER REMISSION	36
ABBILDUNG 4: ANTEIL DER PATIENTEN IN TERMINALER REMISSION IM VERLAUF.....	36
ABBILDUNG 5: ANTIKONVULSIVE MEDIKATION	41
ABBILDUNG 6: ANTIKONVULSIVA UND REMISSION	42
ABBILDUNG 7: ANTEIL DER PATIENTEN IN REMISSION OHNE ANTIKONVULSIVE MEDIKATION	44
ABBILDUNG 8: LATENZ ZWISCHEN ABSETZEN DER ANTIKONVULSIVEN MEDIKATION UND REZIDIV	45
ABBILDUNG 9: LATENZ ZWISCHEN REDUKTION DER ANTIKONVULSIVEN MEDIKATION UND REZIDIV	45
ABBILDUNG 10: GESAMTANZAHL DER ANFÄLLE IM KRANKHEITSVERLAUF	47
ABBILDUNG 11: ANZAHL DER KRANKENHAUSAUFENTHALTE	47
ABBILDUNG 12: ANTEIL DER PATIENTEN MIT DIFFUSEN GRAND MAL IN TERMINALER REMISSION	51
ABBILDUNG 13: GESAMTANZAHL DER ANFÄLLE IM KRANKHEITSVERLAUF	52

Zusammenfassung:

Einleitung: Die Epilepsie mit reinen Aufwach-Grand mal (AGM) wird den idiopathisch generalisierten Epilepsien (bzw. generalisierten genetischen Epilepsien) zugeordnet. In der vorliegenden Studie wurde die Langzeitprognose von Patienten mit dieser Epilepsieform sowie deren antikonvulsive Medikation nebst Absetzversuchen erfasst. Ziel war es, unabhängige Prädiktoren für das Ausbleiben einer 5-jährigen terminalen Remission zu identifizieren. Zudem sollte die Langzeitprognose in Vergleich gesetzt werden zu Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie mit (reinen) diffusen bzw. „random“ Grand mal (RGM).

Methodik: Einschlusskriterium stellte eine Epilepsie mit reinen AGM und einem mindestens 20-jährigen Follow-up dar. Die Studienpopulation bestand aus 52 ehemaligen Patienten der Epilepsiesprechstunde von Prof. Dr. Janz. Daten von 42 Patienten konnten retrospektiv mittels eines Fragebogens (23 Patienten) bzw. anhand eines mindestens 20-jährigen Follow-up in den Krankenakten (19 Patienten) gewonnen werden. Die Vergleichsgruppe umfasste 15 Patienten mit RGM.

Ergebnisse: Mit einer Rekrutierungsrate von 81% konnten die Daten von 42 Patienten (60 ± 13 Jahre zum Zeitpunkt der Erhebung) mit einem mittleren Follow-up von 40 ± 13 Jahren erfasst werden. 62% der Patienten waren in den fünf vorangehenden Jahren anfallsfrei, ein Drittel der Patienten in den letzten 20 Jahren. Unabhängiger Prädiktor für eine fehlende Anfallsfreiheit stellte das Alter beim letzten Kontakt dar: Je jünger die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu sein. 79% der Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung antikonvulsiv behandelt, bevorzugt mit Valproinsäure (45,5%). Ein Drittel der Patienten in 5-jähriger terminaler Remission nahm keine antikonvulsive Medikation ein. Bei 45% der Patienten wurde die Medikation mindestens einmal abgesetzt, zwei Drittel hatten dann ein Anfallsrezidiv, 50% davon innerhalb von einem Jahr. Im Vergleich zu den Patienten mit RGM ergaben sich keine prognostischen Unterschiede. Schlafentzug als Anfallsauslöser wurde jedoch signifikant häufiger bei Patienten mit einer Epilepsie mit AGM genannt.

Schlussfolgerung: Diese Studie ist eine der wenigen Langzeitstudien zur Epilepsie mit AGM, die Patienten hatten ein mittleres Follow-up von 40 Jahren. Bisherige Studien weisen auf eine günstige Anfallsprognose hin. Dies ist kongruent mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, gleichwohl Patienten einer Spezialambulanz und damit vermutlich schwereren Krankheitsverläufen untersucht wurden. Trotz einer vergleichsweise hohen Rezidivrate nach Absetzen der antikonvulsiven Medikation können Absetzversuche der Medikation mit zunehmendem Lebensalter und längerer Behandlungsdauer gerechtfertigt sein, da das Erreichen einer Remission eine Funktion des (zunehmenden) Alters zu sein scheint. Das Fehlen prognostischer Unterschiede zwischen Patienten mit RGM und AGM deckt sich mit dem aktuellen Konsens der ILAE (Internationale Liga gegen Epilepsie), beide Entitäten zur „Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen“ zu fusionieren.

Summary:

Objective: Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures on awakening (EGTCS-A) is attributed to the idiopathic generalized epilepsies (respectively generalized genetic epilepsies). This study evaluated the long-term seizure outcome and need for ongoing antiepileptic treatment of patients with EGTCS-A. The objective was to identify independent predictors of lacking 5-year terminal seizure remission and to compare patients with EGTCS-A to those with generalized tonic-clonic seizures by random (EGTCS-R) regarding seizure outcome.

Methods: Inclusion criteria of this retrospective study were EGTCS-A and a follow-up of at least 20 years. GTCS had to be the only seizure type. Fifty-two former patients treated by Prof. Dr. Janz at an institutional tertiary care outpatient clinic were included. Data of 42 patients was collected by questionnaire (23 patients) or outpatient charts (19 patients). In a further analysis, this group was compared to 15 patients with EGTCS-R.

Results: With an recruitment rate of 81%, data of 42 patients (mean age, 60 ± 13 years) with an average follow-up of 40 ± 13 years could be analyzed. 62% of all patients had been terminally seizure-free for at least 5 years, one third in the preceding 20 years. Age at investigation was identified to independently predict lacking seizure-remission: the younger the patients were at the time of investigation, the more unlikely their epilepsy had resolved. At the end of follow-up, 79% of all patients were treated with antiepileptic drugs (AED), preferably with valproic acid (45.5%). One third of the patients in 5-year terminal remission were AED-free. 45% of all patients had discontinued AED treatment at least once, two-thirds had a seizure relapse, 50% of those within 1 year. Long-term seizure outcome did not differ between patients with EGTCS-A und EGTCS-R. Sleep deprivation as a trigger for seizures was mentioned significantly more often by patients with EGTCS-A.

Conclusions: This is one of the few studies on long-term seizure outcome of EGTCS-A, mean follow-up is 40 years. Consistent with this study, available studies indicate a favorable long-term prognosis. Although a high seizure recurrence rate after discontinuation of the antiepileptic drugs is known, antiepileptic drug withdrawal may be justified with increasing age and treatment duration. With respect to seizure-outcome, there were no differences between patients with EGTCS-A und EGTCS-R. This finding is congruent with the current consensus of the ILAE

(International League Against Epilepsy) to merge these two entities into the syndrome of „epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone“.

1 Einleitung

1.1. Historische Betrachtung

Fast 150 Jahre vor Implementierung unseres heutigen Konzepts der idiopathisch generalisierten Epilepsien (Commission on Classification and Terminology 1989) bzw. der generalisierten genetischen Epilepsien (Scheffer et al. 2017) lagen bereits Mitte des 19. Jahrhunderts erste Beschreibungen vom regelhaften Auftreten epileptischer Anfälle nach dem Aufwachen vor.[1], [2] So beschrieb Louis Delasiauve in seinem Werk „Traité de l'épilepsie: histoire, traitement, médecine légale“ (1854) die bei einem Teil seiner Patienten wiederkehrende klare Bindung der Anfälle an den Tag, die Nacht, den Morgen oder den Abend. Er berichtete über einen Patienten, welcher vermutlich an einer Aufwach-Grand mal Epilepsie erkrankt war: [3]

„L'épilepsie a, comme on l'a dit, ses moment d'élection. Parfois, les accès surgissent indistinctement à toutes les heures de la journée; en d'autre cas, obéissant à une sorte d'habitude, ils se reproduisent le jour ou la nuit, le matin ou le soir, sans cause connue, ou en raison d'une circonstance appréciable. Des épileptiques sont, par exemple, pris d'attaques après s'être couchés, au sortir du lit, ou à l'issue des repas. On trouve mentionné dans les ouvrages plusieurs faits de ce genre. Nous en avons nous-meme observé quelques-uns: Cést ordinairement un quart –d'heure ou une demi-heure après son lever, qu'un des nos malades, Jav..., est atteint de ses crises.“

„Die Epilepsie hat, wie man sagt, ihre bevorzugten Momente. Manchmal erscheinen die Anfälle unterschiedslos zu allen Tageszeiten, in anderen Fällen, einer Art von Gewohnheit gehorchend, wiederholen sie sich tags oder nachts, am Morgen oder am Abend, ohne bekannte Ursache oder aufgrund eines nennenswerten Umstandes. Die Patienten mit Epilepsie werden beispielsweise nach dem Schlafenlegen von den Anfällen ergriffen oder bei Verlassen des Bettes oder am Ende des Essens. In den Werken findet man mehrere Schilderungen solcher Fälle. Wir haben selber einige beobachtet: Jav..., einer unserer Kranken wurde gewöhnlich eine viertel oder halbe Stunde nach dem Aufstehen von seinen Anfällen ergriffen.“

Auch Edward Henry Sieveking schildert in seinem Werk „On Epilepsy and Epileptiform Seizures, their Causes, Pathology, and Treatment“ (1861) ein zirkadianes Auftreten der epileptischen Anfälle.[4] Neben der von ihm bemerkten offenkundigen Häufung der Anfälle in

1 Einleitung

der Nacht erwähnte er eine zweite Gruppe von Patienten, die kurz nach dem Aufwachen Anfälle entwickelte. 1885 berichtete William Gowers in seinem Werk „Epilepsy and other chronic convulsive diseases: Their Causes, Symptoms and Treatment“ von seiner Untersuchung einer Kohorte von 840 Patienten und legte dar, dass bei 5% der Patienten ein ausschließliches Auftreten der Anfälle am frühen Morgen verzeichnet werden konnte.[5] Über einen möglichen Anfallsauslöser und den Zeitpunkt des ersten Anfalls zahlreicher Patienten schrieb Gowers folgendes:

„In 5 per cent the attacks occurred only in the early morning. A much larger number had their first attacks occurred only in the early morning, and many of these patients were in the habit of early rising, a habit which, it thus appears, should be practised with caution by those predisposed to epilepsy.“

„In 5% traten die Anfälle nur am frühen Morgen auf. Eine weit größere Anzahl hatte ihren ersten Anfall nur am frühen Morgen, und viele dieser Patienten hatten die Gewohnheit, früh aufzustehen, eine Gewohnheit, die, so scheint es, mit Vorsicht von denen gepflegt werden sollte, die eine Veranlagung zur Epilepsie haben.“

1929 untersuchten Langdon und Brian in ihrer Studie „Time of day in relation to convulsions in Epilepsy“ eine Population von 66 Patienten, von denen 61 – unserem heutigen Konzept folgend – den idiopathisch generalisierten / genetisch generalisierten Epilepsien zugeordnet werden konnten.[6] Die Autoren vollzogen eine Einteilung in „nocturnal“, „diurnal“ und „diffuse“ Anfällen. Bei genauerer Untersuchung der „diurnal group“ fanden sie eine Häufung der Anfälle nach dem Aufwachen (sowie zwei weitere, dezentere Schwerpunkte nachmittags und abends) und resümierten:

„The conclusion seems inevitable that in this group awakening and arising act as strong precipitants of convulsions.“

„Die Schlussfolgerung scheint zwangsläufig, dass in dieser Gruppe das Aufwachen und Aufstehen als starke Auslöser von Anfällen wirken.“

Helen Hopkins berichtete schließlich 1933, dass von 302 Patienten ein Drittel ihre Anfälle in der ersten Stunde nach dem Erwachen am Morgen erlebten (zitiert nach Wolf 1992).[7]

Im Jahre 1953 veröffentlichte Dieter Janz – zu jenem Zeitpunkt in Heidelberg klinisch und wissenschaftlich auf dem Gebiet der Epileptologie tätig – seine Arbeit „Aufwach-Epilepsie“

1 Einleitung

(als Ausdruck einer den „Nacht“- oder „Schlaf-Epilepsien“ gegenüberzustellenden Verlaufsform epileptischer Erkrankungen)‘ und definierte die „Aufwach-Epilepsie“ als separate Krankheitsform mit einer von der „Schlaf-Epilepsie“ deutlich zu unterscheidenden Entität.[8] Janz stellte fest, dass die tonisch-klonisch generalisierten Anfälle im Rahmen der Aufwach-Epilepsie tageszeitunabhängig 1 bis selten 2 Stunden nach dem Aufwachen auftraten, sich jedoch auch in Form sogenannter „Entlastungs“- oder „Feierabend“-Anfälle am Abend manifestieren konnten. Er führte weiter aus, dass sich im Krankheitsverlauf eine Verschiebung der Anfallszeitpunkte entwickeln konnte. Manche Patienten zeigten nach einigen Jahren Anfälle diffus über den Tag verteilt oder auch im Schlaf.[8] Ob dies die natürliche Entwicklung der Erkrankung ist oder aber Folge der antikonvulsiven Behandlung, blieb ungeklärt.

In Janz’ Patientenpopulation der zu jener Zeit „genuin“ genannten idiopathisch generalisierten Epilepsien machten die Epilepsien mit Aufwach-Grand mal 40% aus. 1962 führte Janz in seiner Arbeit „The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle“ erstmals aus, dass Aufwach-Epilepsien häufig mit sogenannten kleinen Anfällen (myoklonischen Anfällen und Absencen) assoziiert waren und meist Schlafentzug und Alkoholkonsum anfallsauslösende Faktoren darstellten.[9]

Eine genaue Definition und Einordnung der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal wurde schließlich 1989 im Bericht der ILAE (Internationale Liga gegen Epilepsie) veröffentlicht.[1]

1.2. Definition

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) ordnete die Epilepsie mit Aufwach-Grand mal 1989 als eigenständige Subgruppe den idiopathisch generalisierten Epilepsien zu. Als idiopathisch generalisiert wurden Epilepsien unbekannter Ätiologie definiert, die durch primär generalisierte Anfälle gekennzeichnet sind, altersgebunden auftreten und vermutlich genetisch bedingt sind.[1] Dazu wurden 1989 folgende Epilepsien gezählt:

Beginn im Kindesalter:

- Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe
- Benigne Neugeborenenkrämpfe
- Benigne myoklonische Epilepsie des Kleinkindesalters
- Epilepsie mit pyknoleptischen Absencen
(Pyknolepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters)

1 Einleitung

Beginn in der Adoleszenz:

- Juvenile Absencen-Epilepsie
- Juvenile myoklonische Epilepsie
- Epilepsie mit Aufwach-Grand mal bzw. mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
- Epilepsien mit spezifischen Anfallsauslösern

Seit 1989 wurde diese Klassifikation mehrmals überarbeitet, dient jedoch weiterhin als ein Fundament der syndromalen und ätiologischen Einteilung der Epilepsien im klinischen Alltag. Die eigenständige Rolle der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal wurde in den letzten Jahrzehnten zunehmend in Frage gestellt.

In der aktuellsten Klassifikation der ILAE aus dem Jahr 2017 wurden die „idiopathisch generalisierten Epilepsien“ durch den Begriff der „generalisierten genetischen Epilepsien“ ersetzt.[2] Wenngleich noch keine Kenntnis über spezifische genetische Mutationen besteht, so die ILAE, legten Zwillings- und Familienstudien eine genetische Ätiologie hinreichend nahe. Es wird in diesem Kontext auf die notwendige Differenzierung zwischen den Begrifflichkeiten genetisch und ver-/ererbbar hingewiesen. Darüber hinaus dürfe der Terminus der idiopathisch generalisierten Epilepsien für folgende Syndrome weiter verwendet werden: Absencen-Epilepsie des Kindesalters, juvenile Absencen-Epilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie und Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Da die hier vorliegende Studie vor Implementierung der neuen ILAE-Klassifikation durchgeführt wurde, wird im Folgenden weiter der Terminus der idiopathisch generalisierten Epilepsien benutzt.

1.3. Klinik

Die Klinik der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal äußert sich in tonisch-klonischen Anfällen, die primär generalisiert sind, d.h. bihemisphäriell synchronisiert beginnen. Die Patienten verlieren das Bewusstsein, der Rumpf wird kurzzeitig gebeugt. Augen und Mund werden geöffnet, es kommt zu einer Bulbusdeviation nach oben und eine plötzliche bilaterale tonische Anspannung der Muskulatur tritt auf. Die Beteiligung der Atemmuskulatur kann zu einem Initialschrei führen. Im Rahmen dieser tonischen Phase stürzt der Patient bei entsprechender Körperposition. Es entwickelt sich eine Zyanose, häufiger tritt eine Enuresis auf. Nach ca. 10-20 Sekunden folgt die

1 Einleitung

klonische Phase, die als Ausdruck einer wiederkehrenden, kurzzeitigen Entspannung von der tonischen Anspannung verstanden werden kann. Die Frequenz der Konvulsionen wird nach anfänglicher Zunahme im Verlauf geringer, es kann ein (meist lateral gelegener) Zungenbiss auftreten. Nachfolgend (nach max. 60-120 Sekunden) vertieft sich die Atmung, es tritt eine Muskelrelaxation auf, die ebenfalls zu einer Enuresis bzw. Enkopresis führen kann. Der Patient bleibt postiktal über einen weiteren variablen Zeitraum bewusstseinsgestört, es schließt sich eine von Desorientiertheit gekennzeichnete Aufwachphase an, häufiger schläft der Patient danach erneut ein.[10], [11]

Allerdings konnten semiologisch auch fokale Elemente der generalisiert tonisch-klonischen Anfälle bei idiopathisch generalisierten Epilepsien beobachtet werden. Niaz legt in seiner Publikation dar, dass bei 7 von 10 Patienten im Video-EEG eine initial adversive Kopfwendung beobachtet wurde. Es waren zudem Seitendifferenzen und Asynchronitäten der Klone erkennbar. Weitere Autoren bestätigen diese Befunde, Cassaubon et al. beschreiben zudem das Auftreten einer Fechterstellung im Rahmen eines Grand mal bei einem Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie.[12]–[15]

Wesentliches Charakteristikum der Aufwach-Grand mal ist, dass sie mehrheitlich (in > 90% der Fälle) tageszeitunabhängig bis zu 2 Stunden nach dem Aufwachen auftreten. Eine zweite Häufung der Anfälle kann zusätzlich in der Phase der Entspannung nach vorausgegangener Anstrengung (z.B. am Feierabend) vorliegen.[16]

Grand mal-States i.R. einer idiopathisch generalisierten Epilepsie sind ein seltenes Phänomen und werden auf dem Boden klinischer Erfahrung als gut therapierbar eingeschätzt.[17]

Das Nebeneinander von Absencen, myoklonischen Anfällen und Aufwach-Grand mal ist häufig. Schlafentzug stellt einen häufigen Anfallsauslöser dar, Janz konstatiert:

„We can assume that almost every seizure of awakening epilepsy is caused by lack of sleep.“
(„Wir können annehmen, dass nahezu jeder Anfall der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal durch Schlafmangel verursacht wird“).

Zudem besteht eine deutliche Neigung zur Photosensitivität, welche sich jedoch nicht bei Patienten mit Feierabend-Anfällen nachweisen ließ.[18] 62,5% von 72 Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal zeigten in einer Arbeit von Covanis Photosensitivität (in Form von generalisierten Spike-Wave-Entladungen), bei Genton et al. waren dies nur 24,4% der Kohorte.[19], [20] Als Erklärung für diese divergenten Befunde kann angeführt werden, dass einige Faktoren existieren, die auf den Nachweis von Photosensitivität Einfluss nehmen können, u.a. das Geschlecht (weibliche Prädisposition), die Vigilanz, die Einnahme von Antikonvulsiva,

1 Einleitung

die Stimulationstechnik, Schlafentzug, eine genetische Veranlagung und das Alter (Abnahme mit steigendem Alter).[21]

1.4. Epidemiologie

Betrachtet man die verschiedenen epidemiologischen Studien zur Epilepsie mit Aufwach-Grand mal zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den angloamerikanischen Studien und jenen aus dem französischen und deutschsprachigen Raum. Ein Grund hierfür mag unter anderem sein, dass sich das Konzept der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal im englischsprachigen Raum nur begrenzt durchsetzen konnte. Während in älteren Studien die Epilepsie mit Aufwach-Grand mal als ein häufiges Krankheitsbild imponiert, stehen demgegenüber aktuellere Daten, die leicht divergente, aber insgesamt geringere Häufigkeiten ergeben.[22] Bei Loiseau et al. (1986) hatten 3,7% der 1.033 ambulanten Patienten mit Epilepsie (im Alter zwischen 11-19 Jahren) eine Epilepsie mit reinen Aufwach-Grand mal. Kongruente Daten erhoben Schmitz und Wolf 1989 anhand einer adulten Kohorte einer Epilepsiesprechstunde (4,6%), wohingegen die englischen Allgemeinärzte/ Hausärzte in einer Inzidenzstudie von Manford et al. aus dem Jahre 1992 keinen einzigen Fall von einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal in einer Auswahl von 594 Patienten mit neu aufgetretener Epilepsie diagnostizierten.[23]–[25] Eine 1995 von Senanayake veröffentlichte Studie bezifferte den Anteil in einer großen Kohorte (1.250 Patienten im Alter von 4-72 Jahren, Median 14 Jahre) einer Klinik in Sri Lanka auf 3,6%.[26] Übereinstimmend zu der Publikation von Manford konnten Zarelli et al. 1999 in Rochester in einer Kohorte von 157 Patienten ebenfalls keine Aufwach-Grand mal-Epilepsie nachweisen.[27] Akiyama et al. aus Japan stellten 2001 bei 1.803 Kindern < 13 Jahre bei 0,83% die Diagnose, bei Unterberger et al. (von 2001) lag die Häufigkeit dann bei 2% von 3.355 Patienten der Spezialambulanz für Epilepsien.[28], [29] Eine Vergleichbarkeit der epidemiologischen Daten ist bedingt durch die unterschiedlichen Studiendesigns und Auswahlkriterien der Patienten (ambulant versus stationär, Epilepsie mit Aufwach-Grand mal mit bzw. ohne begleitende Absencen und myoklonische Anfälle, Altersdurchschnitt der Kohorte, etc.) offensichtlich nicht möglich. Zudem sind die Daten dadurch limitiert, dass Patienten mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal aufgrund ihrer in der Regel guten Behandelbarkeit in Spezialambulanzen unterrepräsentiert sein dürften. Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass sich in den vorgenannten Studien eine Spannweite der Häufigkeit von Epilepsien mit Aufwach-Grand mal bezogen auf alle Epilepsieformen von 1% bis 5% findet.

Tabelle 1: Anteil der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal an allen Epilepsien

Autor	<u>Loiseau et al.</u>	<u>Schmitz et al.</u>	<u>Manford et al.</u>	<u>Senanayake.</u>	<u>Zarrelli et al.</u>	<u>Akiyama et al.</u>	<u>Unterberger et al.</u>
	1986	1989	1992	1995	1999	2001	2001
Gesamt	1.033	699	594	1.250	157	1.803	3.355
AGM	3,7%	4,6%	-	3,6%	-	0,83%	2%

1.5. Charakteristika

1.5.1 . Manifestationsalter

Typischerweise liegt das Manifestationsalter der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal in der Adoleszenz, es findet sich jedoch eine größere Streuung als bei anderen Formen der idiopathisch generalisierten Epilepsien. In einer Studie von Janz und Purucker lag bei 82% der 88 Patienten das Manifestationsalter zwischen dem 12. und 24. Lebensjahr mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 17 Jahren und einer Spannweite vom 7. bis zum 45. Lebensjahr.[16] Bei Unterberger et al. waren die Patienten bei Erstmanifestation der Epilepsie durchschnittlich 16 Jahre alt mit einer Spannweite von 5 – 41 Jahren, während Genton bei seinen Patienten ein mittleres Manifestationsalter von 15 Jahren (Spannweite 5-25 Jahre) angab.[20], [29]

Reichsoellner et al. untersuchten, ob man Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie und einem späteren Krankheitsbeginn einer eigenen Entität der „Idiopathic generalized epilepsy of late onset“ zuordnen sollte.[30] 492 Patienten wurden in drei Altersgruppen unterteilt (Manifestation < 15 Jahre, 15-30 Jahre und > 30 Jahre). Es konnten keine relevanten Unterschiede in Bezug auf Prognose, Familienanamnese, EEG-Befund oder andere klinische Merkmale zwischen den Gruppen ausgemacht werden. Der einzige (erwartbare) Unterschied lag in der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Syndrome (juvenile myoklonische Epilepsie, kindliche und juvenile Absencen-Epilepsie, Epilepsie mit Aufwach-Grand) in den drei Altersgruppen.

Der Vergleich von EEG-Befunden[31] und Familienanamnesen[32] von Patienten mit einem Krankheitsbeginn < 20 Jahre mit denen > 20 Jahre zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Folgerichtig scheint die Gruppe mit „adult onset“ bzw. „late onset“ den klassischen idiopathisch generalisierten Epilepsien zugehörig.

1 Einleitung

1.5.2. Diagnostik

Das EEG stellt – neben der detaillierten Erhebung der Anfallsanamnese – einen elementaren Bestandteil in der Diagnostik der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal dar. Es finden sich interiktal typischerweise generalisierte Spike-wave-Komplexe mit einer Frequenz zwischen 2 – 4 Hz, aber auch Spikes, Polyspikes und Polyspike-wave-Paroxysmen (gelegentlich auch irregulär) vor einer normalen Hintergrundaktivität. Ein erstes Routine-EEG kann jedoch auch unauffällig sein, so zum Beispiel bei 44% der Patienten von Genton et al..[20]

Die während der Aufwach- und Schlafphase, nach Schlafentzug, während Fotostimulation oder Hyperventilation angefertigten EEGs erhöhen die Wahrscheinlichkeit, epilepsietypische Potentiale zu detektieren. So wurden bei Genton et al. bei 68% der Patienten mit einem unauffälligen Routine-EEG mittels Schlaf-EEG nach Schlafentzug (Poly-) Spike-waves apparent.[20] Auch Koutroumanidis konnte bei einer ersten EEG-Untersuchung bei 16 seiner 18 Patienten (vorwiegend Patienten mit reinen Grand mal Anfällen nach dem Aufwachen) und mit Hilfe einer zweiten Untersuchung schließlich bei allen Patienten generalisierte Spike-wave-Entladungen nachweisen.[33]

Über den Nachweis von epilepsietypischen Potentialen hinausgehend wurde jedoch bereits von Janz berichtet, dass auch fokale Elemente auftreten können (in 2,6% der Fälle). Dieser Befund fand in einer Untersuchung von Unterberger et al. Bestätigung: 3% der 63 Patienten hatten asymmetrische fokale Spikes.[29], [34]

Bezugnehmend auf einen Unterschied zwischen den EEG-Befunden von Patienten mit reiner Epilepsie mit Aufwach-Grand mal, Aufwach-Grand mal mit Absencen bzw. Myoklonien und Epilepsie mit Schlaf-Grand mal veröffentlichte Christian 1960 folgende Daten: 40% seiner Patienten mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal zeigten generalisierte Spike-wave. Diese zeigten sich in 70% der Fälle, wenn die Aufwach-Grand mal von Absencen oder Myoklonien begleitet wurden. Im Gegensatz dazu wiesen nur 3% der Epilepsien mit Schlaf-Grand mal generalisierte Spike-wave Entladungen auf (zitiert nach Koutroumanidis und Smith).[35]

Nach Filterung der Muskelartefakte sind bei einem Grand mal im EEG in der tonischen Phase ein Spannungsabfall und für einige Sekunden hochfrequente Aktivität (um 20-40 Hz) zu beobachten. Es schließt sich eine ubiquitäre, rhythmische Alpha-Aktivität an, deren Amplitude stetig zunimmt. Die klonische Phase ist gekennzeichnet von einer sukzessiven Verlangsamung hin zum Delta-Spektrum mit rhythmischer Aktivität und eingelagerten Polyspike-wave Komplexen. Ein erneuter Spannungsabfall markiert das Ende des Anfalls.[21]

Konventionelle bildgebende Maßnahmen (cCT/MRT) sollten per definitionem einen

1 Einleitung

unauffälligen Befund ergeben, wobei quantitative MRT-Studien zunehmend auf dezente strukturelle Auffälligkeiten bei Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie hindeuten, beispielsweise unter Verwendung von voxel-basierter Morphometrie hinsichtlich der globalen Volumina der grauen Substanz.[36]–[38]

Meencke und Janz diagnostizierten 1984/85 anhand von neuropathologischen Untersuchungen bei insgesamt 14 von 15 Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie eine frontal betonte Mikrodysgenese, welche sie als Reifungsstörung interpretierten und welche in einer Kontrollgruppe ohne Epilepsie nicht nachgewiesen werden konnte.[39] Unter dem Begriff der Mikrodysgenese werden neuronale Dystopien und Auffälligkeiten der Kortexarchitektur verstanden. Eine kontrolliert verblindete Studie von Opekin et al. konnte die Ergebnisse von Meencke und Janz bei fünf Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie und fünf alterskorrelierten Probanden im Jahr 2000 nicht bestätigen.[40], [41] Die Studienlage bezüglich des Konzeptes der Mikrodysgenese ist uneindeutig, bedingt durch fehlende einheitliche Kriterien und die Herausforderung, auffällige Befunde von Normvarianten abzugrenzen.[42]

1.5.3. Genetik

Janz veröffentlichte 1962 eine Hereditätsquote von 12,5% für die Familienangehörigen ersten Grades von Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal und 1997 von 3,8% in einer Kohorte von 62 untersuchten Patienten.[9], [43] Unterberger et al. verzeichneten eine positive Familienanamnese für Epilepsien bei Verwandten ersten Grades bei 26% der Aufwach-Grand mal-Patienten.[29] Ähnliche Angaben machten Koutroumanidis et al.: 28% ihrer 18 Patienten mit „generalized tonic clonic seizures only“ (reine generalisierte tonisch klonische Anfälle), von denen 16 Patienten Anfälle nach dem Aufwachen aufwiesen, hatten eine positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades für Epilepsie.[33] Die Hereditätsquote für Angehörige ersten Grades von Patienten mit reiner Epilepsie mit Aufwach-Grand mal bezifferte Purucker auf 27% (epileptische Anfälle ohne Fieberkrämpfe).[44] Hempelmann et al. konstatieren, dass das Risiko für eine idiopathisch generalisierte Epilepsie bei Familienangehörigen ersten Grades 10-15-fach erhöht sei.[44], [45]

Insgesamt wird ein heterogener und komplexer Vererbungsmodus der idiopathisch generalisierten Epilepsien angenommen.

1 Einleitung

Ionenkanalerkrankungen wurden als verursachend für einige seltene monogenetische Formen der idiopathisch generalisierten Epilepsien erkannt, wohingegen die Erforschung der Gruppe der übrigen, nicht den Mendelschen Gesetzen folgenden idiopathisch generalisierten Epilepsien nur langsam voranschreitet.

Hempelmann et al. veröffentlichten 2006 eine Studie, die einen genomweiten Scan von 126 Familien mit idiopathisch generalisierter Epilepsie umfasste. Es wurde die These formuliert, dass genetische Determinanten auf den Loci 5q34, 6p12, and 19q13 zu myoklonischen Anfällen und Aufwach-Grand mal prädisponieren.[45] Haug et al. entdeckten loss of function-Mutationen in einem Gen (CLCN2 auf Chromosom 3q26), das für einen spannungsabhängigen Chlorid Kanal CLC-2 kodiert, der im Gehirn exprimiert wird und für die hemmende GABA-Antwort von Neuronen mitverantwortlich sein könnte. Nachgewiesen wurde die Mutation in drei Familien mit positiver Familienanamnese bezüglich eines IGE-Subtyps (kindliche oder juvenile Absenzen, juvenile myoklonische Epilepsie und Aufwach-Grand mal).[46] In einer Studie über die Genetik der idiopathischen Epilepsien zeigten Greenberg et al. 1995, dass der EJM-1 Locus auf Chromosom 6 mit der juvenilen myoklonischen Epilepsie und mit der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal assoziiert war, nicht jedoch mit diffusen Grand mal-Anfällen.[47] Diese Tatsache weist auf einen möglichen Unterschied zwischen einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal und diffusen Grand mal hin. Greenberg et al. resümierten, dass die juvenile myoklonische Epilepsie und Epilepsie mit Aufwach-Grand mal verschiedene Manifestationen derselben genetischen Disposition sein könnten bzw. dass man die juvenile myoklonische Epilepsie als „abortive Form“ der Aufwach-Grand mal-Epilepsie verstehen könnte. Einschränkend wiesen die Autoren jedoch darauf hin, dass auch ein anderes Allel des EJM-1 Locus oder aber ein anderer Locus, welcher dem EJM-1 Locus benachbart ist, mit der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal assoziiert sein könnte.[47]

1.5.4. Therapie

Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Aufwach-Grand mal-Epilepsien ist Valproinsäure. Diese Empfehlung wurde durch die SANAD Studie 2007 verifiziert. In dieser großen, randomisierten, offenen Studie mit mehr als 600 Patienten mit generalisierter Epilepsie zeigte sich eine Überlegenheit von Valproinsäure gegenüber Lamotrigin in der Wirksamkeit, sowie von Valproinsäure gegenüber Topiramat in der Verträglichkeit, nicht aber in der Wirksamkeit.[48] Reflektiert wird die Summe aus Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Antikonvulsivums in der

1 Einleitung

Retentionsrate, d.h. dem Anteil der Patienten, die nach einem definierten Zeitraum noch mit der Substanz behandelt werden. Die Retentionsrate von Valproinsäure war der von Lamotrigin und Topiramamat signifikant überlegen.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter gilt es, das teratogene Risiko zu beachten. Ein 2014 veröffentlichter Rote-Hand Brief für Valproinsäure hebt das dosisabhängige teratogene Risiko noch mal explizit hervor.[49] Es wird unter anderem konstatiert: „Das Risiko für angeborene Missbildungen beträgt ca. 10%, während Studien an Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zeigen, dass es bei bis zu 30-40% zu Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung kommt. (...) Der Intelligenzquotient (IQ), der in einer Studie bei Kindern im Alter von 6 Jahren mit einer Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib gemessen wurde, war durchschnittlich 7-10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antikonvulsiva ausgesetzt waren.“ Daher sollte gemäß den Empfehlungen der Einsatz von Valproinsäure in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen besonderen Fällen vorbehalten sein (z.B. bei Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit anderer Antikonvulsiva) und setzt zwingend eine umfangreiche Aufklärung der Patientin voraus.

Gemäß den aktuellen DGN-Leitlinien sind – jenseits von Lamotrigin, Topiramamat und Valproinsäure – weitere für die Behandlung der idiopathisch generalisierten Epilepsien zugelassene Medikamente in Monotherapie Clobazam, Phenobarbital, Clonazepam, Primidon und Bromid. Als Zusatz-Therapie stehen Levetiracetam, Mesuximid und Perampanel zur Verfügung.[50], [51] Obwohl nicht zur Monotherapie bei IGE zugelassen, wird Levetiracetam im klinischen Alltag mitunter als Monotherapie eingesetzt, da einige Studien die Wirksamkeit von Levetiracetam zur Behandlung von idiopathisch generalisierten Epilepsien mit vorherrschenden Myoklonien und/oder tonisch-klonisch generalisierten Anfällen belegen und das Nebenwirkungsprofil günstig erscheint.[52], [53] Ethosuximid ist ein Antiepileptikum, das spezifisch bei Absencen wirksam ist.

Die Leitlinien zur Behandlung der Epilepsien in Großbritannien, NICE Guidelines (National Institute for Health and Clinical Excellence), von 2012 empfehlen bei Patienten mit „generalized tonic-clonic seizures only“ (reinen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen) als Medikamente der ersten Wahl Valproinsäure und Lamotrigin.[54] Als adjuvante Therapie werden in den britischen Leitlinien Clobazam, Levetiracetam oder Topiramamat empfohlen.[54] Bei Verdacht auf myoklonische Anfälle sollte Valproinsäure verwendet werden. Die Natrium-Kanal-Blocker, Carbamazepin und Oxcarbazepin, können hingegen Myoklonien und Absencen verstärken.

Die Bedeutung eines konstanten Lebensstils der Patienten mit regelmäßigem und ausreichendem Schlaf sowie der Vermeidung von hohen Mengen an Alkohol wird als relevant eingeschätzt.[55]

1.5.3. Bindung an den Schlaf-Wach-Rhythmus

Wolf vertritt in seiner Veröffentlichung „Epilepsy with grand mal on awakening“ von 1992 folgende Hypothese:

„(...) That the sleep of these patients is particularly unstable and modifiable by external influences.“

„(...) Dass der Schlaf dieser Patienten besonders instabil und veränderbar durch äußere Einflüsse ist.“[7]

Grundlage dieser Theorie sind die Ergebnisse einer Studie von Wolf et al.[56] In dieser wurde polygraphisch der Einfluss von Phenobarbital und Phenytoin auf den Schlaf von Patienten mit Epilepsie untersucht. Es zeigte sich, dass die frühen REM-Schlafphasen der Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal durch diese Medikamente stärker verändert wurden als bei Patienten mit „Schlaf-Epilepsie“.[56]

Darüber hinaus wurde unter anderem von Janz aus klinischen Beobachtungen gefolgert, dass Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal ein besonderes Schlafverhalten zeigen. Er bemerkte bei seinen Patienten ein Hinauszögern des Aufstehens, eine verlängerte Aufwachphase, eine besondere Leistungsfähigkeit gegen Abend und ein spätes Zubettgehen verbunden mit Einschlafschwierigkeiten.[57]

1.5.4. Psycho-soziale Variablen

Insgesamt wurden in wenigen Studien psycho-soziale Variablen von Patienten mit einer Epilepsie mit reinen Aufwach-Grand mal untersucht. Camfield et al. untersuchten 2010 die soziale Prognose einer Kohorte von 36 Patienten mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zogen eine negative Bilanz. 77% der Patienten hatten Lernschwierigkeiten während ihrer Schulzeit, nur 60% hatten einen Highschool-Abschluss und 20% eine Depression. Jeder dritte Patient war zum Zeitpunkt der Datenerhebung arbeitslos.[58]

1.6. Die Epilepsie mit Aufwach-Grand mal in Abgrenzung zur Absencen- und juvenilen myoklonischen Epilepsie

Das Konzept der idiopathisch generalisierten Epilepsien fußt auf der Annahme, dass die zugehörigen Syndrome (z.B. kindliche und juvenile Absencen-Epilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie, Epilepsie mit Aufwach-Grand mal bzw. Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen) genetisch determiniert sind.

Für eine genetische Zusammengehörigkeit spricht die Häufung der unterschiedlichen Formen der idiopathisch generalisierten Epilepsien in den Familien Betroffener sowie das kombinierte Auftreten verschiedener Formen im Krankheitsverlauf eines Patienten.[45], [59]

Gleichzeitig zeigte sich jedoch ein unterschiedliches Ansprechen der verschiedenen Anfallsformen auf antikonvulsive Medikamente, welchem unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen könnte.[60]

In einer Studie aus dem Jahre 1995 untersuchten Reutens und Berkovic die verschiedenen Syndrome der idiopathisch generalisierten Epilepsien mit Beginn in der Adoleszenz.[59]

Aus 101 Patienten wurden vier Gruppen segmentiert, juvenile myoklonische Epilepsie, juvenile Absencen Epilepsie, juvenile myoklonische plus Absencen Epilepsie und Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal. Die Gruppen wurden nach klinischen Gesichtspunkten (Anfallsfrequenz, Familienanamnese, Anfallsauslöser, usw.) untersucht und miteinander verglichen. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass die Syndrome im klinischen Alltag erkannt werden konnten, die Grenze zwischen ihnen jedoch aufgrund zahlreicher Überlappungen fließend und ein genetischer Zusammenhang wahrscheinlich ist.[59]

Erwähnenswert ist, dass in der Studie von Reutens und Berkovic 75 der 84 Patienten mit Absencen und Myoklonien auch Grand mal-Anfälle aufwiesen, jedoch nur 17 Patienten reine Grand mal-Anfälle und nur zehn Patienten eine reine Epilepsie mit Aufwach-Grand mal hatten.

Diese Zahlen unterstreichen die Problematik, dass sich eine distinkte Diagnosestellung bedingt durch die häufige Überschneidung mit Absencen und Myoklonien als schwierig erweisen kann.

Dies ist ein maßgeblicher Grund für den umstrittenen Status der Entität der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal. In Studien wurde die Bedeutung von Video-EEG-Untersuchungen zur Detektion von Phantom-Absencen, Absencen und Myoklonien sowie die genaue anamnestische Befragung hervorgehoben.[55] Im Gegensatz zu der eindrücklichen Erfahrung eines Grand mal-Anfalls können Absencen und myoklonische Anfälle von den Patienten und Angehörigen bisweilen als Unaufmerksamkeit bzw. Ungeschicklichkeit empfunden und so deren epileptische Genese übersehen werden. Erschwerend kommt hinzu, dass zwischen dem Auftreten der

1 Einleitung

verschiedenen Anfallsformen ein größeres zeitliches Intervall liegen kann und die Patienten eventuell erst nach dem ersten Grand mal-Anfall einen Arzt aufsuchen. Die retrospektive Aufarbeitung der Myoklonien und Absencen gestaltet sich dann oft schwierig.

1.7. Gruppe der Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie mit (reinen) diffusen Grand mal

Es existiert zudem eine weitere Subgruppe, nämlich jene Patienten, die an reinen Grand mal-Anfällen ohne Bindung an eine Aufwachsituation bzw. den Feierabend leiden und die auch als Random-Grand mal Anfälle bzw. diffuse Grand mal bezeichnet werden. Diese Gruppe wird gemäß den aktuellen Vorschlägen der ILAE mit den Epilepsie mit Aufwach-Grand mal zu den „generalized tonic clonic seizures alone“ (Epilepsie mit ausschließlichen generalisiert tonisch-klonischen Anfällen) subsummiert.[61] Es stellt sich die Frage nach klinischen, genetischen beziehungsweise prognostischen Unterschieden zwischen diesen Untergruppen, die eine Differenzierung rechtfertigt.

Die Kontroverse um das Konzept der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal wird im Diskussionsteil wieder aufgegriffen und im Kontext der Ergebnisse dieser Arbeit und der aktuellen Studienlage umfassend erörtert.

1.8. Studienlage zum Langzeitverlauf der Epilepsie mit Aufwach Grand mal

Die bisherige Studienlage weist auf eine günstige Anfallsprognose der Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal hin. Janz fasste 1991 die Remissionsraten verschiedener Studien zusammen. Dabei differiert der Anteil von Patienten, die sich in Remission befinden, zwischen 37% (Janz 1983), 62% (Okuma et al 1981) und 86% (Groh 1975). (zitiert nach Janz) [62]

1987 publizierte Loiseau eine Studie über „Symptomatology and prognosis in adolescent epilepsies (a study of 1,033 cases)“.[23] 57% seiner 38 Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal waren nach 10 Jahren Follow-up anfallsfrei. Eine exzellente Prognose präsentierten Nicolson et al. (2004) in ihrem Paper.[63] 78% der Stichprobe mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal waren laut dieser Studie in einjähriger terminaler Remission. Welcher Anteil dieser Patientengruppe noch antikonvulsiv behandelt wurde und ob es sich um eine Epilepsie mit reinen Aufwach-Grand mal handelte, wurde nicht näher beschrieben. Unterberger et al. untersuchten die Remissionsraten in einer Kohorte von 98 Patienten mit diffusen Grand mal und

1 Einleitung

Aufwach-Grand mal. 15% der Patienten hatten nie eine antikonvulsive Medikation eingenommen. In der Gruppe der 57 Patienten mit Aufwach-Grand mal waren 65% anfallsfrei, nachdem sie 5 Jahre antikonvulsiv behandelt wurden, wobei in dieser Studie der Zeitraum der Remission nicht genau definiert wurde.[29]

Die Wahrscheinlichkeit, nach Beendigung der antikonvulsiven Therapie einen Anfall zu erleiden, wird bei Patienten mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal Patienten hoch eingeschätzt, Janz ermittelte bei 83% seiner 63 Patienten ein Rezidiv.[62]

1.9. Ziele dieser Arbeit

Primäres Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die Prognose von Patienten mit einer Epilepsie mit reinen Aufwach-Grand mal sowohl hinsichtlich der Anfallssituation und antikonvulsiven Medikation als auch in Bezug auf die soziale Lebenssituation zu erstellen.

Mit einem mindestens 20-jährigen Follow-up der Patienten soll vor allem der bisher wenig untersuchte Langzeitverlauf der Epilepsie mit reinen Aufwach-Grand mal analysiert werden, um Patienten prognostisch zukünftig besser beraten zu können. Die in der Praxis weit verbreitete Ansicht, dass die Wahrscheinlichkeit von Anfallsfreiheit im Rahmen dieses Epilepsiesyndroms im Laufe des Lebens sukzessive zunimmt, gleichzeitig aber eine hohe Rezidivneigung nach Absetzen der Medikation auch nach langen Remissionsphasen besteht, soll mit Hilfe dieser retrospektiven Studie überprüft werden.

Die Gruppe der Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal soll einer Gruppe von Patienten mit diffusen Grand mal gegenübergestellt werden.

Zentrale Fragestellungen dieser Arbeit sind:

- *Wie groß ist der Anteil der Patienten in Remission 1, 5, 10 und 20 Jahre vor dem letzten Untersuchungszeitpunkt?*
- *Haben ältere Patienten eine größere Wahrscheinlichkeit auf terminale Remission als jüngere Patienten?*
- *Wie groß ist der Anteil der Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt noch antikonvulsiv behandelt werden und welche Substanzen werden vorwiegend eingesetzt?*
- *Wie häufig wurden seit Behandlungsbeginn Antikonvulsiva in ihrer Dosis reduziert bzw. abgesetzt und traten dann Rezidivanfälle auf (wenn ja, mit welcher Latenz)?*

1 Einleitung

- *Gibt es klinische Variablen, die mit einer negativen Anfalls-Prognose assoziiert sind, zum Beispiel eine positive Familienanamnese, epilepsietypische Potentiale im EEG, spezifische anfallsauslösende Faktoren usw.?*
- *Wie ist die soziale Prognose der Patienten im Hinblick auf die gesundheitliche, private und berufliche Zufriedenheit?*
- *Wie groß ist der Anteil der Patienten mit psychischen Begleiterkrankungen?*
- *Welchen Einfluss hat die Epilepsie auf das Leben der Patienten, z.B. in Form von Angst vor einem Anfall oder der Angst, sich bei einem Anfall zu verletzen, usw.?*
- *Gibt es relevante Unterschiede zwischen Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal und denen mit (reinen) diffusen Grand mal hinsichtlich der Prognose, Behandlung, Familienanamnese, Anfallsauslösern, etc.?*

2 Methodik

Diese Studie untersucht den Langzeitverlauf von Patienten mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal und von Patienten mit einer Epilepsie mit diffusen Grand mal. Eine mindestens 20-jährige Nachbeobachtungszeit seit erstem Anfall war die Grundvoraussetzung für den Einschluss in die Studie. Die Datengewinnung erfolgte retrospektiv im Jahr 2012 anhand von Fragebögen, die die noch lebenden und postalisch erreichbaren Patienten zugeschickt bekommen haben, und der Durchsicht der Krankenakten.

Die Studienpopulation setzt sich maßgeblich aus ehemaligen Patienten der Sprechstunde von Prof. Dr. med. Dieter Janz sowie einigen wenigen Patienten der Epilepsie-Sprechstunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Charité Mitte und Virchow-Klinikum) zusammen.

2.1. Patientenauswahl

2.1.1. Das Janz-Archiv

In den Jahren 1956 bis 1973 behandelte Prof. Dr. Janz in der Epilepsiesprechstunde der Universitätsklinik Heidelberg eine Vielzahl von Patienten insbesondere mit idiopathisch generalisierter Epilepsie, so auch Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal und mit diffusen Grand mal. Nach Aufnahme seiner Tätigkeit in Berlin im Jahre 1973 führte er die Behandlung der Patienten in seiner Epilepsiesprechstunde im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin bis 1988 fort, bis zum Jahre 2000 behandelte er dann zahlreiche Patienten in seiner nicht-universitären Privatsprechstunde. Die Akten der Patienten dieses Kollektivs gingen in das sogenannte Janz-Archiv über, welches als Grundlage dieser Studie fungiert. Insgesamt lagen die Daten von 343 Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie vor. Hiervon hatten 52 Patienten eine Epilepsie mit reinen Aufwach-Grand mal, 19 eine Epilepsie mit diffusen Grand mal, 190 eine Absencen-Epilepsie und 82 eine juvenile myoklonische Epilepsie.

2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Zunächst wurde sowohl die Gesamtheit der Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal und diffusen Grand mal des Janz-Archivs als auch der entsprechenden Patienten der Poliklinik der Charité (letztere aus einer Datenbank) erfasst. Angelehnt an die ILAE-Klassifikation der Epilepsie-Syndrome und Epilepsien von 1989 fanden folgende definitorische Kriterien für eine Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal Anwendung:

Anfallsanzahl

Es wurden zwei generalisiert tonische-klonische Anfälle als Mindestanzahl festgelegt.

Bindung an den Schlaf-Wach-Rhythmus und die Tageszeit

Die epileptischen Anfälle mussten eine eindeutige Bindung an die Aufwachphase aufweisen, das heißt, sie mussten innerhalb von 2 Stunden nach dem Aufwachen auftreten. Hervorzuheben ist, dass dabei keine Tageszeitabhängigkeit notwendig war. Darüber hinaus wurden die Patienten eingeschlossen, die zusätzlich oder ausschließlich eine Anfallshäufung am Nachmittag im Sinne von „Feierabend-Grand mal“ zeigten. Bei allen weiteren Anfällen war ein mehrheitliches Auftreten nach dem Aufwachen bzw. am Feierabend in > 50% der Anfälle gefordert. Patienten mit ausschließlich Grand mal, die die Kriterien der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal nicht erfüllten, wurden der Gruppe der Epilepsie mit diffusen Grand mal zugeordnet.

Andere Anfallsformen

Die Dokumentation von Absencen bzw. Myoklonien führte zum Ausschluss aus der Studie.

Ein weiteres Ausschlusskriterium war der eindeutige Hinweis auf einen fokalen Anfall oder einen fokalen Beginn der Anfälle, zum Beispiel in Form einer Aura.

Follow-up

Ein mindestens 20-jähriges Follow-up stellte eine zwingende Voraussetzung für einen Studieneinschluss dar. Follow-up wurde definiert als Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der Erstmanifestation der Epilepsie und dem letzten informativen Kontakt (letzter Kontakt im Rahmen der aktuellen Studie via Fragebogen bzw. letzte Konsultation bei Prof. Dr. Janz wie in der Krankenakte dokumentiert).

EEG-Befund

Aus den Patientenakten wurden die EEG-Befunde des Universitätsklinikums Heidelberg, des Klinikums Westend (Berlin) sowie der Charité – Universitätsklinik Berlin extrahiert. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die o.g. klinische Kriterien erfüllten und die im EEG Zeichen von generalisierten epilepsietypischen Potenzialen oder einen unauffälligen Befund aufwiesen. Sichere Hinweise auf fokale EEG-Veränderungen waren ein Ausschlusskriterium für die Studie.

Bildgebung

Bei einigen Patienten stand ein cCT bzw. cMRT-Befund zur Verfügung. Pathologische Veränderungen in der Bildgebung, die auf eine symptomatische Genese der Epilepsie hindeuteten, stellten ein Ausschlusskriterium für die Studie dar.

2.2. Datenerhebung

In dieser Studie wurden drei Fragebögen eingesetzt. Der erste Fragebogen untersuchte wesentliche Charakteristika der Anfallserkrankung und der Behandlung. Der zweite Fragebogen befasste sich mit der sozialen Lebenssituation der Patienten. Beide Fragebögen waren das Ergebnis einer Kooperation von Prof. Dr. Dieter Janz, Prof. Dr. Bettina Schmitz (Klinik für Neurologie, Vivantes Humboldt-Klinikum), Dr. Philine Senf (Klinik für Psychosomatik, Charité – Universitätsmedizin Berlin) sowie Prof. Dr. Martin Holtkamp und der von ihm geleiteten Arbeitsgruppe Klinische und Experimentelle Epileptologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin; sie wurden im Vorfeld bereits bei den Langzeit-Untersuchungen von Patienten mit Absencen-Epilepsie und juveniler myoklonischer Epilepsie erfolgreich eingesetzt. Für die aktuelle Studie wurde der Fragebogen zur Anfallserkrankung um einige Fragestellungen erweitert (z.B. um die Frage nach eventuellen Auslösern der Anfälle, einer tageszeitlichen Bindung, einer Bindung an den Schlaf-wach-Rhythmus usw.). Als dritter Fragebogen wurden Teile des Quality of Life in Epilepsy (QOLIE®) - 31 eingesetzt, welcher die Lebensqualität von Patienten evaluiert.[64] Einzelne Fragestellungen des QOLIE fanden dabei Anwendung (z.B. die Frage nach der Angst vor einem weiteren Anfall und nach der Beeinträchtigung durch die Epilepsie bzw. die antikonvulsive Medikation).

2 Methodik

Die Fragebögen, mit denen die Lebensqualität und die soziale Prognose erfragt wurden, konnten von den Patienten nur selbst ausgefüllt werden. Sie fehlen daher in jener Patientengruppe, deren Daten ausschließlich aus den Krankenakten extrahiert wurde.

2.2.1. Fragebogen zum Anfallsleiden und der Behandlung

Erfragt wurden der Zeitpunkt des letzten Anfalls, die Manifestation von Absencen oder Myoklonien, die Frequenz der Anfälle in den letzten 12 Monaten (von täglich oder häufiger bis einmal im Jahr) und längere anfallsfreie Perioden.

Weitere Punkte befassten sich mit der Anzahl der Krankenhausaufenthalte seit Krankheitsbeginn (einschließlich der Konsultation von Rettungstellen), mit möglichen Anfallsauslösern (zum Beispiel Schlafentzug, Alkoholkonsum, Fotostimulation usw.) und mit der Frage nach einer Bindung an den Schlaf-wach-Rhythmus oder an Tageszeiten (zum Beispiel am späten Nachmittag, „Feierabend“). Es wurde detailliert nach der aktuellen antikonvulsiven Medikation erfragt sowie nach zurückliegenden Versuchen, diese abzusetzen oder in ihrer Dosis zu reduzieren. Von besonderem Interesse war das zeitliche Intervall zwischen eventuellen Rezidiven und der Umstellung oder Beendigung der medikamentösen Therapie. Im letzten Fragebogenteil wurden relevante Komorbiditäten ermittelt.

2.2.2. Fragebogen zur sozialen Lebenssituation

Der zweite Fragebogen erfasste den sozialen Hintergrund des Patienten und bat den Patienten, anhand von Ordinalskalen die Lebensqualität im Allgemeinen, die soziale Einbindung im Familien- und Bekanntenkreis, die Fähigkeit zur Pflege lebenslanger Partnerschaften und Freundschaften, die berufliche und finanzielle Zufriedenheit und die Lebensqualität in Bezug auf die Anfallserkrankung einzuschätzen. Zudem wurden der aktuelle Familienstand, der Schulabschluss, der zuletzt ausgeübte Beruf bzw. eine eventuelle Berufsunfähigkeit aufgrund der Epilepsie, Phasen der Arbeitslosigkeit, Straftaten, Suchterkrankungen und psychische Komorbiditäten erfragt.

2.2.4. Ablauf der Befragung

Die Fragebögen wurden entweder von den Patienten selbst ausgefüllt oder die Antworten mittels eines telefonischen oder persönlichen Interviews erhoben.

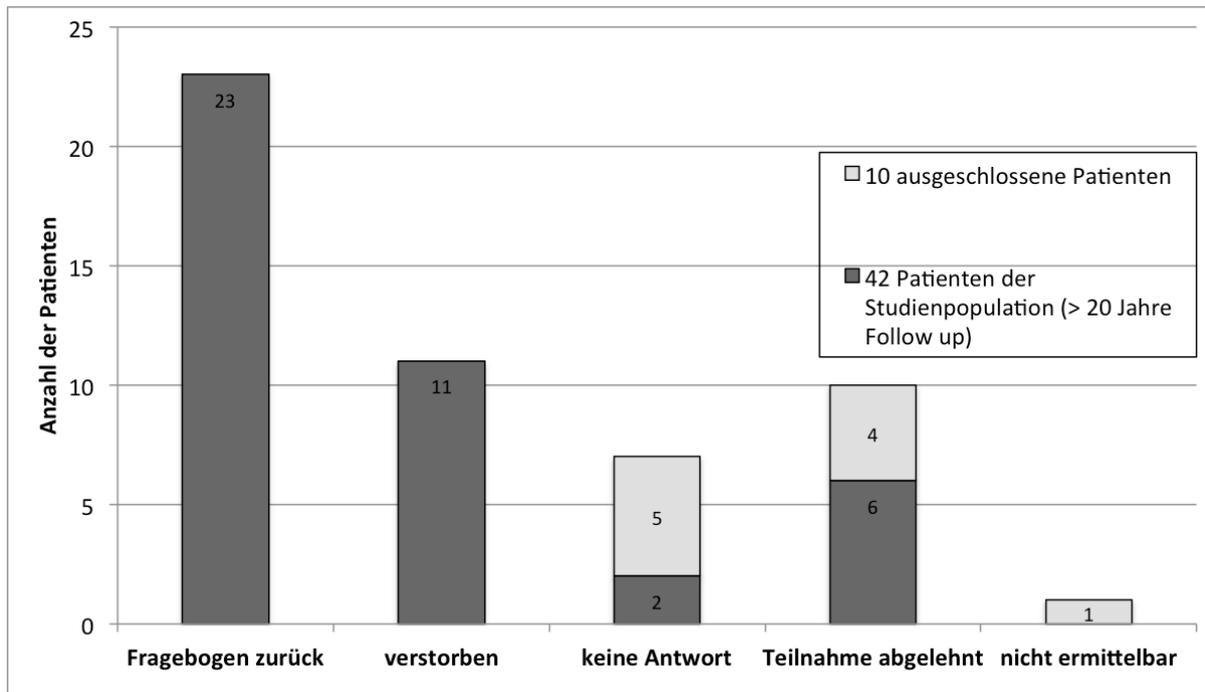
2.3. Rücklauf der Fragebögen

Es verblieb eine Gruppe von 52 Patienten, die die Kriterien der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal erfüllten. Mittels Patientenakten, Telefonbucheinträgen und Auskünften von Einwohnermeldeämtern konnten bis auf eine Anschrift alle aktuellen Anschriften ermittelt werden. Elf Patienten waren zum Studienzeitpunkt bereits verstorben, wiesen jedoch einen 20-jährigen Krankheitsverlauf auf, der gut in den Krankenakten dokumentiert war, und konnten somit in die Studie eingeschlossen werden. Den verbliebenen 40 Patienten wurde dann ein Anschreiben zugesandt, welches eine Aufklärung über das Studiendesign mit Einverständniserklärung sowie drei Fragebögen (siehe Anhang) mit frankiertem Rückumschlag enthielt.

Der ausgefüllte Fragebogen wurde von 23 Patienten zurückgesandt, zehn Patienten lehnten eine Teilnahme an der Befragung i.R. der Studie ab und sieben antworteten nicht auf das Anschreiben.

Von den 18 Patienten, die nicht antworteten, eine aktive Teilnahme mit Ausfüllen von Fragebögen ablehnten oder die nicht ermittelbar waren, konnten acht Patienten aufgrund eines mindestens 20-jährigen Follow-up in der Krankenakte eingeschlossen werden. Zehn Patienten erfüllten dieses Kriterium nicht und wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Abbildung 1: Übersicht über den Rücklauf der Fragebögen



2.5. Gruppe der Patienten mit diffusen Grand mal

Jene Patienten, die die Kriterien einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal nicht erfüllten, da sie nicht an die Aufwachphase und den Feierabend gebundene Grand mal hatten, allerdings den idiopathisch generalisierten Epilepsien zugeordnet werden konnten und keine begleitende Absencen oder myoklonische Anfälle aufwiesen, wurden als eigene Gruppe in diese Studie eingeschlossen. Diesen Patienten wurden die gleichen Fragebögen zugesandt und die verfügbaren Informationen zum Krankheitsverlauf gemäß vorgenanntem Schema aus den Krankenakten ergänzt. Es handelte sich dabei um eine Kohorte von insgesamt 19 Patienten. Zwei dieser Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt bereits verstorben, acht Patienten sandten einen ausgefüllten Fragebogen zurück, ein Patient war nicht ermittelbar, drei Patienten lehnten eine Teilnahme ab und fünf Patienten antworten nicht auf den Fragebogen. Anhand der ausgefüllten Fragebögen oder eines mindestens zwanzigjährigen Follow-up in den Krankenakten konnten die Daten von 15 der 19 Patienten (79%) ausgewertet werden.

2.6. Datenmanagement

Die Patientendaten wurden mittels einer standardisierten Eingabemaske in einer Access Datenbank gespeichert. Anhand der Patientenakten wurde neben den Fragebogendaten auch das Datum des ersten und letzten Besuchs bei Prof. Dr. Janz bzw. in der Epilepsie-Ambulanz der Charité – Universitätsmedizin Berlin, das Datum des letzten informativen Kontaktes, die Art der Krankenversicherung (privat/gesetzlich/mit Zusatzversicherung), ggf. ein cCT-/ cMRT-Befund und ein EEG-Befund eingegeben. Es wurde einheitlich der erste EEG-Befund oder, falls vorliegend, ein EEG-Befund mit generalisierten epilepsietypischen Potenzialen verwendet. Auch das Manifestationsalter des ersten Anfalls, die längste anfallsfreie Zeit, die Familienanamnese sowie die Anzahl der Anfälle bis zum Behandlungsbeginn wurden in der Datenbank festgehalten.

Die Familienanamnese galt als positiv, wenn Verwandte ersten Grades (Kinder, Geschwister, Eltern) an einer Epilepsie erkrankt waren.

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Statistics 20 durchgeführt.

Für univariate Vergleiche wurde bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat Test angewendet, bei kontinuierlichen Variablen der zweiseitige T-Test. Als signifikant galt ein p-Wert $< 0,05$.

Binäre logistische Regressionsanalysen wurden verwendet, um Odd Ratios mit einem 95%-igen Konfidenzintervall zu berechnen. Angewendet wurden multivariate Analysen, um unabhängige Variablen zu detektieren, die mit dem Ausbleiben einer 5-jährigen Anfallsfreiheit assoziiert waren. Berücksichtigt wurden Ergebnisse nur, wenn der 95% Konfidenzintervall 1 nicht miteinschloss.

3. Ergebnisse

Einleitend wird die Studienpopulation vorgestellt. Es werden wesentliche Informationen über die jeweiligen Krankheitsverläufe und klinischen Befunde präsentiert. Hierzu zählen das Manifestationsalter, die Familienanamnese, EEG-Befunde und etwaige Anfallsauslöser. Es folgt der Schwerpunkt dieser Arbeit, nämlich die Beantwortung der Frage, wie viele Patienten mit oder ohne antikonvulsive Medikation und in welchem Alter in Remission waren, und ob es Faktoren gab, die die Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu sein, beeinflussten (z.B. das Lebensalter, die Wahl der antikonvulsiven Medikation, usw.).

Abschließend werden relevante Ergebnisse der Vergleichsgruppe, d.h. der Patienten mit diffusen Grand mal-Anfällen, dargelegt.

3.1. Die Studienpopulation

Von den insgesamt 52 Patienten, welche die Kriterien einer reinen Epilepsie mit Aufwach-Grand mal erfüllten, konnten die Langzeit-Daten von 42 Patienten ausgewertet werden. Die Rekrutierungsrate betrug damit 81%.

Von diesen 42 Patienten hatten 23 Patienten den Fragebogen beantwortet, bei den verbliebenen 19 Patienten konnten die Daten anhand eines mehr als zwanzigjährigen Follow-up aus den Krankenakten extrahiert werden.

Die vergleichende Analyse von Geschlecht, Manifestationsalter, positiver Familienanamnese und EEG-Befund konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Studienkohorte und den exkludierten zehn Patienten nachweisen.

Da auf zwei verschiedenen Wegen die notwendigen Informationen über den Krankheitsverlauf der 42 verbliebenen Patienten gewonnen wurden, nämlich einerseits anhand der Fragebögen und andererseits anhand der Krankenakten, wurden wiederum diese beiden Subgruppen miteinander verglichen. Zusammenfassend ließ sich weder bezüglich der Geschlechterverteilung, des Manifestationsalters, des Follow-up, des Alters beim Untersuchungszeitpunkt, der EEG-Befunde, der Familienanamnese noch bezüglich der dokumentierten Anfallsauslöser ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen nachweisen (siehe Tabelle 2), so dass sie in den nachfolgenden Berechnungen als eine Gruppe zusammengefasst wurden.

3. Ergebnisse

Tabelle 2: Unterschiede zwischen Patienten, deren Daten direkt (mittels Fragebogen) und indirekt (mittels Krankenakte) erhoben wurden

	Gesamt	Direkt befragt	Indirekt befragt	p-Wert
Männliches Geschlecht (%)	69	61	79	0,317 n.s.
Manifestationsalter (Jahre)	20,5 ± 9,2	19	22	0,272 n.s.
Follow-up (Jahre)	40,1 ± 12,6	43	37	0,095 n.s.
Alter beim letzten Kontakt (Jahre)	60,6 ± 13,1	62	59	0,414 n.s.
Spike-Wave im EEG (%)	47,6	61,9	36,8	0,205 n.s.
positive Familienanamnese (%)	14,3	9,5	23,5	0,378 n.s.
Anfallsauslöser:				
Schlafentzug (%)	83	78,3	89,5	0,428 n.s.
Alkohol (%)	35,7	39,1	31,6	0,75 n.s.
Fieber (%)	9,5	13	5,3	0,613 n.s.
Fotostimulation (%)	9,5	13	5,3	0,613 n.s.

3.2. Basisdaten der Studienpopulation

Der Anteil der Männer in der Studienpopulation überwog mit 69% deutlich. Zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes waren die Patienten durchschnittlich $60,6 \pm 13,1$ Jahre alt mit einer Spanne von 30-88 Jahren.

Der Follow-up dieser Studie, d.h. der Zeitraum von der Manifestation der Epilepsie bis zum letzten informativen Kontakt, lag im Mittel bei $40,1 (\pm 12,6)$ Jahren, das minimale Follow-up betrug entsprechend den Einschlusskriterien 20 Jahre. Bis zu 62 Jahre Krankheitsverlauf konnten maximal erfasst werden, bei elf Patienten lag das Follow-up bei über 50 Jahren. Neun Patienten zeigten neben dem klassischen Befund mit Anfällen in der Aufwachphase noch eine zusätzliche Anfallshäufung zum Zeitpunkt des Feierabends. Bei zwei Patienten traten die epileptischen Anfälle überwiegend am Feierabend auf.

3.3. Basisdaten zur Epilepsie

3.3.1. Manifestationsalter

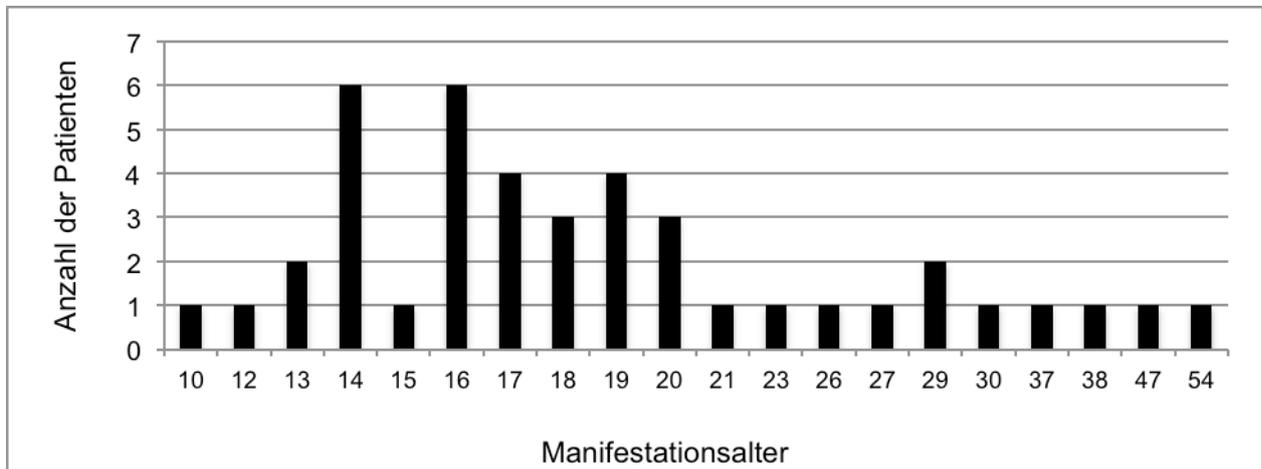
Im Durchschnitt trat der erste Anfall im Alter von $20,5 \pm 9,2$ Jahren auf. Einige Patienten hatten ihren ersten Anfall in einem besonders niedrigen (Minimum: 10. Lj.) bzw. hohen (Maximum:

3. Ergebnisse

54. Lj.) Alter. Der Median des Manifestationsalters lag jedoch mit 17,5 Jahren in der zu erwartenden zweiten Lebensdekade.

Abbildung 2 gibt einen Überblick über das Manifestationsalter aller Patienten.

Abbildung 2: Verteilung des Manifestationsalters



3.3.2. Familienanamnese

Bei 14,3% (6 Patienten) war die Familienanamnese positiv, das heißt, dass mindestens ein Verwandter ersten Grades an unprovokierten epileptischen Anfällen litt (Fieberkrämpfe waren also hiervon ausgenommen). 76,2% (32 Patienten) hatten wiederum eine negative Familienanamnese, bei den übrigen 9,5% (4 Patienten) lagen keine Angaben vor.

3.3.3. Auffälligkeiten im EEG

Bei 20 Patienten konnten im EEG Hinweise auf generalisierte epilepsietypische Potenziale in Form von Spike-wave-Komplexen nachgewiesen werden. Die Spike-wave-Komplexe zeigten dabei sowohl einen 3/sec Rhythmus als auch schnellere und langsamere Frequenzen von 2/sec – 6/sec. Bei 20 Patienten konnten im EEG keine Spike-wave-Komplexe detektiert werden, bei zwei Patienten waren die EEG-Befunde nicht verfügbar (da extern erfolgt). Nicht evaluiert werden konnte, wie viele Patienten eine Photosensibilität aufwiesen.

3.3.4. Anfallsauslöser

Da Anfallsauslöser bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien bekanntermaßen eine große Rolle spielen, wurden die Patienten hierzu befragt, beziehungsweise war dies von Prof. Dr. Janz stets detailliert erfragt und dokumentiert worden.

Den mit Abstand häufigsten Anfallsauslöser stellte bei 83% der Patienten Schlafentzug dar. 35,7% der Patienten gaben an, nach Alkoholkonsum vermehrt epileptische Anfälle zu erleiden,

3. Ergebnisse

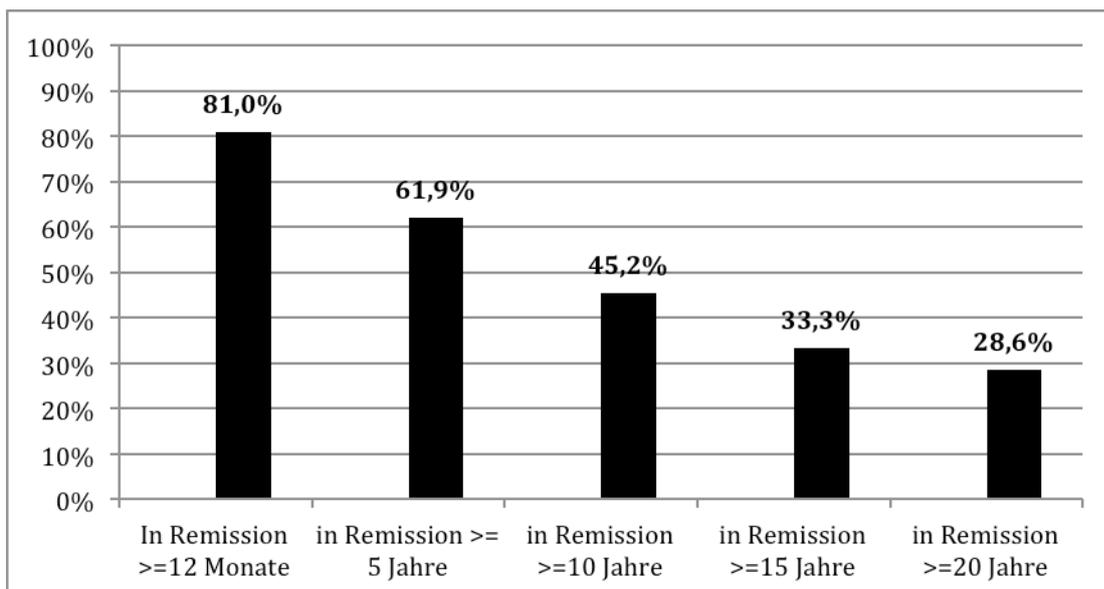
und jeweils 9,5% nannten Fieber und Fotostimulation als erlebte Triggerfaktoren. Die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Menses und dem Auftreten epileptischer Anfälle konnte wegen des hohen Männeranteils der Patientenpopulation nicht valide beantwortet werden.

3.4. Remission

Ausgehend vom Zeitpunkt des letzten Kontaktes hatten 61,9% der Patienten (n=26) in den vorangehenden 5 Jahren keine Anfälle. Mehr als die Hälfte der Patienten befand sich somit in 5-jähriger terminaler Remission.

In den vorangehenden 12 Monaten war die große Mehrheit der Patienten anfallsfrei, nämlich 81% (n=34). Darüber hinaus befanden sich 45,2% (n=19) in zehnjähriger terminaler Remission, und nahezu ein Drittel der Patienten (28,6%, n=12) war seit 20 Jahren anfallsfrei. Abbildung 3 gibt einen Überblick.

Abbildung 3: Anteil der Patienten in terminaler Remission



3.4.1. Remission und Lebensalter

Um die Langzeitprognose von Patienten mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal besser einschätzen zu können, wird nun erörtert, ob ein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und dem Erreichen von Anfallsfreiheit existiert.

Eine erste Tendenz ergibt sich, wenn man den Anteil der Patienten mit einer 5-jährigen terminalen Remission in verschiedenen Altersklassen untersucht. In der Altersgruppe ≤ 55 Jahre

3. Ergebnisse

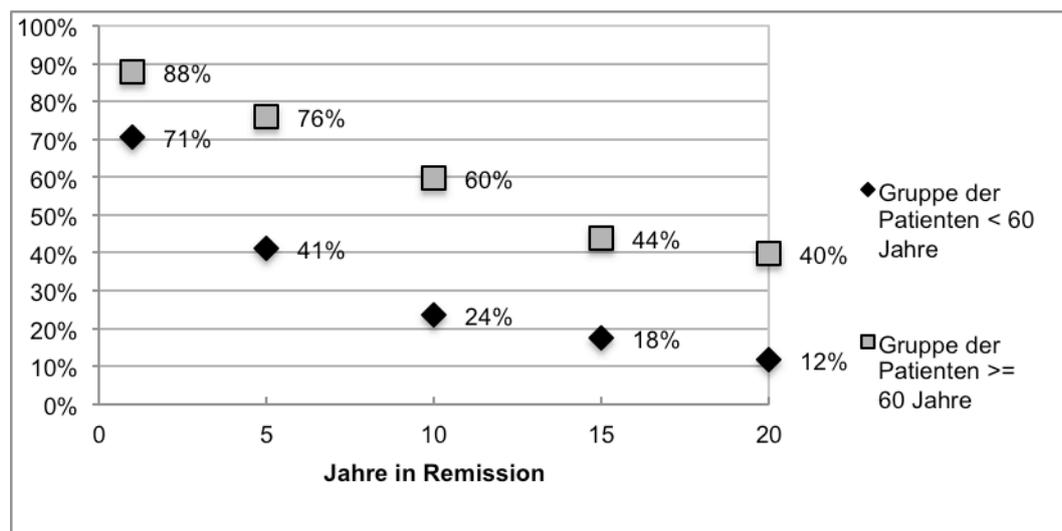
befanden sich 35,7% (n=14) der Patienten in Remission, zwischen 56-65 Jahre waren es 66,7% (n=12) und in der Altersgruppe > 65 Jahre insgesamt 81,3% (n=16).

Für weitere statistische Analysen wurde die Studienpopulation in zwei Altersgruppen unterteilt. Eine Gruppe umfasste alle Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes älter als 60 Jahre waren (n=25) und eine zweite Gruppe jene Patienten, die ≤ 60 Jahre alt waren (n=17).

Es zeigte sich bereits bei Betrachtung der letzten 12 Monate vor dem letzten Kontakt, dass mehr Patienten anfallsfrei waren in der Gruppe derer, die älter als 60 Jahre alt waren (88% versus 71%, n.s.).

Dieser Unterschied wird signifikant, wenn man den Anteil der Patienten in 5-jähriger terminaler Remission zwischen den beiden Gruppen vergleicht (p=0,029). Gleiches gilt für die zehnjährige terminale Remission (p=0,029).

Abbildung 4: Anteil der Patienten in terminaler Remission im Verlauf



1 Jahr Remission: p= 0,235 (n.s.); 5 Jahre Remission: Chi-Quadrat nach Pearson, $\chi^2 = 5,203$, df=1, p=0,029;

10 Jahre Remission: Chi-Quadrat nach Pearson, $\chi^2 = 5,433$, df=1, p=0,029; 20 Jahre Remission: p=0,081 (n.s.).

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des letzten Grand mal betrug in der Gruppe der Patienten in 5-jähriger terminale Remission $44 \pm 15,6$ Jahre (min. 15 Jahre, max. 78 Jahre).

Zusammenfassend ergaben sich erste Hinweise, dass eine Assoziation besteht zwischen dem Lebensalter und der Wahrscheinlichkeit, in Remission zu sein.

3. Ergebnisse

3.4.2. Prädiktoren für ausbleibende 5-jährige terminale Remission

Eine Antwort auf die Frage, welche Faktoren einen relevanten Einfluss auf das Vorliegen von Anfallsfreiheit bzw. das Fehlen einer solchen haben, fand sich durch weitere statistische Analysen.

Verglichen wurde die Gruppe der anfallsfreien Patienten (jeweils 12 Monate/ 5 Jahre/ 10 Jahre und 20 Jahre in terminaler Remission) mit der Gruppe der Patienten ohne Remission in einer univariaten Analyse hinsichtlich verschiedener klinischer Merkmale.

Weder die EEG-Befunde (mit/ohne Spike-wave-Komplexe) noch die Familienanamnese oder spezifische Anfallsauslöser unterschieden sich signifikant zwischen diesen beiden Gruppen.

Auch das Manifestationsalter differierte nicht signifikant zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne Remission.

Ein signifikanter Unterschied fand sich jedoch beim Vergleich des Alters beim letzten Kontakt. Die Patienten, die sich in 5-jähriger terminaler Remission befanden, waren im Durchschnitt 10 Jahre älter als die Patienten ohne Anfallsfreiheit ($p=0,02$). Gleiches galt für die Patienten in 20-jähriger Remission ($p=0,044$). Die Patienten in 20-jähriger terminaler Remission hatten zusätzlich ein signifikant längeres Follow-up als die Patienten ohne Anfallsfreiheit ($p=0,008$).

Die folgenden Tabellen (3-6) geben einen detaillierten Überblick über die untersuchten Faktoren:

3. Ergebnisse

Tabelle 3: Vergleich der Merkmale der Patienten mit und ohne 12-monatige Remission

Merkmale	12 Monate in terminaler Remission (n=34)	Ausbleibende Remission (n=8)	p-Wert
Männliches Geschlecht (%)	67,6	75	1
Manifestationsalter (Jahre)	20,7 (±7,9)	19,6(±14,2)	0,764
Follow-up (Jahre)	41,1(±12,9)	35,9(±11,1)	0,301
Alter beim letzten Kontakt (Jahre)	61,8(±12,6)	55,5(±14,7)	0,224
Spike-Wave im EEG (%)	50	50	1
Positive Familienanamnese (%)	10	37,5	0,094
Anfallsauslöser (%)			
Schlafentzug	79,4	100	0,312
Alkohol	38,2	25	0,689
Fieber	8,8	12,5	1
Fotostimulation	5,9	25	0,158

Tabelle 4: Vergleich der Merkmale der Patienten mit und ohne 5-jährige Remission

Faktoren	5 Jahre in terminaler Remission (n=26)	Ausbleibende Remission (n=16)	p-Wert
Männliches Geschlecht (%)	69,2	68,8	1
Manifestationsalter (Jahre)	21,6 (±8,9)	18,8 (±9,8)	0,335
Follow-up (Jahre)	42,6 (±12,6)	36 (±11,8)	0,099
Alter beim letzten Kontakt (Jahre)	64,2 (±11,3)	54,7 (±14)	0,02 * sign.
Spike-Wave im EEG (%)	54,2	43,8	0,748
Positive Familienanamnese	9,1	25	0,217
Anfallsauslöser (%)			
Schlafentzug	80,8	87,5	0,69
Alkohol	38,5	31,2	0,746
Fieber	11,5	6,2	1
Fotostimulation	7,7	12,5	0,063

*T (40)=2,414; p=0,02

3. Ergebnisse

Tabelle 5: Vergleich der Merkmale der Patienten mit und ohne 10-jährige Remission

Faktoren	10 Jahre in terminaler Remission (n=19)	Ausbleibende Remission (n=23)	p-Wert
Männliches Geschlecht (%)	73,7	65,2	0,79
Manifestationsalter (Jahre)	21,2 (±8)	20 (±10,3)	0,691
Follow-up (Jahre)	43,3 (±13,1)	37,4 (±11,8)	0,129
Alter beim letzten Kontakt (Jahre)	64,5 (±9,9)	57,4 (±14,7)	0,079
Spike-Wave im EEG (%)	50	50	1
positive Familienanamnese (%)	5,9	23,9	0,197
Anfallsauslöser (%)			
Schlafentzug	78,9	87	0,682
Alkohol	31,6	39,1	0,75
Fieber	5,3	13	0,613
Fotostimulation	10,5	8,7	1

Tabelle 6: Vergleich der Merkmale der Patienten mit und ohne 20-jähriger Remission

Faktoren	20 Jahre in terminaler Remission (n=12)	Ausbleibende Remission (n=30)	p-Wert
Männliches Geschlecht (%)	66,7	70	1
Manifestationsalter (Jahre)	19 (±6,9)	21,1 (±10,1)	0,505
Follow-up (Jahre)	48 (±10,1)	36,9 (±12,2)	0,008 * sign.
Alter beim letzten Kontakt (Jahre)	67 (±9,2)	58,1 (±13,6)	0,044 **sign.
Spike-Wave im EEG (%)	58,3	46,4	0,731
positive Familienanamnese (%)	9,1	18,5	0,65
Anfallsauslöser (%)			
Schlafentzug	66,7	90	0,088
Alkohol	33,3	36,7	1
Fieber	8,3	10	1
Fotostimulation	8,3	10	1

Ergänzung zu Tabelle 3-6: Zu beachten ist, dass für die Analysen bei zwei Patienten kein EEG-Befund und bei vier Patienten keine Angaben zur Familienanamnese vorlagen.

*= T(40)=2,773; p=0,008 **= T(40)=2,082; p=0,044

3. Ergebnisse

In einem weiteren Schritt wurde mittels einer multivariaten Analyse untersucht, ob klinisch relevante Variablen (Geschlecht, Manifestationsalter, Familienanamnese, Spike-wave-Entladungen im EEG und Alter beim letzten Kontakt) mit einer fehlenden Anfallsfreiheit in den letzten 5 Jahren vor der Untersuchung assoziiert waren.

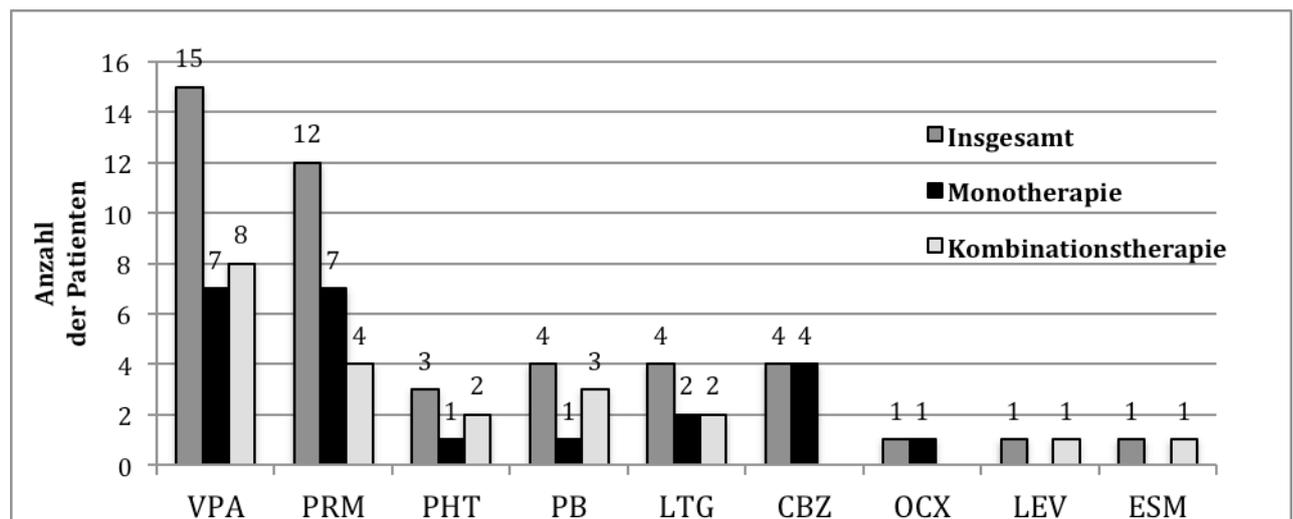
Als einziger unabhängiger Prädiktor für eine fehlende Anfallsfreiheit stellte sich das Alter beim letzten Kontakt dar (OR 0,939; CI95% 0,887- 0,994; p=0,029).

Zusammengefasst bedeutet dies, dass je jünger die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit, dass sie in den letzten 5 Jahren anfallsfrei waren. Dieses Ergebnis stützt im Umkehrschluss wiederum die klinische Erfahrung, dass mit zunehmendem Lebensalter der Anteil an Patienten in Remission steigt.

3.5. Antikonvulsive Behandlung

Zum Zeitpunkt der Untersuchung bzw. des letzten Kontaktes nahmen von den 42 Patienten 79% (n=33) eine antikonvulsive Medikation ein. Dreiundzwanzig von diesen 33 Patienten (69,7%) wurden in Monotherapie behandelt, zehn Patienten (30,3%) in Form einer Polytherapie. Bevorzugtes Medikament sowohl in Mono- als auch in Polytherapie war Valproinsäure (n=15, 45,5% aller Behandelten). 33,3% (n=11) erhielten Primidon. Abbildung 5 gibt einen Überblick über die eingesetzten Medikamente.

Abbildung 5: Antikonvulsive Medikation



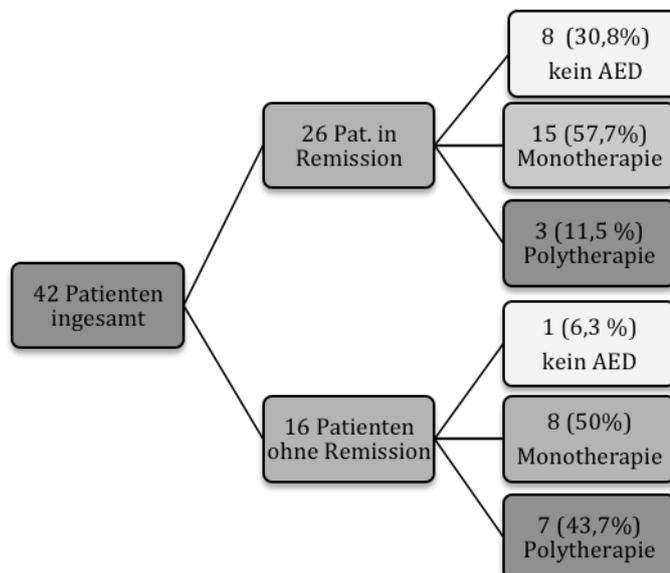
VPA: Valproinsäure, PRM: Primidon, PHT: Phenytoin, PB: Phenobarbital, LTG: Lamotrigin, OCX: Oxcarbazepin, LEV: Levetiracetam, ESM: Ethosuximid.

3. Ergebnisse

Einen differenzierten Überblick über Unterschiede in der Medikation zwischen Patienten mit und ohne 5-jährige Remission verschafft die folgende Abbildung und Tabelle (6-7). Ein geringer Anteil der anfallsfreien Patienten (31%) nahm keine antikonvulsive Medikation mehr ein. Die Mehrzahl der noch behandelten Patienten wurde monotherapeutisch behandelt (58%). In der Gruppe der Patienten, die nicht anfallsfrei waren, wurde nur ein Patient nicht antikonvulsiv behandelt.

Ein Vergleich der Medikation zwischen beiden Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der eingesetzten Antikonvulsiva. Jedoch erhielten jene Patienten, die sich nicht in Remission befanden, häufiger eine Polytherapie ($p=0,027$).

Abbildung 6: Antikonvulsiva und 5-jährige terminale Remission



3. Ergebnisse

Tabelle 7: Eingesetzte Antikonvulsiva

(33 Patienten nahmen zum Untersuchungszeitpunkt Antikonvulsiva ein)

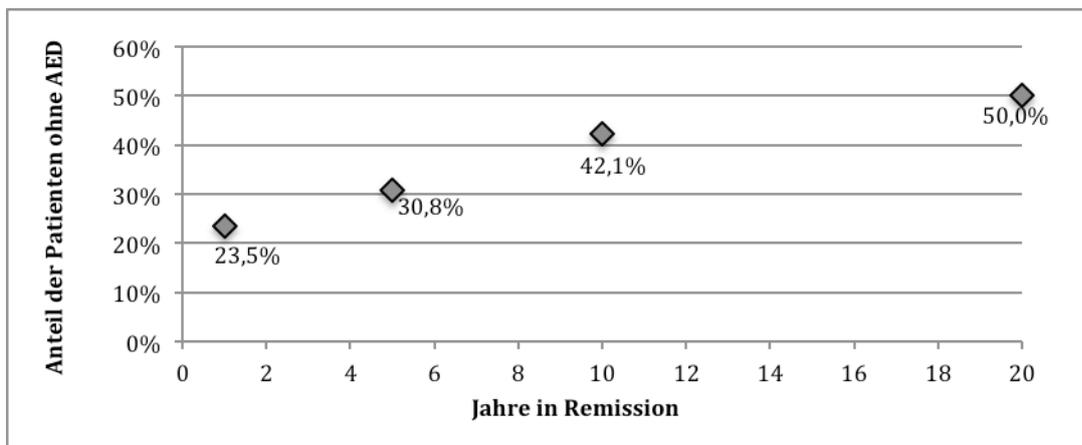
	<u>Patienten in 5-jähriger Remission:</u>		<u>Patienten ohne 5-jährige Remission:</u>	
	n=18		n=15	
	↓	↓	↓	↓
	Monotherapie n=15	Polytherapie n=3	Monotherapie n=8	Polytherapie n=7
Antikonvulsive Medikation: (n)				
Valproinsäure	4	3	3	5
Primidon	5	1	2	3
Carbamazepin	3	-	1	-
Phenobarbital	1	1	-	2
Lamotrigin	1	1	1	1
Phenytoin	1	-	-	2
Ethosuximid	-	-	-	1
Levetiracetam	-	-	-	1
Oxcarbazepin	-	-	1	-

n= Anzahl

3. Ergebnisse

Abbildung 7 befasst sich mit jenen Patienten, die keine Anfälle mehr hatten (für 12 Monate, 5, 10 und 20 Jahre) und keine antikonvulsive Medikation mehr einnahmen (in Prozent von allen anfallsfreien Patienten). Der Anteil nimmt erwartungsgemäß mit der Dauer der Remission zu. Hervorzuheben ist jedoch, dass selbst in der Gruppe der Patienten, die 20 Jahre keinen Anfall mehr hatten, nur die Hälfte die antikonvulsive Medikation dauerhaft abgesetzt hatte.

Abbildung 7: Anteil der Patienten in Remission ohne antikonvulsive Medikation



Es stellt sich die Frage, mit welchem Erfolg Reduktions- bzw. Absetzversuche der antikonvulsiven Medikation durchgeführt wurden.

3.5.1. Reduktion und Absetzen der antikonvulsiven Medikation

Bei 45,2% der Patienten (n=19) wurde die Medikation im Behandlungsverlauf mindestens einmal abgesetzt. 63,2% (n=12) hatten nach Absetzen ein Anfallsrezidiv, 36,8% (n=7) blieben anfallsfrei. Im Durchschnitt waren die Patienten bei einem Absetzversuch $39,8 \pm 16,1$ Jahre alt. Bei 52,4% der Patienten wurde nie ein Absetzversuch unternommen, bei 2,4% (n=1) waren die Angaben unvollständig.

36 Patienten (86%) reduzierten ihre Medikation im Behandlungsverlauf mindestens einmal. Bei 2,4% (n=1) der Patienten waren die Angaben unvollständig. 44% (n=16) der Patienten hatten ein Anfallsrezidiv nach Reduktion der Medikation.

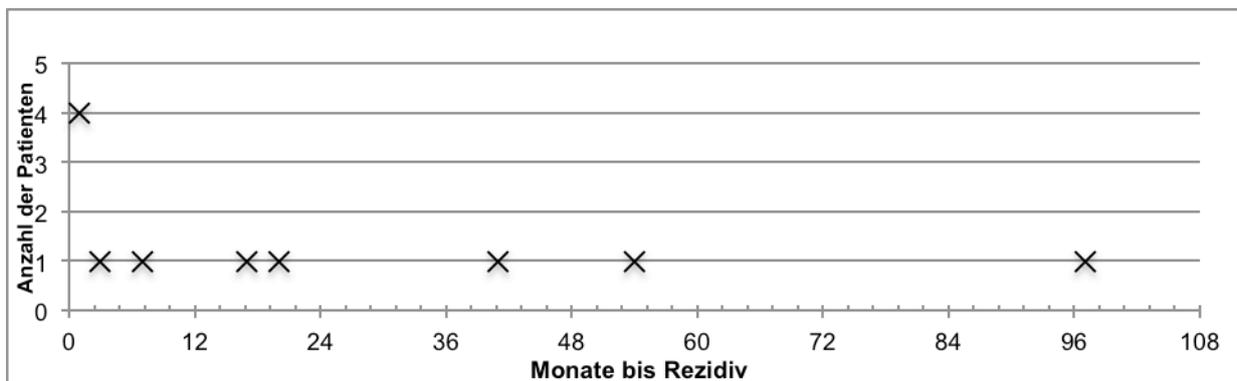
3. Ergebnisse

Tabelle 8: Absetzversuche der Antikonvulsiva

	Anzahl der Patienten	in Prozent
Medikation abgesetzt	19	45,2%
ohne Rezidiv	7	36,8%
mit Rezidiv	12	63,2%
kein Absetzversuch	22	52,4%
nicht dokumentiert	1	2,4%

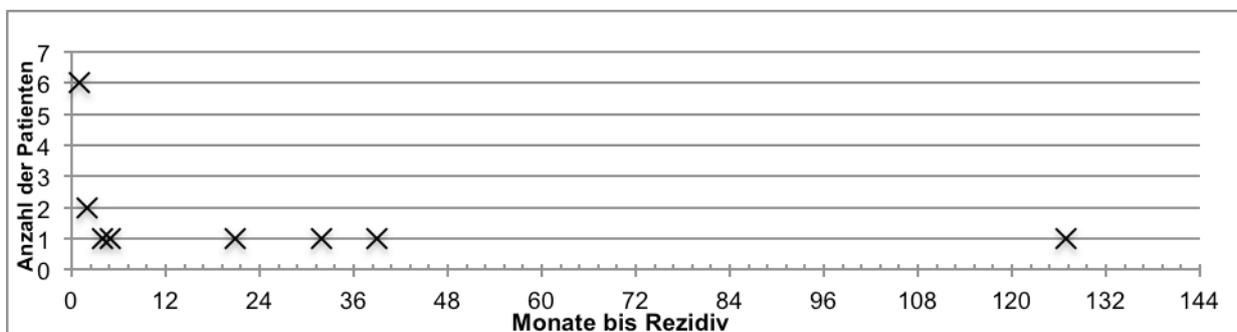
Es wurde untersucht, innerhalb welchen Zeitraums die Patienten sowohl nach Beendigung der medikamentösen Therapie als auch nach Reduktion der Medikation ein Anfallsrezidiv hatten. Die Abbildungen 8 und 9 geben darüber einen Überblick. Der Zeitpunkt des Absetzens bzw. der Reduktion entspricht dem Nullwert der x-Achse.

Abbildung 8: Latenz zwischen Absetzen der antikonvulsiven Medikation und Rezidiv



Anzahl der Patienten: n=11; 12 Patienten hatten insgesamt ein Rezidiv. Von einem Patienten war das genaue Datum nicht dokumentiert.

Abbildung 9: Latenz zwischen Reduktion der antikonvulsiven Medikation und Rezidiv



Anzahl der Patienten: n=16. Von zwei Patienten war das genaue Datum des Anfallsrezidivs nicht dokumentiert.

3. Ergebnisse

Um zu überprüfen, ob die Patienten nach Veränderung der Medikation lange genug in Beobachtung waren, um ein Rezidiv erfassen zu können, wurde das durchschnittliche weitere Follow-up der Patienten nach dem Zeitpunkt der Umstellung berechnet.

Bei den Patienten, welche die Medikation abgesetzt hatten, lag das durchschnittliche Follow-up in der Gruppe mit Rezidiv bei 13,9 Jahren und in der Gruppe ohne Rezidiv bei 30,3 Jahren (Spannweite: 15-42 Jahre).

Die Patienten, die ihre Medikation reduziert hatten und in der Folge ein Rezidiv erlitten, wurden im Durchschnitt 24,4 Jahre beobachtet und die Patienten ohne Rezidiv im Durchschnitt 15,3 Jahre.

Wenn ein Rezidiv auftrat, war dies bei mehr als der Hälfte der Patienten zeitnah nach Veränderung der Medikation:

Bei 50% der Patienten (n=6) trat das Rezidiv im ersten Jahr nach Absetzen der Medikation und bei 62,5% der Patienten (n=10) im ersten Jahr nach Reduktion der Dosis auf.

3.5.2. Anzahl der Anfälle bis zum Behandlungsbeginn

Bei 69% der Patienten konnte die Zahl der Anfälle bis zum Therapiebeginn detektiert werden. Sie lag im Mittel bei vier Anfällen mit einer großen Spannweite (1-20 Anfälle) und einem Median von drei Anfällen.

3.5.3. Anfallsfrequenz, Gesamtzahl der Anfälle im Leben und anfallsfreie Perioden

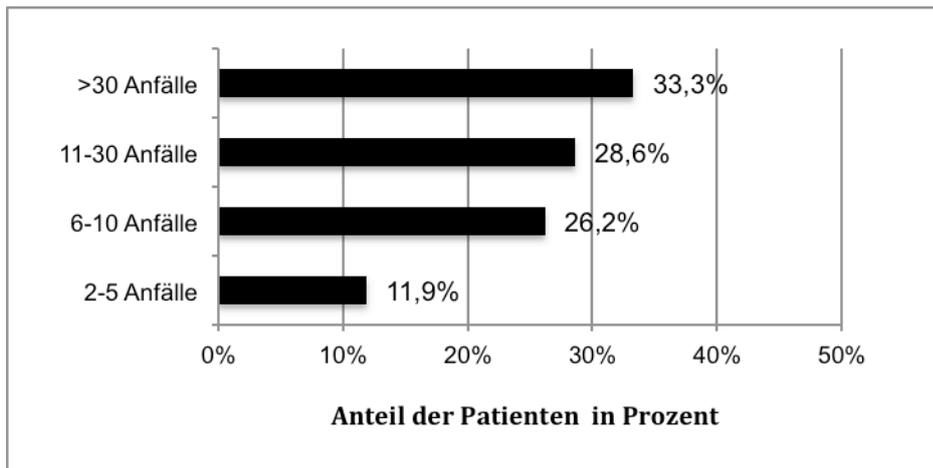
Ein Parameter für die Schwere der Epilepsie stellt die Anfallsfrequenz dar.

Von den Patienten ohne 5-jährige terminale Remission (n=16) waren acht Patienten in den vorangegangenen 12 Monaten anfallsfrei gewesen, die verbliebenen acht Patienten hatten eine durchschnittliche Anfallsfrequenz in dem Jahr vor dem letzten Kontakt von 2,4 ($\pm 1,6$, Spannweite: 1-6). Abbildung 10 gibt einen Überblick über die Gesamtzahl der Anfälle aller Patienten.

Von den Patienten ohne 5-jährige Remission hatten 75% mehr als zehn Anfälle im Krankheitsverlauf. In der Gruppe der Patienten in Remission hatten 54% insgesamt mehr als zehn Anfälle, der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

3. Ergebnisse

Abbildung 10: Gesamtanzahl der Anfälle im Krankheitsverlauf



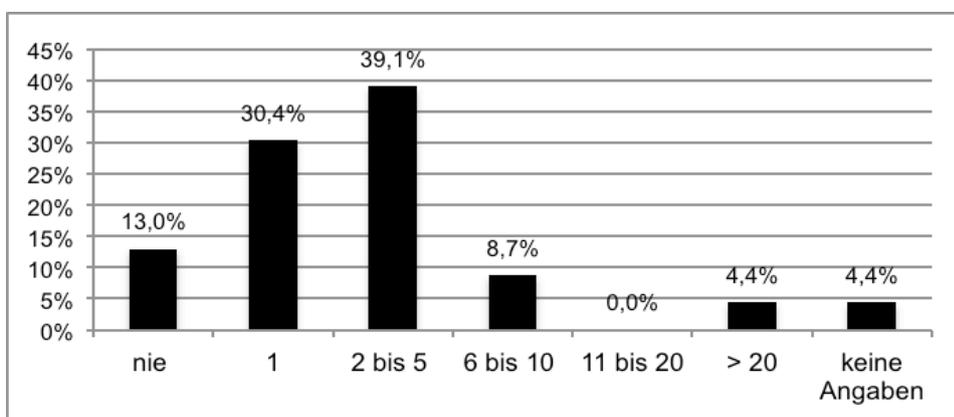
Erwähnenswert ist, dass 97,6% der Patienten in ihrem Krankheitsverlauf mindestens 2 Jahre anfallsfrei waren.

Bei jenen Patienten, die am Ende des Follow-up nicht in 5-jähriger Remission waren, lag die durchschnittlich längste anfallsfreie Zeit im gesamten Krankheitsverlauf bei $8,7 \pm 5,7$ Jahren (Spanne, 2-21 Jahre). Dreiviertel dieser Patienten waren mindestens einmal ≥ 5 Jahre anfallsfrei.

3.5.4. Krankenhausaufenthalte

Von den Patienten, die einen Fragebogen ausgefüllt hatten, konnte die Häufigkeit der Krankenhausbesuche im gesamten Krankenhausverlauf erhoben werden. Es wurde dabei explizit nach Krankenhausbesuchen aufgrund der Epilepsie in Form eines stationären Aufenthaltes oder einer Vorstellung in der Notaufnahme gefragt. 39,1% der Patienten gaben eine Häufigkeit von zwei bis fünf Besuchen an (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Anzahl der Krankenhausaufenthalte



3. Ergebnisse

3.6. Lebenserwartung

Aktuelle Studien thematisieren eine vorzeitige Mortalität von Patienten mit Epilepsie. Es wurde anhand der Sterbetafeln des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahre 2011 jeweils die Lebenserwartung der 11 verstorbenen Patienten ermittelt, dann eine durchschnittliche Lebenserwartung (als Zeitpunkt wurde der Erstkontakt mit Prof. Janz gewählt) berechnet. Verglichen mit der statistischen Lebenserwartung war die tatsächliche bei den Patienten der vorliegenden Studie um 2,84 Jahre kürzer. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,403$).

Tabelle 9: Todesalter versus Lebenserwartung

	Tatsächliches Todesalter (in Jahren)	Lebenserwartung bei Erstkontakt (in Jahren)
Mittelwert	74,4	77,2
Median	71,4	75,9
Maximum	93,1	83
Minimum	61,4	70
Standardabweichung	10,6	3,6

3.7. Psycho-soziale Variablen

Anhand der Krankenakten war eruierbar, dass von der gesamten Patientenkohorte nahezu die Hälfte der Patienten (48%) einen Hochschulabschluss erreicht hatte (fehlende Angaben bei fünf Patienten) und 76% ein- oder mehrmals verheiratet waren (fehlende Angaben bei zwei Patienten). 17% der Patienten hatten sich in ihrem Leben scheiden lassen.

Die weiteren folgenden Ergebnisse basieren auf den Angaben der Patienten in den Fragebögen.

3.7.1. Lebensqualität und Lebenszufriedenheit

85% der Patienten gaben an, ihre Lebensqualität als weitgehend gut bzw. sehr gut zu empfinden. 70% der Patienten blickten mit einem zufriedenen, 25% mit einem sehr zufriedenen und 5% mit einem unzufriedenen Gefühl auf ihr bisheriges Leben zurück. Die Mehrheit der Patienten (90%) antwortete, sich gut bzw. sehr gut in soziale Gefüge eingliedern zu können.

3.7.2. Ausbildung

Die Hälfte der Patienten gab an, in der Schule durchschnittliche Leistungen gezeigt zu haben, 30% überdurchschnittliche und 15% unterdurchschnittliche. 50% der Patienten hatten einen

3. Ergebnisse

Hochschulabschluss, 23,8% der Patienten hatten eine Ausbildung absolviert, bei 11,9% fehlten die Angaben.

3.7.3. Berufsleben

75% waren mit ihrem Berufsleben sehr zufrieden oder zufrieden, 20% eher weniger. 5% der Patienten waren nicht berufstätig. 70% der Patienten waren in ihrem Leben nie länger als 12 Monate arbeitslos, 15% ein Mal und 10% öfter oder die meiste Zeit.

3.7.4. Angst vor einem weiteren Anfall

65% der Patienten hatten „überhaupt keine Angst“, in den folgenden 4 Wochen (nach Ausfüllen des Fragebogens) einen Anfall zu erleiden. 25% hatten „ein wenig Angst“ und 10% „etwas Angst“ bzw. „sehr große Angst“. Ein Drittel der Patienten antwortete, sich wenig bzw. große Sorgen darüber zu machen, sich während eines Anfalls verletzen zu können. 65% hatten gar keine Sorge, sich zu verletzen.

Die Mehrheit der Patienten (80%) gab an, sich keine Sorgen zu machen, dass sie ein Anfall in den nächsten 4 Wochen in eine peinliche Situation bringen bzw. Probleme mit anderen Mitmenschen verursachen könnte.

3.7.5. Beeinträchtigung des Lebens durch die Epilepsie/ antikonvulsive Medikation

80 % konstatierten, sich in den letzten 4 Wochen vor Erhebung des Fragebogens überhaupt nicht durch die Epilepsie bzw. antikonvulsive Medikamente in ihrer Freizeit beeinträchtigt gefühlt zu haben.

3.7.6. Sozialer Kontext

90% der Patienten fühlten sich in ihrem familiären/sozialen Kontext sicher aufgehoben. 10% der Patienten gaben an, keine Kinder aufgrund der Epilepsie zu haben, 30% waren unabhängig von der Erkrankung kinderlos geblieben und 60% hatten Kinder.

3.7.7. Psychotherapie

10% der Patienten hatten eine oder mehrere Psychotherapien gemacht, 5% der Patienten hatten in ihrem Leben Antidepressiva eingenommen, keiner der Patienten Medikamente gegen Angststörungen.

3.7.8. Alkoholkonsum

30% der Patienten konsumierten keinen Alkohol in den vorangegangenen 12 Monaten. 20% mindestens einmal, 15% mindestens einmal pro Monat, 15% mindestens einmal pro Woche und 20% täglich bzw. nahezu täglich.

3. Ergebnisse

Angelehnt an den „CAGE Questionnaire“ wurden die Patienten dezidiert nach ihrem Trinkverhalten befragt.[65] 15% der Patienten hatten das Gefühl, ihren Alkoholkonsum reduzieren zu müssen, 10% gaben an, durch Leute verärgert worden zu sein, die ihr Trinkverhalten kritisiert hatten. 5% hatten Schuldgefühle aufgrund ihres Trinkverhaltens.

2/3 der Patientin in terminaler Remission gaben an, einmal pro Monat oder öfter Alkohol zu konsumieren. Keiner der nicht anfallsfreien Patienten gab an, öfter als einmal pro Monat Alkohol zu konsumieren. Der Unterschied war statistisch signifikant, $p=0,033$.

3.8. Die Gruppe der Patienten mit diffusen Grand mal

3.8.1. Deskription

Die Gruppe der Patienten mit diffusen Grand mal zeigte im Gegensatz zur Gruppe der Patienten mit Aufwach-Grand mal ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts (60%). Es bestand ein mittleres Manifestationsalter von $22,1 \pm 11,7$ Jahren mit einem Median von 23 Jahren und einer Spanne von 5-44 Jahren.

Das mittlere Follow-up betrug $36,1 \pm 8,5$ Jahren mit einer Spannweite von 20-48 Jahren.

Durchschnittlich waren die Patienten beim letzten Kontakt $58 \pm 12,9$ Jahre alt (Spannweite 36-83 Jahre).

20% der Patienten zeigten generalisierte Spike-Wave-Komplexe im EEG. 33% gaben als Anfallsauslöser Schlafentzug und 20% Alkoholkonsum an. Weder Fotostimulation noch Fieber wurden als Anfallsauslöser genannt.

Tabelle 10: Basisdaten der Gruppe der Patienten mit diffusen Grand mal

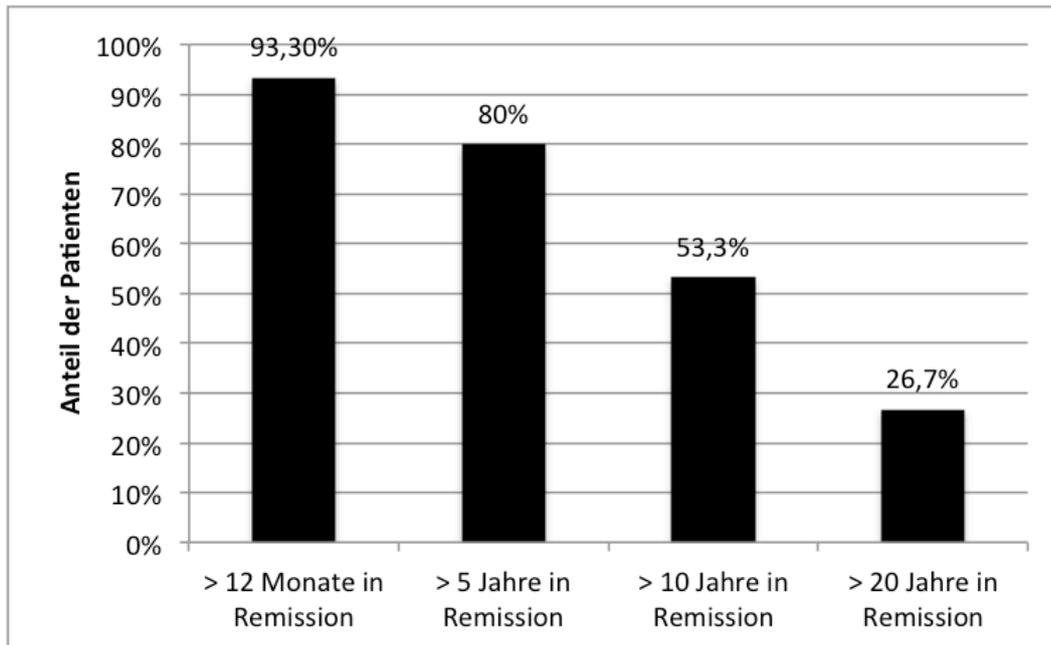
Geschlecht (%)	w/ m: 60 / 40
Familienanamnese (negativ/positiv/unbekannt) (%)	(-/+/k.A.) : 80 /6,7 /13,3
mittleres Manifestationsalter (Jahre)	$22,1 \pm 11,7$
mittleres Follow-up (Jahre)	$36,1 \pm 8,5$
mittleres Alter beim letzten Kontakt (Jahre)	$58 \pm 12,9$
Spike-Wave im EEG (%)	18,8

3. Ergebnisse

3.8.2. Remission

Der Großteil der Patienten (93,3%) war in den 12 Monaten vor dem letzten Kontakt anfallsfrei, 67% in den letzten 5 Jahren, 53,3% in den letzten 10 Jahren und 26,7% in den letzten 20 Jahren vor dem letzten Kontakt (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12: Anteil der Patienten mit diffusen Grand mal in terminaler Remission



3.8.3. Remission und Lebensalter

Es wurde untersucht, ob es ähnlich den Patienten mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal altersabhängige Unterschiede in der Verteilung der Remission gab.

62% der Patienten < 60 Jahre (beim letzten Kontakt) befanden sich in 5-jähriger Remission, in der Gruppe der ≥ 60 -jährigen Patienten waren es 71%. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

3.8.4. Antikonvulsive Behandlung

73% der Patienten erhielten zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes noch eine antikonvulsive Medikation. Zwei Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie aus zwei Antikonvulsiva behandelt. Das am häufigsten verschriebene Medikament war Phenytoin in 54% der Fälle.

15% der Patienten nahmen Valproinsäure, Phenobarbital oder Carbamazepin ein.

3. Ergebnisse

Bei 60% konnte die Zahl der Anfälle bis zur ersten antikonvulsiven Therapie erhoben werden. Der Mittelwert lag bei 2,4 Anfällen (Spannweite 1-8) und der Median bei zwei Anfällen.

3.8.5. Absetzen der Medikation

53,3% der Patienten hatten die antikonvulsive Medikation im Krankheitsverlauf abgesetzt, die Hälfte der Patienten zeigte dann ein Rezidiv. Der Zeitpunkt des Rezidivs erstreckte sich von 1 Monat bis 10 Jahre nach letztmaliger Einnahme. 46,7% der Patienten hatten die Medikation nie abgesetzt.

3.8.6. Remission und antikonvulsive Medikamente

29% der Patienten in 1-jähriger Remission nahmen keine antikonvulsive Medikation mehr ein. Bei den Patienten in 5-jähriger Remission waren es 40%, bei den Patienten in 10-jähriger Remission 50% und bei den Patienten in 20-jähriger Remission 75%.

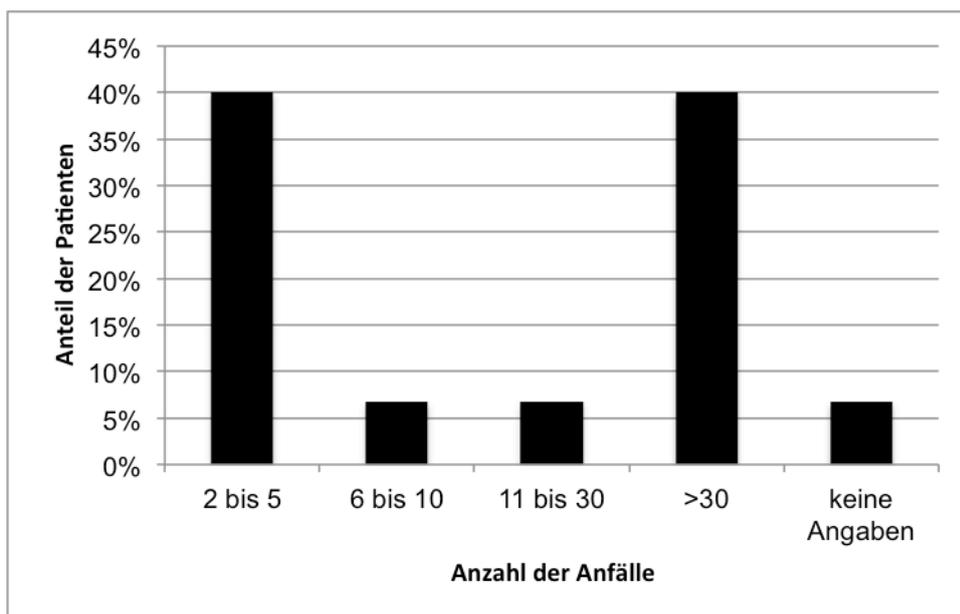
3.8.7. Krankenhausaufenthalte

40% der Patienten waren zwei bis fünf Mal und 46,7% der Patienten ein Mal aufgrund der Epilepsie im Krankenhaus. Bei 13,3% der Patienten konnte die Anzahl nicht ermittelt werden.

3.8.8. Gesamtanzahl der Anfälle im Krankheitsverlauf

Die Untersuchung der Gesamtanzahl der Anfälle im Krankheitsverlauf ergab, dass 40% der Patienten zwei bis fünf Anfälle und 40% mehr als 30 Anfälle in ihrem Leben hatten.

Abbildung 13: Gesamtanzahl der Anfälle im Krankheitsverlauf



3. Ergebnisse

3.9. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

Tabelle 11 bringt den Vergleich zwischen Patienten mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal und diffusen Grand mal zur Darstellung.

Einzig der Anfallsauslöser Schlafentzug wurde bei den Patienten mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal häufiger genannt als bei Patienten mit einer Epilepsie mit diffusen Grand mal ($p=0,001$).

Das männliche Geschlecht überwog in der Gruppe der Patienten mit Aufwach-Grand mal mit 69% im Gegensatz zur Gruppe der Patienten mit diffusen Grand mal (40%). Dieser Unterschied war nicht signifikant, ebenso wenig die Unterschiede im Manifestationsalter, in der Dauer des Follow-up und dem durchschnittlichen Alter beim letzten Kontakt.

Tabelle 11: Vergleich der Patienten mit Aufwach-Grand mal und diffusen Grand mal

	Patienten mit Aufwach-Grand mal	Patienten mit diffusen Grand mal	p-Wert
Geschlecht (Mann) (%)	69	40	0,066
Manifestationsalter (Jahre)	20,5 ($\pm 9,2$)	22,1 ($\pm 11,7$)	0,607
Follow-up (Jahre)	40 ($\pm 12,6$)	36 ($\pm 8,5$)	0,261
Alter beim letzten Kontakt (Jahre)	61 ($\pm 13,1$)	58 ($\pm 12,9$)	0,531
Spike-Wave im EEG (%)	47,6	18,8	0,069
positive Familienanamnese (%)	14,3	6,7	0,662
Anfallsauslöser:			
Schlafentzug (%)	83,3	33,3	0,001*
Alkohol (%)	35,7	20	0,342
Fieber (%)	9,5	0	0,564
Fotostimulation (%)	9,5	0	0,564
12 Monate in Remission (%)	81	93	0,42
5 Jahre in Remission (%)	62	67	1,0
10 Jahre in Remission (%)	45	53	0,764
20 Jahre in Remission (%)	29	27	1

* Chi-Quadrat nach Pearson, $\chi^2=13,202$, $df=1$, $p=0,001$.

3. Ergebnisse

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten der sich in Remission befindenden Patienten (für 12 Monate, 5 Jahre, 10 Jahre und 20 Jahre terminale Remission).

In der Altersgruppe ≥ 60 Jahre beim letzten Kontakt waren 76% der Patienten mit Aufwach-Grand mal und 71% der Patienten mit diffusen Grand mal in 5-jähriger terminaler Remission. In der Altersgruppe < 60 Jahre waren 41,2% der Patienten mit Aufwach-Grand mal und 62% der Patienten mit diffusen Grand mal in Remission. In beiden Fällen war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer (d.h. die Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zum letzten Grand mal) lag in der Gruppe der Patienten mit Aufwach-Grand mal bei $27,3 \pm 14,9$ Jahren. Bei den Patienten mit diffusen Grand mal betrug der Wert $22,7 \pm 12,7$ Jahre. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,266$).

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit stellte die Beantwortung folgender Hauptfragen dar:

- 1) Wie ist die Langzeitprognose von Patienten mit einer Epilepsie mit reinen Aufwach-Grand mal?

Vierzig Jahre nach Krankheitsbeginn waren 62% der Patienten mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal mindestens 5 terminale Jahre anfallsfrei.

- 2) Wie viele Patienten nehmen nach längerem Krankheitsverlauf noch antikonvulsive Medikamente ein?

Insgesamt wurden 79% (33) der Patienten antikonvulsiv behandelt. In der Gruppe der Patienten in 5-jähriger Remission nahmen 69% eine antikonvulsive Medikation ein, in der Gruppe der Patienten ohne 5-jährige Remission nahmen 94% eine antikonvulsive Medikation ein.

- 3) Wie hoch ist das Rezidivrisiko nach Absetzen der antikonvulsiven Medikation?

Nahezu die Hälfte der Patienten unternahm einen Absetzversuch der antikonvulsiven Medikation. Hiernach hatten 63% ein Anfallsrezidiv, die Hälfte hiervon innerhalb der ersten 12 Monate.

- 4) Gibt es unabhängige Prädiktoren für das Ausbleiben einer Remission?

Das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung war ein unabhängiger Prädiktor für eine fehlende Anfallsfreiheit. Je jünger die Patienten waren, desto größer war die Wahrscheinlichkeit, nicht anfallsfrei zu sein.

4 Diskussion

- 5) Gibt es relevante Unterschiede zwischen Patienten mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal und denen mit diffusen Grand mal hinsichtlich der Prognose, Behandlung, Familienanamnese, Anfallsauslösern, etc.?

Zwischen der Gruppe der Patienten mit Aufwach-Grand mal und diffusen Grand mal konnten keine Unterschiede bzgl. der Remissionsraten und der meisten anderen klinischen Variablen detektiert werden. Einzig der Anfallsauslöser Schlafentzug wurde bei den Patienten mit einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal häufiger genannt als bei Patienten mit einer Epilepsie mit diffusen Grand mal ($p=0,001$).

Es steht nur eine limitierte Anzahl an Studien zum Langzeit-Verlauf der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal zur Verfügung; die Vergleichbarkeit wird restringiert durch die heterogenen Studiendesigns. Verbindendes Element der Studien ist ihr vorwiegend retrospektiver Ansatz und die weitgehend monozentrische Rekrutierung von Patienten in Epilepsiezentren. Es ergibt sich konsekutiv die Frage, ob die Kohorten eine besonders schwer betroffene Untergruppe der Patienten mit Aufwach-Grand mal repräsentieren und ob aus dieser Selektion eine relevante Verzerrung der ermittelten Prognose resultiert.

Entscheidende Unterschiede zwischen den Studien stellen die folgenden Punkte dar:

- 1) In einigen Studien wurden Patienten eingeschlossen, die ausschließlich generalisierte tonisch-klonische Anfälle hatten, eine etwaige Bindung an den Schlaf-wach-Rhythmus wurde nicht berücksichtigt (z.B. Camfield et al.)[66]
- 2) Eine Epilepsie mit Aufwach-Grand mal wurde in einigen Studien definiert als Epilepsie mit vorrangig generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Seltene Absencen und Myklonien wurden dabei toleriert (z.B. Genton et al.)[20]
In anderen Studien führten begleitende Absencen oder Myoklonien zum Ausschluss aus der Studie (z.B. Unterberger et al.)[29]
- 3) Der Begriff der Remission wurde variabel definiert. Zum Beispiel als Anfallsfreiheit für ein Jahr, für 5 Jahre, als Anfallsfreiheit für den Zeitraum des Follow-up oder individualisiert angepasst an die bisher längste anfallsfreie Periode der einzelnen Patienten.

- 4) Sowohl die Dauer des Follow-up als auch das Alter zum Untersuchungszeitpunkt variierten erheblich zwischen den Studien. Letztgenannter Aspekt ist von besonderer Relevanz, da in dieser Studie gezeigt werden konnte, dass die Wahrscheinlichkeit anfallsfrei zu werden, eine Funktion des Alters war.
- 5) Weitere Diskrepanzen zwischen den Studien resultieren aus den Einschlusskriterien: z.B. der Voraussetzung einer Bildgebung, dem zwingenden Nachweis von typischen Auffälligkeiten im EEG etc..

4.1. Basisdaten der Studienpopulation im Vergleich

Im Folgenden werden die Basisdaten der Studienpopulation im Kontext anderer Studien betrachtet.

In einigen Studien zur Epilepsie mit Aufwach-Grand mal wird ein Überwiegen des männlichen **Geschlechts** postuliert. Wolf belegt dieses Phänomen mit drei Studien von Tsuboi und Christian (57% Männer), Gooses (53% Männer) und Beyer und Jovanovic (54% Männer).[22], [67]–[69] Genton kann diese Geschlechterverteilung in seiner Studie nicht bestätigen.[20]

In der vorliegenden Studie imponiert ein hoher Anteil von männlichen Patienten (69%). In den statistischen Analysen spielte das Geschlecht jedoch keine signifikante Rolle für das Erreichen des wesentlichen Endpunktes, der 5-jährigen terminalen Remission, so dass der hohe Männeranteil keinen Selektionsbias darzustellen scheint.

Das mediane **Manifestationsalter** von 17,5 Jahren ist kongruent mit dem erwarteten Beginn der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal in der Adoleszenz. Allerdings lag die Spannweite des Manifestationsalters in dieser Studie bei 10 bis 54 Jahren. Andere vergleichbare Studien weisen ebenfalls größere Spannweiten des Manifestationsalters auf, als die Definition der idiopathisch generalisierten Epilepsien erwarten lässt.

In der Untersuchung der „reinen“ Grand mal von Unterberger et al. lag die Spannweite des Manifestationsalters z.B. bei 4-37 Jahren, in einer Studie von Koutroumanidis et al. an Patienten mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei 7-44 Jahren.[29], [70]

Wie bereits in den einleitenden Worten dieser Arbeit angedeutet, wurde in zahlreichen Studien das Syndrom der „Adult-onset“ (adulten) idiopathisch generalisierten Epilepsie untersucht.[30]–[32], [71], [72]

4 Diskussion

Nicolson et al., die gezielt in ihrer Arbeit Patienten mit juvenilem und adultem Beginn der idiopathisch generalisierten Epilepsie untersuchten, schlossen bei den „generalized tonic-clonic seizures only“ eine Subgruppe von Patienten mit einem Manifestationsalter von 20 bis 35 Jahren ein. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede der Gesamtprognose im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit einem juvenilen Beginn. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Studie von Reichsoellner et al. überein (Spannweite des Manifestationsalters von 1-52 Jahren der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal), die ebenfalls keine Unterschiede (u.a. der Prognose, der Familienanamnese, der EEG-Befunde) zwischen den beiden Gruppen ausmachten. Sie stellten jedoch fest, dass in den Kohorten mit dem höheren Lebensalter signifikant mehr Patienten eine Epilepsie mit Aufwach-Grand mal hatten als eine Absencen-Epilepsie oder juvenile myoklonische Epilepsie. Marini et al. resümierten in ihrer Studie, dass es sich bei der adulten idiopathisch generalisierten Epilepsie um eine relativ häufige Entität handle, die gut medikamentös behandelbar sei und ebenso wie die juvenile idiopathisch generalisierte Epilepsie genetisch bedingt sei. Diese homogene Studienlage unterstützt den Ansatz in der vorgelegten Studie, auch Patienten mit einem Beginn der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal im Erwachsenenalter einzuschließen.

Der Nachweis von epilepsietypischen Potentialen gelang bei 47,6% der Patienten, bei denen ein EEG durchgeführt worden war. Dieses Resultat liegt unter dem von Unterberger et al. (93%).[29] Bei Genton et al. hatten nur 44% der Patienten mit Aufwach-Grand mal in einem initialen EEG epilepsietypische Potentiale, bei weiteren 31,7% wurden diese dann in einem Schlafentzugs-EEG apparent.[20] Die hohe Sensitivität des Schlaf-Entzugs-EEGs bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien ist weithin bekannt, diese Methode stand bei der in dieser Studie untersuchten Kohorte jedoch nicht standardisiert zur Verfügung.[21] Zum anderen wurde nachgewiesen, dass einem EEG in den ersten 24 h nach einem epileptischen Anfall besondere Sensitivität zukommt.[73] Da die Patienten in der vorliegenden Studie in einem ambulanten Setting behandelt wurden, war die zeitliche Latenz bis zu einem ersten EEG zwangsläufig länger. Bei einem Großteil der Patienten wird wahrscheinlich schon vor Durchführung des EEGs eine antikonvulsive Behandlung begonnen worden sein. Diese Faktoren könnte die verhältnismäßig geringe Nachweisrate von epilepsietypischen Potenzialen in dieser Studie bedingen.

4.2. Remissionsrate im Vergleich mit anderen Studien

Ein Anteil von 62% der Patientenkohorte in der vorliegenden Studie war seit 5 Jahren anfallsfrei. Die Remissionsraten der zur Verfügung stehenden Studien bewegen sich zwischen 60-86%, wobei sämtliche Parameter, wie bereits eingangs erwähnt, variabel definiert wurden, so dass ein fundierter Vergleich erschwert ist.

Eine Langzeitstudie von Camfield et al. untersuchte Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie und ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen nach einem mindestens 20-jährigen Follow-up. Aufgrund des kürzeren Follow-up im Vergleich zur vorliegenden Studie war das Patientenalter zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei Camfield et al. erwartungsgemäß niedriger als in unserer Studie (Camfield et al.: 29 ± 8.7 Jahre versus $61 \pm 13,1$ Jahre). Angelehnt an die Ergebnisse der vorgelegten Studie, dass ein höheres Lebensalter mit einer größeren Wahrscheinlichkeit der Anfallsfreiheit assoziiert ist, wäre bei unserer Gruppe eine höhere Rate an 5 Jahre terminal anfallsfreien Patienten zu erwarten gewesen. Camfield et al. beschrieben allerdings eine Remissionsrate von 75%. Die Dauer der Remission lag im Durchschnitt bei 19,5 Jahren und erstreckte sich von 3,5-33 Jahren. Hervorgehoben werden muss auch, dass in der Camfield-Studie Remission als Anfallsfreiheit ohne antikonvulsive Medikation definiert wurde, während in der aktuellen Studie noch 69% der Patienten antikonvulsiv behandelt wurden. Ein Unterschied, der die höhere Remissionsrate erklären könnte, ist, dass Camfield et al. eine populationsbezogene Inzidenzkohorte untersuchten, wohingegen in der vorliegenden Studie Patienten eingeschlossen wurden, die eine Epilepsie-Spezialsprechstunde aufsuchten, und damit ein nicht unerheblicher Selektionsbias in Richtung von Patienten mit schwerer behandelbarer Epilepsie bestehen könnte. Eingeschränkt wird die Vergleichbarkeit zudem durch die unterschiedlichen Kohorten (reine Aufwach-Grand mal versus Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen ohne Bindung an den Schlaf-wach-Rhythmus). Fusioniert man die beiden Gruppen der Aufwach-Grand mal und diffusen Grand mal der vorliegenden Studien, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, liegt die 5-jährige terminale Remissionsrate bei 63% und damit weiterhin unter der von Camfield et al..

Die Patienten in einer retrospektiven Studie von Unterberger et al. wurden ebenfalls in einer Epilepsie-Spezialsprechstunde rekrutiert. Es handelte sich um reine Aufwach-Grand mal. 65% der Patienten mit Aufwach-Grand mal waren nach 5-jähriger Behandlung anfallsfrei, eine Remissionsrate, die wiederum kongruent ist mit den Ergebnissen der vorgelegten Studie.[29] Reutens et al. untersuchten 1995 retrospektiv in einem Epilepsiezentrum eine kleine Gruppe von 10 Patienten mit Aufwach-Grand mal und 7 Patienten mit diffusen Grand mal. Die

Remissionsrate lag bei 86%. Remission wurde definiert als 1-jährige Anfallsfreiheit mit antikonvulsiver Medikation. In der vorliegenden Studie befanden sich 84% aller Patienten (mit Aufwach-Grand mal und diffusen Grand-mal) in 1-jähriger Remission. Drei Viertel der Patienten wurden noch antikonvulsiv behandelt, eine mit Reutens et al. übereinstimmende Remissionsrate. Einschränkung auf die Vergleichbarkeit beider Studien wirkt, dass von Reutens et al. nicht reine Grand mal-Epilepsien untersucht wurden, sondern begleitende Absencen und myoklonische Anfälle toleriert wurden.

Zusammengefasst muss konstatiert werden, dass ein Vergleich der erhobenen Remissionsraten mit den zur Verfügung stehenden Daten anderer Studien aufgrund vorgenannter Faktoren nicht valide möglich ist.

4.3. Antikonvulsive Medikation und Rezidiv nach Absetzen der antikonvulsiven Medikation

Das am häufigsten eingesetzte Antikonvulsivum in der untersuchten Kohorte stellte Valproinsäure dar. Eine Studienteilnehmerin wurde mit Ethosuximid behandelt, was den Verdacht begleitender Absencen nahelegt. In dem 50 Jahre umfassenden Follow-up der Patientin ergaben sich jedoch zu keinem Zeitpunkt Hinweise für Absencen.

Gegen Ende des Follow-up wurden noch 79% der Patienten medikamentös behandelt, vergleichbare Ergebnisse finden sich unter anderem bei Reutens (82%) und Koutroumanidis (72%).[33], [59] Signifikante Unterschiede der eingesetzten Antikonvulsiva und dem Erreichen bzw. Ausbleiben einer Remission konnten in der vorliegenden Studie nicht detektiert werden.

Der Absetzversuch von 50% der Patienten führte in unserer Studie bei nahezu zwei Drittel der Fälle (63%) zu einem Rezidiv.

Bereits Genton et al. konstatierten, dass bei Patienten mit Aufwach-Grand mal ein gutes Ansprechen auf die antikonvulsive Medikation verbunden mit einer hohen Rezidivrate nach einem Absetzversuch zu erwarten ist. Sechs von acht Patienten (75%) in einer Studie von Genton et al. hatten innerhalb eines Jahres nach Absetzen ein Rezidiv, obwohl sie zuvor 1 bis 8 Jahre anfallsfrei gewesen waren. Allerdings handelte es sich um Patienten, die z.T. zusätzlich Absencen und Myoklonien hatten und damit eine, wie in den folgenden Kapiteln ausgeführt, schlechtere Prognose.[20]

Dulac et al. untersuchten das Ansprechen auf Valproinsäure in einer heterogenen Kohorte ambulant behandelter Patienten mit Epilepsie. Bei sechs Patienten mit einer Epilepsie mit

4 Diskussion

Aufwach-Grand mal wurde die Behandlung mit Valproinsäure nach einer anfallsfreien Zeit von 6 Monaten bis 2 Jahren schrittweise beendet. Mit einer Latenz von 6 bis 12 Monaten hatten vier der sechs Patienten ein Anfallsrezidiv.[74] Die kurze Latenz zwischen Beendigung der Medikation und erneutem Anfall wurde auch in der vorliegenden Studie apparent, die Hälfte der Patienten hatte ein Rezidiv in den ersten 12 Monaten.

Bestätigt werden die hohen Rückfallraten von den Ergebnissen einer retrospektiven taiwanischen Studie.[75] Vierzehn Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal, drei davon mit zusätzlichen Myoklonien, wurden durchschnittlich knapp 4 Jahre mit Valproinsäure behandelt. 75% erlitten innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Absetzen der Medikation einen erneuten epileptischen Anfall.

Janz bezifferte die Rezidivrate bei der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal auf 83%, obgleich er bei seinen Patienten eine minimale anfallsfreie Zeit von 2 Jahren vor Initiierung eines Reduktions- bzw. Absetzversuches anstrebte.[62]

Nur fünf der 26 Patienten in Remission nahmen in der vorliegenden Studie keine antikonvulsive Medikation mehr ein. Es drängt sich die Frage auf, inwieweit die dauerhafte antikonvulsive Behandlung der verbliebenen 21 Patienten indiziert war, vor allem unter dem Gesichtspunkt der zahlreichen Nebenwirkungen der häufig verschriebenen „alten“ Antikonvulsiva, wie z.B. Frakturen im Rahmen einer Osteoporose unter Phenytoin und Primidon, teratogenen Nebenwirkungen von Valproinsäure, etc..

Allerdings deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf ein hohes Rezidivrisiko auch nach langjähriger Anfallsfreiheit hin und stützen das Vorgehen, selbst eine sehr niedrig dosierte antikonvulsive Medikation nicht unreflektiert abzusetzen. Einen wesentlichen Einfluss auf die Entscheidung, die Medikation aufrechtzuerhalten, hatte das Sicherheitsbedürfnis der Patienten. Sie fürchteten nicht selten den Verlust ihrer Fahreignung oder berufliche Konsequenzen, sogar 40 Jahre nach Therapiebeginn.

Grundsätzlich ist beim Vergleich dieser mit anderen Studien zu berücksichtigen, dass das außergewöhnlich lange Follow-up von durchschnittlich 40 Jahren auch den Nachteil birgt, dass Daten aus einer anderen Ära der Epileptologie miteinfließen. Es galten zum damaligen Zeitpunkt andere therapeutische Prinzipien, die Auswahl der antikonvulsiven Medikamente war geringer und die Erkrankung an einer Epilepsie zum damaligen Zeitpunkt mit ausgeprägteren sozialen Stigmata verknüpft.

4 Diskussion

Nicht selten wurde eine antikonvulsive Therapie, an heutigen Maßstäben gemessen, spät begonnen, nämlich erst nach mehreren Anfällen.

Bei ca. zwei Drittel der aktuellen Patienten konnte die Anzahl der Anfälle bis zum Therapiebeginn eruiert werden, im Median waren dies drei Anfälle mit einer Spannweite von 1-20 Anfällen.

Gemäß den heutigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie kann bereits nach dem ersten Anfall mit Nachweis einer erhöhten Epileptogenität, z.B. epilepsietypische Potentiale im EEG, eine antikonvulsive Behandlung initiiert werden.[76]

4.4. Prognostische Faktoren

Als wesentliches Ergebnis der vorliegenden Studie kann angeführt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, Anfallsfreiheit zu erreichen, eine Funktion des Alters ist. Die aus der klinischen Erfahrung abgeleitete Hypothese, dass sich die Epilepsie mit Aufwach-Grand mal mit dem Alter zu „verwachsen“ scheint, wird gestützt. Es erschließt sich aus diesen Kenntnissen die Möglichkeit, im klinischen Alltag den Patienten bei Krankheitsbeginn eine prognostische Aussage bieten zu können.

Im Kontext der hohen Rückfallraten nach Absetzversuchen der antikonvulsiven Medikation bei Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal ist zu erwarten, dass ein Auslassversuch in höherem Alter erfolgversprechender ist.

In den zur Verfügung stehenden Studien zur Epilepsie mit Aufwach-Grand mal wurden prädisponierende Faktoren für das Erreichen von Anfallsfreiheit nicht untersucht.

In Studien, die sich mit der Gesamtheit der idiopathischen (und idiopathisch generalisierten) Epilepsien auseinandersetzten, wurden jedoch einige prognostische Faktoren detektiert.

Dragoumi et al. untersuchten 303 Patienten mit einer „idiopathic childhood epilepsy“ (d.h. fokale und generalisierte idiopathische Epilepsien) und extrahierten als positiven prädiktiven Wert für eine gute Prognose das rasche Ansprechen auf die antikonvulsive Medikation zu Beginn der Erkrankung, wohingegen ein jüngeres Manifestationsalter, ein Status epilepticus und heterogene Anfallsformen einen negativen prädiktiven Wert für das Erreichen einer Remission bildeten.[77] Eine prognostische Relevanz konnte für das Manifestationsalter in der vorliegenden Studie nicht belegt werden.

Basierend auf einem 45-jährigen Follow-up im Rahmen einer prospektiven, populationsbezogenen Studie von 133 Patienten mit einer Epilepsie mit Beginn im Kindesalter wurden von Sillanpää et al. als unabhängige Prädiktoren für das Erreichen einer Remission

(unter antikonvulsiver Behandlung) die Anfallsfrequenz im ersten Behandlungsjahr und vor Beginn der Medikation (kleiner als wöchentlich), ein höherer IQ (>70) und eine idiopathische/kryptogene versus symptomatische Genese genannt.[78]

4.5. Die Epilepsie mit Aufwach-Grand mal als eigenständige Entität oder als Teil eines neurobiologischen Kontinuums der idiopathisch generalisierten Epilepsien

Die Legitimität der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal (bzw. der Gruppe der ausschließlich generalisiert tonisch-klonischen Anfälle) als eigene Entität kann anhand folgender Fragen erörtert werden:

- 1) Stellt die Epilepsie mit Aufwach-Grand mal (bzw. der neueren Definition entsprechend die Gruppe der ausschließlich generalisiert tonisch-klonischen Anfälle) eine distinkte Entität dar und können klinisch suffizient Absencen (insbesondere Phantom-Absencen) und myoklonische Anfälle abgegrenzt werden?**
- 2) Welche spezifischen medikamentösen Konsequenzen begründen ein eigenständiges Konzept der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal?**
- 3) Ist die Trichotomisierung in eine Epilepsie mit ausschließlich generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, juvenile myoklonische Epilepsie und juvenile Absencen-Epilepsie vor dem Hintergrund sehr ähnlicher Anfallsprognosen sinnvoll? Oder sollte man diese Epilepsieformen zur idiopathisch generalisierten Epilepsie mit Beginn in der Adoleszenz zusammenfassen?**
- 4) Welche Gründe gibt es, Aufwach-Grand mal mit diffusen Grand mal zum Konzept der Epilepsie mit ausschließlich generalisiert tonisch-klonischen Anfällen zu fusionieren?**

1) Bezugnehmend auf die eingangs dargelegten heterogenen Häufigkeitsraten der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal (1 bis 5% in unterschiedlichen Patientenkohorten mit Epilepsie) ist die Beantwortung der Frage, ob es sich um eine ausreichend große und damit relevante Untergruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien handelt, nicht möglich. In der untersuchten Kohorte von 343 Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie aus dem Janz-Archiv belief sich der Anteil an reinen Aufwach-Grand mal Patienten auf 15%. Dieser vergleichsweise hohe Anteil

4 Diskussion

könnte der Tatsache geschuldet sein, dass Prof. Dr. Janz als einer der Erstbeschreiber dieses Syndroms als Experte von Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal gezielt aufgesucht wurde.

Den kontroversen Diskussionen hinsichtlich der Einteilung der idiopathisch generalisierten Epilepsien liegen widerstreitende Prinzipien zugrunde. Manche Autoren verstehen die vielfältigen Anfallsformen und Subsyndrome der idiopathisch generalisierten Epilepsien als unterschiedliche Ausdrucksformen eines neurobiologischen Kontinuums, andere streben nach einer genaueren Differenzierung in weitere Subgruppen.[33], [59], [79]

Berkovic et al. kritisieren das Konzept der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal als eine klinisch nicht klar eingrenzbar Gruppe in diesem neurobiologischen Kontinuum.[59] Als tragfähigstes Argument für eine Auflösung der Entität der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal wird die klinische Erfahrung herangeführt, dass im Vergleich zu einem Grand mal „unspektakuläre“ Absenzen oder Myoklonien häufiger der Beobachtung der Umwelt entgehen bzw. im Rahmen von Phantom-Absenzen meist nur mithilfe von EEG-Untersuchungen detektiert werden können. Eine strikte Trennung dieser Anfallsformen scheint nicht praktikabel, da vielmehr akademischer Natur. Wolf stellt zudem fest, dass das gleichzeitige Vorliegen von Absenzen oder myoklonischen Anfällen als Indikator für die korrekte Zuordnung von Grand mal in die Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien genutzt werden könne.[7]

Koutroumanidis et al. untersuchten in einer Studie, inwieweit sich Patienten mit ausschließlich generalisiert tonisch-klonischen Anfällen von Patienten mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen und Phantom-Absenzen abgrenzen lassen. Die Diagnosestellung und entsprechende Zuordnung von Patienten mit Phantom-Absenzen gelang auf dem Boden von Video- und Schlaf-EEG verbunden mit HBC („hyperventilation with breath counting“) rasch. Zudem wurde eine definierte Gruppe von Patienten mit Grand mal ohne begleitende Absenzen/Phantom-Absenzen und myoklonische Anfälle untersucht. Diese Gruppe von 18 Patienten mit ausschließlich generalisiert tonisch-klonischen Anfällen bestand aus 16 Patienten mit Aufwach-Grand mal und zwei Patienten mit vorrangig schlafgebundenen Anfällen. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass vier der Patienten mit Aufwach-Grand mal Absence-States zeigten, die einem Grand mal direkt vorausgingen. 39% der Patienten wiesen eine positive Familienanamnese auf, 28% hatten Angehörige ersten Grades mit idiopathisch generalisierter Epilepsie. Die Hereditätsquoten und das lange Follow-up (Median 17 Jahre) ohne Hinzutreten von Absenzen oder Myoklonien veranlassten den Autor an der Entbehrlichkeit der aktuellen Einteilung zu zweifeln. Er konstatierte:

„Strictly defined (without myoclonic seizures or absences, but with compulsory GSW on the

4 Diskussion

EEG) and also comprehensively distinguished from PA, the IGE-GTCS shows a strong genetic background (...) and a clear tendency to occur on awakening.(...) A clinical EEG syndrome with such a high electroclinical homogeneity and stability over time [without absences or myoclonic seizures for a median disease duration of 8.5 years in the series of Unterberger et al. (2001) and of 17 years in ours (Table 1), and for 63 years in the case reported by Zambrelli et al. (2006)] may still lie far from final dissolution.“[33]

„Streng definiert (ohne myoklonische Anfälle oder Absenzen, aber mit vorgeschriebenen GSW (generalisierten Spike-Wave) im EEG) und auch umfassend differenziert von PA (Phantom-Absenzen) zeigte die IGE-GTCS (idiopathisch generalisierte Epilepsie mit ausschließlich generalisiert tonisch-klonischen Anfällen) einen ausgeprägten genetischen Hintergrund (...) und eine klare Tendenz beim Aufwachen aufzutreten. (...) Ein klinisches Syndrom mit einer derart hohen elektroklinischen Homogenität und Stabilität im Laufe der Zeit (ohne Absenzen oder myoklonische Anfälle für eine mediane Krankheitsdauer von 8,5 Jahren in der Untersuchung von Unterberger et al. und von 17 Jahren in unserer, und von 63 Jahren in dem Fallbericht von Zambrelli et al.) könnte noch weit weg von einer endgültigen Auflösung liegen.“

Eine gänzlich andere Perspektive bietet eine Publikation von Runge et al., die den Krankheitsverlauf von 70 Patienten mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathisch generalisierten Epilepsie untersuchte. Kein Patient hatte ausschließlich Grand mal, stets traten im Krankheitsverlauf auch Absenzen und Myoklonien hinzu. Bei 31 Patienten wurden Absenzen detektiert, von denen die Patienten zuvor keine Kenntnis hatten.[80]

In der vorliegenden Studie gelang es, die Entwicklung von 42 Patienten mit reinen Aufwach-Grand mal über eine durchschnittliche Zeitspanne von 40 Jahren zu erfassen. In dieser streng definierten Kohorte traten keine Absenzen oder myoklonischen Anfälle im weiteren Krankheitsverlauf auf.

Auch Camfield et al., die den Langzeitverlauf von 36 Patienten mit ausschließlich generalisiert tonisch-klonischen Anfällen mit einem mittleren Follow-up von 22,2 Jahren beurteilten, beobachteten nur bei einem Patient den Übergang in ein anderes Epilepsiesyndrom, nämlich zur juvenilen myoklonischen Epilepsie. [58]

Als Folge dieser uneinheitlichen Studienlage und Meinungen hinsichtlich der Entität der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal konstatierte die ILAE in ihren Empfehlungen von 2006:

„Epilepsy with Generalized Tonic–Clonic Seizures only is not a syndrome, and the Core Group was unable to agree on any syndrome with this feature: The consistent diurnal pattern of seizures in some patients needs further investigation. Whether epilepsy with generalized tonic–clonic

4 Diskussion

seizures on awakening exists as a distinct entity is unclear“.[81]

„Eine Epilepsie mit ausschließlich generalisiert-tonisch-klonischen Anfällen ist kein Syndrom. Und die Kerngruppe war nicht in der Lage, sich auf ein Syndrom mit diesem Merkmal zu einigen: Das konsistente tageszeitliche Muster von Anfällen bei manchen Patienten bedarf weiterer Forschung. Ob eine Epilepsie mit Aufwach-Grand mal als eigene Entität existiert, bleibt unklar.“

2) Als stichhaltigstes Argument für eine Aufrechterhaltung des Konzeptes der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal bzw. der Epilepsie mit ausschließlich generalisiert tonisch-klonischen Anfällen gilt, dass aus der präzisen Erfassung aller Anfallsformen durchaus Konsequenzen für die Wahl des Antikonvulsivums resultieren.

Bekanntermaßen kann u.a. der Einsatz von Natrium-Kanal-Blockern wie Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin und Gabapentin bei Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie myoklonische Anfälle und Absencen triggern, so dass im klinischen Alltag auf diese Medikamente zur Behandlung der idiopathisch generalisierten Epilepsien verzichtet wird.[82]–[84] Trotz dieses Konsens wurde auch Carbamazepin, anlehnend an zwei Fallberichte von Knott und Panayiotopoulos, erfolgreich bei juveniler myoklonischer Epilepsie mit therapierefraktären Grand mal eingesetzt. Die Autoren weisen darauf hin, dass in seltenen medikamentös nicht kontrollierbaren Fällen, insbesondere bei gleichzeitigem Nachweis von fokalen Veränderungen im EEG, die Kombination von Valproinsäure mit Carbamazepin zur Behandlung der Grand mal erfolgversprechend sein kann.[85]

Camfield et al. berichten in ihrer Publikation von einer erfolgreichen Behandlung mit Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin bei 15 Patienten mit ausschließlich generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Auch in der vorliegenden Studie wurden verschiedenste Antikonvulsiva eingesetzt, drei von vier Patienten, die Carbamazepin in Monotherapie erhielten, waren in 5-jähriger terminaler Remission.

Ohne eine entsprechende Abgrenzung der Entität der Aufwach-Grand mal von Epilepsien, in deren Rahmen auch Absencen und myoklonische Anfälle auftreten, wäre eine Behandlung mit diesen Antikonvulsiva nicht möglich. Einschränkend muss Erwähnung finden, dass Fallberichte von Patienten mit ausschließlich Grand mal-Anfällen vorliegen, die nach Einnahme von Carbamazepin erstmalig Absencen und myoklonische Anfälle entwickelten.[86], [87]

3) In dem Bestreben eine möglichst homogene Studiengruppe zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Studie Patienten mit Absencen und myoklonischen Anfällen ausgeschlossen.

4 Diskussion

Zunächst soll erörtert werden, inwiefern sich die Langzeitprognose von Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal von den anderen Formen der idiopathisch generalisierten Epilepsien unterscheidet.

Laut Genton et al. zeigten Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal eine geringere Anfallsfrequenz als Patienten mit einer juvenilen myoklonischen Epilepsie. Nur 15% seiner Patienten mit Aufwach-Grand mal hatten mehr als zehn Anfälle.[20] Dieses Postulat stimmt nicht mit den Ergebnissen dieser Studie überein. 62% der Patienten hatten mehr als zehn Anfälle während des gesamten Follow-up.

Senf et al. befassten sich mit der Langzeitprognose der juvenilen myoklonischen Epilepsie (mit und ohne zusätzliche Aufwach-Grand mal), die Patientendaten wurden aus derselben Kohorte (Janz-Archiv) rekrutiert wie die Patienten dieser Studie. Nach einem Follow-up von 45 Jahren waren 59,1 % (39 von 66) der Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie in 5-jähriger terminaler Remission. 72 % der Patienten in Remission nahmen noch antikonvulsive Medikamente ein.[88] Damit deuten die Daten auf eine mit der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal vergleichbar gute Langzeitprognose hin, bei einem andererseits ebenso hohen Anteil an Patienten, die noch antikonvulsive Medikamente einnahmen. Während in der Studie von Senf et al. nicht untersucht wurde, ob Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie durch zusätzliche Grand mal eine veränderte Langzeitprognose aufwies, konnte doch festgestellt werden, dass begleitende Absencen häufiger mit einer fehlenden 5-jährigen Remission assoziiert waren. In einer von Kirschbaum untersuchten, vergleichbaren Kohorte von Patienten mit Absencen-Epilepsie (kindliche und juvenile Absencen) waren nach einem Follow-up von durchschnittlich 45 Jahren nur 50% der Patienten in terminaler (5-jähriger) Remission, wobei ebenfalls 71 % der Patienten noch antikonvulsiv behandelt wurden.[89]

Vorderwülbecke et al. analysierten sämtliche 176 Patienten des Janz-Archivs mit Beginn der Epilepsie in der Adoleszenz (juvenile Absencen-Epilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie sowie die Kohorte der vorliegenden Studie, d.h. Patienten mit diffusen Grand mal und Aufwach-Grand mal) und konnten hinsichtlich der Langzeitprognose für Anfälle keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Subgruppen ausmachen.[90]

Nicolson et al. untersuchten retrospektiv eine Prävalenzkohorte von 962 Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie, wobei die Gruppe der 16 Patienten mit Aufwach-Grand mal die beste Prognose aufwies. 78% der Patienten mit Aufwach-Grand mal befanden sich in Remission, wohingegen die Remissionsraten der Gruppe der kindlichen und juvenilen Absencen-Epilepsie und juvenilen myoklonischen Epilepsie nur zwischen 50-56% lagen.[63]

4 Diskussion

Gemäß Loiseau kommt dem gleichzeitigen Vorliegen verschiedener Anfallsformen innerhalb eines individuellen Krankheitsverlaufes eine negative prognostische Relevanz zu.[23] Dieser Aspekt konnte in der aktuellen Kohorte mit reinen Aufwach-Grand mal naturgemäß nicht untersucht werden.

In Bezug auf die Absencen-Epilepsie konnte Kirschbaum nachweisen, dass das Auftreten von (Aufwach-) Grand mal einen unabhängigen negativen Prädiktor für das Erreichen einer 5-jährigen Remission darstellte. Dieses Ergebnis wurde auch bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie mit begleitenden Absencen und Grand mal beobachtet.[91]

Dieser prognostische Aspekt ist ein Argument für die genaue Differenzierung in Subsyndrome. Anzustreben ist, dass in zukünftigen Studien distinkte Einschlusskriterien Anwendung finden und damit vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Langzeitprognose erhoben werden können. Dies ist notwendig, um Patienten im klinischen Alltag differenziert beraten zu können.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass therapeutische und prognostische Legitimationen für die gesonderte Entität der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal (bzw. der Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen) existieren. Allerdings kommt diesen Faktoren nur dann Relevanz zu, wenn eine homogene Gruppe mit reinen Grand mal ohne Absencen oder myoklonische Anfälle gebildet wird. Inwieweit der für die Diagnosestellung notwendige diagnostische Aufwand (einschließlich Video-EEG und wiederholten ausführlichen Anamnesen, etc.) bei einer Epilepsieform umsetzbar ist, die sich durch einen benignen Verlauf und eine häufig weitgehend ambulante Behandlungsmöglichkeit auszeichnet, bleibt zu diskutieren.

4) Es stellt sich die Frage, inwieweit es vor dem Hintergrund unterschiedlicher Prognosen zweckmäßig ist, Patienten mit Aufwach-Grand mal von der Gruppe der Patienten mit diffusen Grand mal zu separieren.

Für eine sichere Dichotomisierung in Aufwach-Grand mal und diffuse Grand mal empfahl Janz 1993 in seinem Artikel „Fallstricke bei der Diagnose einer Aufwach-Epilepsie“ eine Längs- statt eine Querschnittsbetrachtung des Krankheitsverlaufes. Allerdings machte er bereits darauf aufmerksam, dass eine weitere diagnostische Schwierigkeit toleriert werden müsse. Selten, so Janz, träten auch bei Patienten mit Aufwach-Grand mal im Krankheitsverlauf schlafgebundene Anfälle auf oder im Verlauf sogar in den Vordergrund.[16] Diese Ausführungen deuten bereits an, dass es schwierig ist, eine ausreichende Trennschärfe zwischen den beiden Entitäten zu gewährleisten.

4 Diskussion

In der aktuellen ILAE-Klassifikation wurden daher beide Entitäten zur Gruppe der Epilepsie mit „ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen“ fusioniert. Begründet wurde diese Änderung damit, dass die Anfälle jederzeit und nicht nur nach dem Aufwachen auftreten könnten.[2]

Ein Ansatz zur vergleichenden Untersuchung von Patienten mit Aufwach-Grand mal und diffusen Grand mal wurde in der aktuellen Arbeit durch eine kleine Vergleichsgruppe von 15 Patienten geschaffen.

Zehn von 15 Patienten (67%) mit diffusen Grand mal befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in 5-jähriger Remission. Zu keinem Zeitpunkt des Follow-up konnten statistisch relevante Unterschiede der Remissionsraten detektiert werden.

Genton et al. betrachtet es als charakteristisch für die „only GTCS, that are not clearly linked to the awakening period“ (eine Gruppe, die mit den diffusen Grand mal gleichzusetzen ist), dass sie im Vergleich zur Gruppe der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal eine niedrigere Anfallsfrequenz aufweisen. Entsprechende Resultate wurden bei Reutens und Berkovic apparent. Sämtliche der „Random“ Grand mal Patienten hatten weniger als 10 Grand mal (im gesamten Krankheitsverlauf), wohingegen dies nur auf 70% der Patienten mit Aufwach-Grand mal zutraf.[59]

In der vorliegenden Studie hatten in der Gruppe der Patienten mit diffusen Grand mal 47 % mehr als 10 Anfälle in ihrem Leben erlitten. In der Gruppe der Patienten mit Aufwach-Grand mal waren es 62%. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Unterberger et al. stellten einen deutlich längeren Krankheitsverlauf bei 68 Patienten mit Aufwach-Grand mal im Vergleich zu 30 Patienten mit diffusen Grand mal fest (Median 8,5 vs. 2,0 Jahre; $p=0,012$, jedoch nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur). Signifikant mehr Patienten mit Aufwach-Grand mal nannten Schlafentzug als Anfallsauslöser ($p=0,001$). Die Vulnerabilität durch Schlafentzug wird von Unterberger et al. als mögliche Ursache des längeren Krankheitsverlaufes diskutiert.[29]

In der aktuellen Studie differierte die durchschnittliche Krankheitsdauer (d.h. die Zeit von der Erstmanifestation der Epilepsie bis zum letzten Grand mal) zwischen Patienten mit Aufwach-Grand mal und denen mit diffusen Grand mal ($27,3 \pm 14,9$ Jahre versus $22,7 \pm 12,7$ Jahre). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,266$).

Der prädisponierende Effekt von Schlafentzug bei Patienten mit Aufwach-Grand mal wird in dieser aktuellen Studie bestätigt ($p=0,001$). Auch Reutens et al. konstatieren, dass in ihrer

4 Diskussion

Kohorte deutlich mehr Patienten mit Aufwach-Grand mal nach Schlafentzug epileptische Anfälle entwickelten als Patienten mit diffusen Grand mal (70% versus 29%).[59] Fittipaldi et al. evaluierte die EEGs von 48 Patienten mit Aufwach- und 75 Patienten mit diffusen Grand mal. Epilepsietypische Potentiale nach dem Aufwachen wurden signifikant häufiger in der Gruppe der Aufwach-Grand mal Patienten sichtbar (A-GTCS 27% versus R-GTCS 9,3%) χ^2 6,8, $p=0,009$).[92]

Einzuhaltende Vorsichtsmaßnahmen in der Aufwach-Phase müssen einen elementaren Beratungsaspekt im Klinikalltag darstellen. Aus diesem Grund sollte einer etwaigen Bindung der Anfälle an den Schlaf-wach-Rhythmus bei der Anamneseerhebung ausreichende Beachtung geschenkt werden.

Zusammengefasst kann konstatiert werden, dass sich darüber hinaus keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben. Die niedrige Fallzahl der vorliegenden Studienpopulation erschwert jedoch das Erreichen einer statistischen Signifikanz. Perspektivisch kann erwartet werden, dass ein besseres Verständnis der Genetik der idiopathisch generalisierten Epilepsien eine breitflächig anerkannte Klassifikation ermöglichen wird.

4.6. Mortalität, Komorbidität und psychosoziale Prognose

Von Interesse ist bei Betrachtung des Langzeitverlaufes nicht nur die Prognose hinsichtlich Anfallsfreiheit, sondern auch die Prognose hinsichtlich Mortalität, Komorbiditäten und psychosozialen Aspekten. Fazel et al. untersuchten populationsbasiert 70.000 Patienten mit Epilepsie im Vergleich zu 660.000 gematchten gesunden Kontrollpersonen. Signifikant mehr Patienten hatten eine psychiatrische Komorbidität, vornehmlich Depressionen und Substanzmittelabhängigkeit. Es wurde zudem eine erhöhte frühzeitige Mortalitätsrate der Patienten mit Epilepsie im Vergleich zu den nicht erkrankten Angehörigen und der Allgemeinbevölkerung festgestellt.[93]

Eine signifikant reduzierte Lebenserwartung wurde (orientiert an den Berechnungen des Statistischen Bundesamtes) in der vorliegenden Studie nicht beobachtet, allerdings waren auch nur wenige Patienten verstorben bzw. war bei nur wenigen Patienten das Sterbealter bekannt.

Veröffentlichungen, die sich mit dem psychosozialen Verlauf von Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie beschäftigen, stellen häufig die juvenile myoklonische Epilepsie in den Vordergrund. Zahlreiche Beschreibungen der Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie

4 Diskussion

konstatierten ein spezifisches Persönlichkeitsprofil, das die Behandlung der Patienten schwierig werden und eine ungünstige psychosoziale Prognose erwarten ließ.[94]

Auch über die idiopathisch generalisierten Epilepsien als Gesamtheit wird berichtet, dass es Hinweise für „subtle frontal impairment of psychological functions in people with IGEs“ („dezentale frontale Beeinträchtigung psychologischer Funktionen bei Patienten mit IGEs“) gebe.[95] Eine aktuelle Studie von 2014 widmete sich psychosozialen Aspekten der juvenilen myoklonischen Epilepsie im Langzeitverlauf. Die Ergebnisse wurden verglichen mit Patienten mit einer Absencen-Epilepsie. Die Studie von Holtkamp et al. zeichnete ein überraschend positives Bild der psychosozialen Prognose und konnte keine signifikanten Unterschiede zur Absencen-Epilepsie detektieren. Einzig der Anteil an Patienten mit einem Hochschulabschluss lag bei den Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie signifikant höher (70,1% versus 34,1%).[96]

Ähnlich den Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie wurde auch über Patienten mit Aufwach-Grand mal die These einer neurobiologisch bedingten spezifischen Persönlichkeitsstruktur formuliert.

Janz schrieb 1953 in seiner Arbeit „Aufwach“-Epilepsien:

„Aber auch ohnedies war das Charakterbild dieser Kranken oft durch Unstetigkeit, Genußsucht, Haltlosigkeit, Unbedachtsamkeit und eine landsknechthafte Gleichgültigkeit sich selbst und der Krankheit gegenüber gekennzeichnet. Ergab sich schon aus der Schilderung ihrer Schlafgewohnheiten eine Neigung „die Nacht zum Tag zu machen“, keine Kirchweih, kein Amusement zu versäumen, so war auch eine konsequente Behandlung gerade bei ihnen dadurch erschwert, daß sie sich trotz feierlicher Versprechungen nicht wieder vorstellten, oder erst lange, nachdem die Medizin zu Ende gegangen und erneut Anfälle aufgetreten waren.“[8]

Wenige Studien befassen sich mit dem psychosozialen Verlauf von Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal. Letztlich kann nur eine Publikation von Camfield et al. von 2010 als Vergleich herangezogen werden, die die soziale Prognose einer Kohorte von 36 Patienten mit „generalized tonic-clonic seizures only“ untersuchte. Das Fazit war ernüchternd: 27% der Patienten hatten eine psychiatrische Diagnose, nur 60% einen Highschool-Abschluss, 33% der Patienten waren arbeitslos, und nur 55-65% mit ihrem Sozialleben bzw. sozialen Aktivitäten zufrieden. Dieses Ergebnis überrascht vor allem vor dem Hintergrund der hohen Pharmakoresponsivität der Epilepsie mit Aufwach-Grand mal. Im Kontrast dazu war die psychosoziale Prognose der Patienten mit Aufwach-Grand mal in der vorliegenden Studie günstig.

4 Diskussion

Während nur 15% der Patienten angaben, in der Schule unterdurchschnittliche Leistungen erbracht zu haben, waren es bei Camfield et al. 70%.

50 % der Patienten erzielten einen Hochschulabschluss (im Vergleich 14 % bei Camfield et al.) und über 80% der Patienten waren über weite Strecken ihres Berufslebens fest angestellt.

Eine finnische Studie untersuchte in Form einer bevölkerungsbezogenen, prospektiven Inzidenzkohorte 141 Kinder mit einer Epilepsie über einen Median von 40 Jahren. Sechs dieser Kinder hatten eine Epilepsie mit Aufwach-Grand mal und befanden sich sämtlich im Alter von 23 Jahren in einem festen Arbeitsverhältnis; ein mit dieser Studie vergleichbarer Beschäftigungsstand, wenngleich die Aussagekraft durch die kleine Fallzahl dieser Gruppe eingeschränkt ist.[97]

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Holtkamp et al. fühlten sich in dieser Studie 90% der Patienten mit Aufwach-Grand mal in ihr familiäres/soziales Umfeld gut eingebettet. Ein Großteil der Patienten (80%) gab an, sich durch die Epilepsie oder die Einnahme von antikonvulsiven Medikamenten in den letzten 4 Monaten vor Erhebung der Studie nicht beeinträchtigt gefühlt zu haben.[96]

10% der Patienten mit Aufwach-Grand mal hatten sich in psychotherapeutische Behandlung begeben (im Vergleich: 19,5% der Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie, 17,1% der Patienten mit Absencen-Epilepsie) und nur 5% hatten Antidepressiva eingenommen (im Vergleich: 17,1 %; 12,1%).

Bemerkenswert ist, dass in unserer Studie 42,9% der Patienten privat versichert waren, dieser Anteil ist dreimal höher als der durchschnittliche deutsche Anteil an Privatpatienten.[98] Es ist nicht auszuschließen, dass der höhere sozioökonomische Status dieser Studiengruppe einen Bias hinsichtlich der Ergebnisse zu psychosozialen Aspekten darstellt. Zudem wurden die Patienten über Jahrzehnte von demselben Arzt (Prof. Dr. Janz) betreut.

Wenngleich diese Faktoren eine verhältnismäßig günstige Prognose erklären können, so zeigen die aktuellen Daten an, dass die Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal selbst keinen allzu starken negativen Einfluss auf die psychosoziale Entwicklung hat.

4.7. Limitationen der Studie

Aus dem retrospektiven Ansatz der Arbeit resultieren verschiedene methodische Limitationen.

In erster Linie können erinnerungsbedingte Fehler nicht ausgeschlossen werden. Die Validität von Patientenangaben hinsichtlich der Frequenz epileptischer Anfälle untersuchte eine Studie von Hoppe et al.[99] Patienten mit heterogenen Anfallsformen wurden mit Video-EEG überwacht und simultan um eine Dokumentation der Anfälle gebeten. Von der Gruppe der Patienten mit im Wachzustand auftretenden, sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wurden 32 % der Anfälle nicht dokumentiert.

Ein Teil der Daten der vorliegenden Studie wurde aus Krankenakten extrahiert, auf deren Vollständigkeit kein Einfluss genommen werden konnte. Die Erhebung der Familienanamnese gelang z.B. nur auf Grundlage der Dokumentationen in der Patientenakte. Inwieweit damit eine positive Familienanamnese für eine Form der idiopathisch generalisierten Epilepsien vorlag, oder die Verwandten ersten Grades an anderen Epilepsie-Formen litten, blieb unklar.

Zudem verhindert das retrospektive Design der Studie, Ursache-Wirkungsbeziehungen zu untersuchen. Da es sich um eine Prävalenz- und keine Inzidenzkohorte handelt, ist das Risiko eines Selektionsbias erhöht. Das heißt, der Krankheitsverlauf der Patienten in dieser Studie wurde ab einem bestimmten Zeitpunkt erfasst, nämlich dem Erstkontakt mit Prof. Janz. Anzunehmen ist, dass vor allem Patienten mit einem schwereren Krankheitsverlauf und damit schlechterer Prognose die Behandlung eines Spezialisten suchten.

Das longitudinale Studiendesign bedingt zudem, dass die Patientenzahl relativ klein ist.

Janz setzte für die Diagnosestellung einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal ein überwiegendes Auftreten (> 50%) der Anfälle in der Aufwachperiode voraus.

Die ILAE definiert sie als Epilepsie, bei der 90% der Anfälle an die Aufwachphase gebunden auftreten. Diese strengeren Richtlinien sind angesichts des Kontinuums zwischen den Aufwach-Grand mal und diffusen Grand mal sinnvoll, der retrospektive Ansatz dieser Arbeit verhinderte jedoch eine Adaption.

Darüber hinaus prägte Janz den Begriff der Oligoepilepsie und forderte sechs Anfälle, um die sichere Diagnose einer Aufwach-Grand mal Epilepsie stellen zu können.

In neueren Studien finden sich divergente Kriterien hinsichtlich der geforderten Mindestanzahl. Unterberger et al. schlossen Patienten mit einem isolierten Anfall bzw. einer Oligoepilepsie in ihre Studie ein, als obligatorisch galten ein unauffälliges CCT und ein mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie kompatibler EEG-Befund. Andermann und Berkovic sahen als

4 Diskussion

Grundbedingung für eine gesicherte Diagnose typische EEG-Befunde und mindestens zwei generalisiert tonische-klonische Anfälle an.[29], [61]

Als Einschlusskriterium wurden in der vorliegenden Studie mindestens zwei epileptische Anfälle nach dem Aufwachen gefordert. Allerdings wurde letztlich nur ein Patient mit dieser Mindestanzahl eingeschlossen, alle anderen hatten mehr Anfälle zeitnah nach dem Erwachen. Die Diagnose einer Epilepsie mit Aufwach-Grand mal war bei diesem Patient gestellt worden, nachdem zwei Anfälle unmittelbar nach dem morgendlichen Erwachen aufgetreten waren, das EEG generalisierte epilepsietypische Potentiale nachwies und eine zerebrale Bildgebung einen unauffälligen Befund ergab. Innerhalb des 29-jährigen Follow-up des Patienten traten keine weiteren Anfälle mehr auf, allerdings unter fortgeführter antikonvulsiver Medikation mit Valproinsäure.

Unterberger et al. beziehen zu den geänderten Kriterien in ihrer Publikation Stellung und beziehen sich auf Arbeiten von Bauer, Luef et al. und King et al., die postulieren, dass ein Epilepsie-Syndrom bei einem Großteil der Patienten bereits nach dem ersten epileptischen Anfall diagnostiziert werden kann.[73], [100], [101]

Die Maßgabe, erst nach sechs Anfällen eine sichere diagnostische Einordnung zu vollziehen, wird in einer Publikation von Andermann et al. vor dem Hintergrund der verbesserten medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten als nicht zeitgemäß und unpraktikabel kritisiert.[61]

Innerhalb der Jahrzehnte, die diese Arbeit umspannt, wurden nicht nur Therapieansätze verändert und neue Antikonvulsiva entwickelt, es stehen heutzutage auch weit mehr diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung. So konnte damals beispielsweise auf eine Kernspintomographie, welche heute als Basisdiagnostik eingesetzt wird, noch nicht zurückgegriffen werden.

Auch nicht geprüft werden konnte in dieser Studie die Adhärenz der Patienten in Bezug auf die regelmäßige Einnahme von Antikonvulsiva. Leppik et al. beziffern den Anteil an non-adhärenenten Patienten mit Epilepsie auf 30-50 %, übereinstimmend mit den Ergebnissen von Stanaway.[102], [103]

Ob und wie regelmäßig die verordneten Antikonvulsiva eingenommen wurden, konnte in der vorliegenden Studie nur auf Grundlage der ärztlichen Dokumentation nachvollzogen werden. Die häufig eingesetzten alten Antikonvulsiva, wie z.B. Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon, zeichnen sich durch ein größeres Nebenwirkungsspektrum aus, eine reduzierte Therapieadhärenz im Vergleich zu den neuen Antikonvulsiva ist daher denkbar.

4 Diskussion

Hervorzuheben und abschließend positiv festzustellen ist, dass diese Studie eine der wenigen Langzeitstudien zur Epilepsie mit Aufwach-Grand mal darstellt. Ein eminentes Unterscheidungsmerkmal zu den bisherigen Publikationen ist das außergewöhnlich lange Follow-up von durchschnittlich 40 Jahren.

Durch diese lange Beobachtungszeit verknüpft mit einer Rekrutierungsrate von 80% der möglichen Kohorte, kann eine fundierte Aussage zur Langzeitprognose dieser Erkrankung getroffen werden, auf deren Boden Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal dezidierter beraten werden können.

5. Literaturverzeichnis

- [1] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes," *Epilepsia*, vol. 30, pp. 389–399, 1989.
- [2] I. E. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla, M. B. Connolly, J. French, L. Guilhoto, E. Hirsch, S. Jain, G. W. Mathern, S. Wiebe, Y. Zhang, and S. M. Zuberi, "ILAE classification of the epilepsies : Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology," *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 512–521, 2017.
- [3] L. Delasiauve, "Traité de l'épilepsie: histoire, traitement, médecine légale," V. Masson, Ed. Paris, 1854, p. 124.
- [4] E. Sieveking, "On Epilepsy and Epileptiform Seizures, their Causes, Pathology, and Treatment," 2nd ed., 1861.
- [5] W. Gowers, "Epilepsy and other chronic convulsive diseases: Their Causes, Symptoms and Treatment," London: Churchill, 1885, p. 163.
- [6] M. Langdon-Down and W. R. Brain., "Time of day in relation to convulsions in Epilepsy.," *Lancet*, vol. 1, pp. 1029–1032, 1929.
- [7] P. Wolf, "Epilepsy with grand mal on awakening," in *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, and et al, Eds. 1992, pp. 329–341.
- [8] D. Janz, "'Aufwach'-Epilepsien. (Als Ausdruck einer den 'Nacht'- oder 'Schlaf'-Epilepsien gegenüberzustellenden Verlaufsform epileptischer Erkrankungen)," *Arch. für Psychiatr. und Zeitschrift Neurol.*, vol. 191, pp. 73–98, 1953.
- [9] D. Janz, "The Grand Mal Epilepsies and the Sleeping-Waking Cycle," *Epilepsia*, vol. 3, pp. 69–109, 1962.
- [10] M. Victor and A. Ropper, "Adams and Victor`s Principles of Neurology," 7th ed., M. J. Wonsiewicz., M. P. Medina., and Muza Navrozov., Eds. McGrawHill, 2001, pp. 333–334.
- [11] "Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.," *Epilepsia*, vol. 22, no. 4, pp. 489–501, Aug. 1981.
- [12] L. Casaubon, B. Pohlmann-Eden, H. Khosravani, P. L. Carlen, and R. Wennberg, "Video-EEG evidence of lateralized clinical features in primary generalized epilepsy with tonic-clonic seizures.," *Epileptic Disord.*, vol. 5, no. 3, pp. 149–56, Sep. 2003.
- [13] P. S. Chin and J. W. Miller, "Ictal head version in generalized epilepsy.," *Neurology*, vol. 63, no. 2, pp. 370–2, Jul. 2004.
- [14] F. E. Niaz, B. Abou-Khalil, and T. Fakhoury, "The generalized tonic-clonic seizure in partial versus generalized epilepsy: semiologic differences.," *Epilepsia*, vol. 40, no. 11, pp. 1664–6, Nov. 1999.
- [15] C. D. Ferrie, "Idiopathic generalized epilepsies imitating focal epilepsies," *Epilepsia*, vol. 46, no. SUPPL. 9, pp. 91–95, 2005.

- [16] D. Janz, "Fallstricke bei der Diagnose einer Aufwach-Epilepsie," *Epilepsie-Blätter*, vol. 6, pp. 65–70, 1993.
- [17] S. Shorvon and M. Walker, "Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy," *Epilepsia*, vol. 46, no. 9, pp. 73–79, 2005.
- [18] P. Wolf and R. Goosses, "Relation of photosensitivity to epileptic syndromes.," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 49, no. January, pp. 1386–1391, 1986.
- [19] A. Covanis, "Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies," *Epilepsia*, vol. 46, no. SUPPL. 9, pp. 67–72, 2005.
- [20] P. Genton, M. Gonzalez Sanchez, and P. Thomas, "Epilepsy with Grand mal on awakening," in *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4 th editi., J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, and et al, Eds. 2005, pp. 389–394.
- [21] U. Seneviratne, M. Cook, and W. D'Souza, "The electroencephalogram of idiopathic generalized epilepsy," *Epilepsia*, vol. 53, no. 2, pp. 234–248, 2012.
- [22] T. Tsuboi and W. Christian, *Epilepsy: A Clinical, Electroencephalographic, and Statistical Study of 466 Patients (Schriftenreihe Neurologie, Neurology Series)*, 1. Edition. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1976.
- [23] P. Loiseau, M. Pestre, and J. F. Dartigues, "Symptomatology and prognosis in adolescent epilepsies (a study of 1033 cases)," *Epilepsy Res.*, vol. 1, no. 5, pp. 290–296, 1987.
- [24] M. Manford, Y. M. Hart, and W. A. S. Josemir, "The National General Practice Study of Epilepsy. The Syndromic Classification of the International League Against Epilepsy Applied to Epilepsy in a General Population," vol. 49, no. 801–808, 1992.
- [25] G. Beck-Mannagetta, V. E. Anderson, H. Doose, and D. Janz, Eds., *Genetics of the Epilepsies*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1989.
- [26] N. Senanayake, "Classification of epilepsies and epileptic syndromes using the 1989 International League against epilepsy classification: A hospital-based study of 1,250 patients in a developing country," *J. Epilepsy*, vol. 8, no. 1, pp. 33–40, 1995.
- [27] M. M. Zarrelli, E. Beghi, W. a Rocca, and W. a Hauser, "Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984.," *Epilepsia*, vol. 40, pp. 1708–1714, Dec. 1999.
- [28] T. Akiyama, K. Kobayashi, T. Ogino, H. Yoshinaga, E. Oka, M. Oka, M. Ito, and Y. Ohtsuka, "A population-based survey of childhood epilepsy in okayama prefecture, Japan: Reclassification by a newly proposed diagnostic scheme of epilepsies in 2001," *Epilepsy Res.*, vol. 70, no. SUPPL.1, pp. 34–40, 2006.
- [29] I. Unterberger, E. Trinka, G. Luef, and G. Bauer, "Idiopathic generalized epilepsies with pure grand mal: Clinical data and genetics," *Epilepsy Res.*, vol. 44, no. 1, pp. 19–25, 2001.
- [30] J. Reichsoellner, J. Larch, I. Unterberger, and et al, "Idiopathic generalised epilepsy of late onset: a separate nosological entity?," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 81, pp. 1218–1222, 2010.
- [31] S. Yenjun, A. S. Harvey, C. Marini, M. R. Newton, M. A. King, and S. F. Berkovic, "EEG in adult-onset idiopathic generalized epilepsy," *Epilepsia*, vol. 44, no. 2, pp. 252–256, 2003.
- [32] C. Marini, M. A. King, J. S. Archer, M. R. Newton, and S. F. Berkovic, "Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 74, no. 2, pp. 192–196, 2003.
- [33] M. Koutroumanidis, K. Aggelakis, and C. P. Panayiotopoulos, "Idiopathic epilepsy with

- generalized tonic – clonic seizures only versus idiopathic epilepsy with phantom absences and generalized tonic – clonic seizures : One or two syndromes ?,” vol. 49, pp. 2050–2062, 2008.
- [34] D. Janz, “Epilepsy with grand mal on awakening and sleep-waking cycle,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 111, no. SUPPL. 2, 2000.
- [35] M. Koutroumanidis and S. Smith, “Use and abuse of EEG in the diagnosis of idiopathic generalized epilepsies,” *Epilepsia*, vol. 46, no. SUPPL. 9, pp. 96–107, 2005.
- [36] W. Huang, G. Lu, Z. Zhang, Y. Zhong, Z. Wang, C. Yuan, Q. Jiao, Z. Qian, Q. Tan, G. Chen, Z. Zhang, and Y. Liu, “Gray-matter volume reduction in the thalamus and frontal lobe in epileptic patients with generalized tonic-clonic seizures.,” *J. Neuroradiol.*, vol. 38, no. 5, pp. 298–303, Dec. 2011.
- [37] L. E. Betting, S. B. Mory, L. M. Li, I. Lopes-Cendes, M. M. Guerreiro, C. A. M. Guerreiro, and F. Cendes, “Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies.,” *Neuroimage*, vol. 32, no. 2, pp. 498–502, Aug. 2006.
- [38] F. G. Woermann, S. M. Sisodiya, S. L. Free, and J. S. Duncan, “Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes.,” *Brain*, vol. 121 (Pt 9, pp. 1661–7, Sep. 1998.
- [39] H.-J. Meencke and D. Janz, “Neuropathological Findings in Primary Generalized Epilepsy: A Study of Eight Cases,” *Epilepsia*, vol. 25, no. 1, pp. 8–21, Feb. 1984.
- [40] K. Opeskin, R. M. Kalnins, G. Halliday, H. Cartwright, and S. F. Berkovic, “Idiopathic generalized epilepsy: lack of significant microdysgenesis.,” *Neurology*, vol. 55, no. 8, pp. 1101–6, Oct. 2000.
- [41] H. J. Meencke and D. Janz, “The Significance of Microdysgenesis in Primary Generalized Epilepsy: An Answer to the Considerations of Lyon and Gastaut,” *Epilepsia*, vol. 26, no. 4, pp. 368–371, Aug. 1985.
- [42] S. H. Eriksson, K. Malmgren, and C. Nordborg, “Microdysgenesis in epilepsy.,” *Acta Neurol. Scand.*, vol. 111, no. 5, pp. 279–90, May 2005.
- [43] D. Janz, “The Idiopathic Generalized Epilepsies of Adolescence with Childhood and Juvenile Age of Onset,” *Epilepsia*, vol. 38, pp. 4–11, 1997.
- [44] H. Purucker, “Klinik und klinische Genetik der Epilepsie mit reinen Aufwach-Grand Mal,” Freie Universität Berlin, 1994.
- [45] A. Hempelmann, K. P. Taylor, A. Heils, S. Lorenz, J. F. Prud’Homme, R. Nabbout, O. Dulac, G. Rudolf, F. Zara, A. Bianchi, R. Robinson, R. Mark Gardiner, A. Covanis, D. Lindhout, U. Stephani, C. E. Elger, Y. G. Weber, H. Lerche, P. N??rnberg, K. L. Kron, I. E. Scheffer, J. C. Mulley, S. F. Berkovic, and T. Sander, “Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies,” *Epilepsia*, vol. 47, no. 10, pp. 1682–1690, 2006.
- [46] K. Haug, M. Warnstedt, A. Alekov, and et al, “Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies,” *Nat Genet*, vol. 33, pp. 527–532, 2003.
- [47] D. A. Greenberg, M. Durner, and D. Rosenbaum, “The genetics of idiopathic generalized epilepsies of adolescent onset: Differences between myoclonic epilepsy and epilepsy with random grand mal and with awakening grand mal,” vol. 45, pp. 942–946, 1995.
- [48] A. G. Marson, A. M. Al-kharusi, M. Alwaidh, R. Appleton, G. a Baker, D. W. Chadwick, C. Cramp, O. C. Cockerell, P. N. Cooper, J. Doughy, B. Eaton, C. Gamble, P. J.

- Goulding, S. J. L. Howell, A. Hughes, M. Jackson, A. Jacoby, M. Kellett, R. Lawson, J. P. Leach, P. Nicolaidis, R. Roberts, P. Shackley, J. Shen, D. F. Smith, and P. E. M. Smith, "The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial," vol. 369, 2007.
- [49] "Rote-Hand-Brief zu Valproat und -verwandte Substanzen enthaltenden Arzneimittel: Risiken für das ungeborene Kind im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft," 2014. [Online]. Available: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2014/valproat-rhb.pdf;jsessionid=BC3A0E963EA2DA98DDF81998742C0815.1_cid344?__blob=publicationFile&v=2.
- [50] Deutsche Gesellschaft für Neurologie, "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter," 2008.
- [51] J. A. French, G. L. Krauss, R. T. Wechsler, X. Wang, B. Diventura, C. Brandt, T. J. O. Brien, A. Laurenza, A. Patten, and F. Bibbiani, "Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy," *Neurology*, vol. 85, no. 11, pp. 950–57, 2015.
- [52] G. L. Krauss, T. Betts, B. Abou-Khalil, G. Bergey, H. Yarrow, and A. Miller, "Levetiracetam treatment of idiopathic generalised epilepsy," *Seizure*, vol. 12, no. 8, pp. 617–620, 2003.
- [53] C. Di Bonaventura, J. Fattouch, F. Mari, G. Egeo, A. E. Vaudano, M. Prencipe, M. Manfredi, and A. T. Giallonardo, "Clinical experience with levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy according to different syndrome subtypes," *Epileptic Disord.*, vol. 7, no. 3, pp. 231–235, 2005.
- [54] National Institute for Health and Clinical Excellence, "NICE clinical guideline 137: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care," 2012.
- [55] C. Panayiotopoulos, *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing, 2005.
- [56] P. Wolf, U. Röder-Wanner, and M. Brede, "Influence of therapeutic phenobarbital and phenytoin medication on the polygraphic sleep of patients with epilepsy.," *Epilepsia*, vol. 25, pp. 467–475, 1984.
- [57] D. Janz, "Epilepsy with grand mal on awakening and sleep-waking cycle.," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 111 Suppl., pp. S103-110, Sep. 2000.
- [58] P. Camfield and C. Camfield, "Idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (IGE-GTC): A population-based cohort with > 20 year follow up for medical and social outcome," *Epilepsy Behav.*, vol. 18, pp. 61–63, 2010.
- [59] D. Reutens and F. Berkovic, "Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: Are the syndromes clinically distinct?," *Neurology*, vol. 45, pp. 1469–1476, 1995.
- [60] R. M. Durón, M. T. Medina, I. E. Martínez-Juárez, J. N. Bailey, K. T. Perez-Gosiengfiao, R. Ramos-Ramírez, M. López-Ruiz, M. E. Alonso, R. H. C. Ortega, I. Pascual-Castroviejo, J. Machado-Salas, L. Mija, and A. V Delgado-Escueta, "Seizures of idiopathic generalized epilepsies.," *Epilepsia*, vol. 46 Suppl 9, pp. 34–47, Jan. 2005.
- [61] F. Andermann and S. Berkovic, "Idiopathic Generalized Epilepsy with Generalized and Other Seizures in Adolescence," *Epilepsia*, vol. 42, pp. 317–320, 2001.

- [62] D. Janz, "Remission and relapse after long term treatment in epilepsy," *Boll Lega It Epil*, vol. 75/76, pp. 19–28, 1991.
- [63] A. Nicolson, R. E. Appleton, D. W. Chadwick, and D. F. Smith, "The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 75, no. 1, pp. 75–9, 2004.
- [64] J. A. Cramer, K. Perrine, O. Devinsky, L. Bryant-Comstock, K. Meador, and B. Hermann, "Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory.," *Epilepsia*, vol. 39, no. 1, pp. 81–8, Jan. 1998.
- [65] J. Ewing, "Detexting Alcoholism The CAGE Questionnaire," *JAMA*, vol. 252, no. 14, pp. 1905–1907, 1984.
- [66] C. Camfield and P. Camfield, "Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy," *Epilepsia*, vol. 46, no. 9, pp. 112–116, 2005.
- [67] W. P. Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Dreifuss FE, Perret A, "Epilepsy with grand mal on awakening," in *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, United Kingdom: John Libbey Co Ltd, 2002, pp. 357–67.
- [68] R. Gooses, "Die Beziehung der Fotosensibilität zu den verschiedenen epileptischen Syndromen (Thesis; Berlin)," 1984.
- [69] U. J. Beyer, L., Jovanovic, "Elektroenzephalographische und klinische Korrelate bei Aufwach Epileptikern mit besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Probleme," *Nervenarzt*, vol. 11, pp. 333–336, 1966.
- [70] M. Koutroumanidis, K. Aggelakis, and C. P. Panayiotopoulos, "Idiopathic epilepsy with generalized tonic-clonic seizures only versus idiopathic epilepsy with phantom absences and generalized tonic-clonic seizures: One or two syndromes?," *Epilepsia*, vol. 49, no. 12, pp. 2050–2062, 2008.
- [71] S. D. Nicolson A, Chadwick DW, "A comparison of adult onset and 'classical' idiopathic generalised epilepsy," pp. 72–75, 2004.
- [72] S. Cutting, A. Lauchheimer, W. Barr, and O. Devinsky, "Adult-onset idiopathic generalized epilepsy: Clinical and behavioral features," *Epilepsia*, vol. 42, no. 11, pp. 1395–1398, 2001.
- [73] M. A. King, M. R. Newton, G. D. Jackson, G. J. Fitt, L. A. Mitchell, M. J. Silvapulle, and S. F. Berkovic, "Epileptology of the first-seizure presentation: A clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients," *Lancet*, vol. 352, no. 9133, pp. 1007–1011, 1998.
- [74] O. Dulac, D. Steru, E. Rey, A. Perret, and M. Arthuis, "Sodium valproate monotherapy in childhood epilepsy," *Brain Dev.*, vol. 8, no. 1, pp. 47–52, 1986.
- [75] Shian Wj and Chi CS, "Epilepsy with Grand mal on awakening," :769-71. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, Taiwan, pp. 106–8, 1994.
- [76] Deutsche Gesellschaft für Neurologie, "Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter," 2017.
- [77] P. Dragoumi, O. Tzetzzi, E. Vargiami, E. Pavlou, K. Krikonis, E. Kontopoulos, and D. I. Zafeiriou, "Clinical course and seizure outcome of idiopathic childhood epilepsy: determinants of early and long-term prognosis.," *BMC Neurol.*, vol. 13, p. 206, 2013.
- [78] M. et al. Sillanpää, "Clinical conditions of long-term cure in childhood-onset epilepsy: a

- 45-year follow-up study,” *Epilepsy Behav.*, vol. 37, pp. 49–53, 2014.
- [79] G. Rubboli, E. Gardella, and G. Capovilla, “Idiopathic generalized epilepsy (IGE) syndromes in development: IGE with absences of early childhood, IGE with phantom absences, and perioral myoclonia with absences,” *Epilepsia*, vol. 50, no. SUPPL. 5, pp. 24–28, 2009.
- [80] U. Runge, A. Haufe, and C. Kessler, “Predictors of the course of idiopathic generalized epilepsy with grand mal seizures,” *J. Epilepsy*, vol. 9, no. 3, pp. 170–175, 1996.
- [81] J. Engel, “Report of the ILAE classification core group,” *Epilepsia*, vol. 47, no. 9, pp. 1558–1568, 2006.
- [82] L. Mantoan and M. Walker, “Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy.,” *Curr. Treat. Options Neurol.*, vol. 13, no. 4, pp. 355–70, Aug. 2011.
- [83] P. Genton, P. Gelisse, P. Thomas, and C. Dravet, “Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy?,” *Neurology*, vol. 55, no. 8, pp. 1106–9, Oct. 2000.
- [84] Benbadis SR., “Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies,” *Epilepsia*, vol. 46, no. 3, pp. 125–132, 2005.
- [85] C. Knott and C. P. Panayiotopoulos, “Carbamazepine in the treatment of generalised tonic clonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy.,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 57, no. 4, p. 503, Apr. 1994.
- [86] M.-T. Yang, W.-T. Lee, L.-W. Chu, and Y.-Z. Shen, “Anti-epileptic drugs-induced de novo absence seizures.,” *Brain Dev.*, vol. 25, no. 1, pp. 51–6, Jan. 2003.
- [87] A. Parmeggiani, E. Fraticelli, and P. G. Rossi, “Exacerbation of epileptic seizures by carbamazepine: report of 10 cases.,” *Seizure*, vol. 7, no. 6, pp. 479–83, Dec. 1998.
- [88] P. Senf, B. Schmitz, M. Holtkamp, and D. Janz, “Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: Seizure outcome and predictors,” *Neurology*, vol. 81, no. 24, pp. 2128–2133, 2013.
- [89] A. Kirschbaum, “Langzeitverlauf bei der kindlichen und der juvenilen Absence-Epilepsie,” Charité Universitätsmedizin Berlin, 2014.
- [90] B. Vorderwülbecke, A. Kowski, A. Kirschbaum, H. Merkle, D. Janz, and M. Holtkamp, “Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies,” *Epilepsia*, vol. 58, no. 7, pp. 1244–1250, 2017.
- [91] P. Gelisse, “Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 70, no. 2, pp. 240–243, Feb. 2001.
- [92] F. Fittipaldi, A. Currà, L. Fusco, S. Ruggieri, and M. Manfredi, “EEG discharges on awakening : A marker of idiopathic generalized epilepsy,” *Neurology*, vol. 56, no. 1, pp. 123–126, 2001.
- [93] S. Fazel, A. Wolf, N. Långström, C. R. Newton, and P. Lichtenstein, “Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: A total population study,” *Lancet*, vol. 382, no. 9905, pp. 1646–1654, 2013.
- [94] D. Janz and W. Christian, “Impusiv-Petit mal,” *Dtsch Z Nervenheilkd*, vol. 176, no. 346–386, 1957.
- [95] M. Beghi, E. Beghi, C. M. Cornaggia, and G. Gobbi, “Idiopathic generalized epilepsies of adolescence.,” *Epilepsia*, vol. 47 Suppl 2, pp. 107–10, Jan. 2006.
- [96] M. Holtkamp, P. Senf, A. Kirschbaum, and D. Janz, “Psychosocial long-term outcome in

- juvenile myoclonic epilepsy.,” *Epilepsia*, vol. 55, no. 11, pp. 1732–8, Nov. 2014.
- [97] M. Sillanpää and D. Schmidt, “Long-term employment of adults with childhood-onset epilepsy: A prospective population-based study,” *Epilepsia*, vol. 51, no. 6, pp. 1053–1060, 2010.
- [98] M. Holtkamp, A. B. Kowski, H. Merkle, and D. Janz, “Long-Term Outcome in Epilepsy with Grand Mal on Awakening: Forty Years of Follow-up,” 2013.
- [99] C. Hoppe, A. Poepel, and C. E. Elger, “Epilepsy: accuracy of patient seizure counts.,” *Arch. Neurol.*, vol. 64, no. 11, pp. 1595–9, Nov. 2007.
- [100] G. Bauer, “Der Wert von EEG-Kontrollen möglichst bald nach einem epileptischen Anfall,” *Z EEG-EMG*, vol. 6, pp. 125–130, 1975.
- [101] G. J. Luef, I. Unterberger, K. Berek, and G. Bauer, “Epileptology of the first-seizure presentation.,” *Lancet (London, England)*, vol. 352, no. 9143, pp. 1856–7, Dec. 1998.
- [102] I. E. Leppik, “Compliance during treatment of epilepsy.,” *Epilepsia*, vol. 29 Suppl 2, pp. S79-84, Jan. 1988.
- [103] L. Stanaway, D. Lambie, and R. Johnson, “Non-compliance with anticonvulsant therapy as a cause of seizures,” *N Z Med J.*, vol. 98, no. 774, pp. 150–2, 1985.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hannah Merkle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Langzeitprognose von Patienten mit Epilepsie mit Aufwach-Grand mal“ 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) 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/der Betreuer/in, 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.

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Hannah Merkle hatte Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Holtkamp M, Kowski AB, **Merkle H**, & Janz D (2014). Long term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: Forty years of follow up. *Annals of Neurology*, 75: 298-302.

Beitrag im Einzelnen: Erhebung der Primärdaten, Datenauswertung.

Publikation 2:

Vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, **Merkle H**, Senf P, Janz D & Holtkamp M (2017). Long term outcome in adolescent onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia*, 58: 1.244-1.250.

Beitrag im Einzelnen: Erhebung der Primärdaten, Datenauswertung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Publikationsliste:

Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H, & Janz D (2014). Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: Forty years of follow-up. *Annals of Neurology*, 75: 298-302.

Vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D & Holtkamp M (2017). Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia*, 58: 1.244-1.250.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Mein großer Dank gebührt meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Holtkamp. Ich möchte ihm für eine hervorragende Betreuung der Arbeit danken: Für seine scharfsinnigen, konstruktiven und umsichtigen Anregungen und Empfehlungen, die geduldigen Korrekturen, beständige Erreichbarkeit und tatkräftige Unterstützung.

Prof. Dr. Janz (†) hat sich in mehreren gemeinsamen Treffen mit viel Zeit und Akribie der Aufarbeitung der Patientendaten gewidmet, die Diskurse mit ihm (u.a. über das Studiendesign) waren sehr wertvoll.

Ich möchte mich herzlich bei allen Patienten bedanken, die sich die Mühe machten, die Fragebögen zu beantworten.

Durch die „Arbeitsgruppe klinische und experimentelle Epileptologie“ wurde ich, insbesondere durch Frau Dr. med. Andrea Kirschbaum und Herrn PD Dr. med. Alexander Kowski, maßgeblich bei dieser Arbeit unterstützt.

Meinen Eltern, meiner Schwester, meinen Freunden und meinem Partner möchte ich dafür danken, dass sie meinen Weg stets voller Liebe begleitet haben. Ich konnte ihrer uneingeschränkten Unterstützung, geduldigen Ermutigungen und ihrer großen Empathie in allen Lebenslagen immer gewiss sein.

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 war Ihr letzter großer Anfall?

1.2 Hatten Sie noch weitere Anfallsformen?

Absencen (kurze Abwesenheit): Ja Nein

Wenn ja: wann war die erste Absence, wann die letzte?

Zuckungen der Arme (mit erhaltenem Bewusstsein): Ja Nein

Wenn ja: wann waren die ersten Zuckungen, wann die letzten?

1.3 Wie viele Anfälle hatten Sie schätzungsweise in Ihrem gesamten Leben?

- 1
- 2-5
- 6-10
- 11-30
- > 30
- Genaue Anzahl (falls rememberbar): _____

1.4 Gab es längere Perioden (länger als 2 Jahre), in denen keine Anfälle aufgetreten sind?

- Ja Nein

1.5 Wenn ja:

Bitte geben Sie die Perioden ohne Anfälle – soweit Sie diese erinnern – an:

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 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

Gegebenenfalls weitere Anfallsformen:

1.6.2 Absenzen:

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

1.6.3 Zuckungen der Arme (Myoklonien):

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

1.7. Traten die großen Anfälle hauptsächlich zu einer bestimmten Tageszeit auf?

- morgens nach dem Aufwachen
- am späten Nachmittag/frühen Abend („Feierabend“)
- nachts aus dem Schlaf
- keine eindeutige tageszeitliche Bindung

1.8. Gibt oder gab es Auslöser für das Auftreten von großen Anfällen?

- Schlafentzug
- Alkoholkonsum
- Flackerlicht
- Stress
- Fieber
- Medikamenten - Nebenwirkung
- Menstruation
- andere Auslöser: _____

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 oder Ihr Arzt jemals versucht, die Dosis der Medikamente (Antiepileptika) zu reduzieren?

- Niemals
- Einmal
- Mehrmals

2.3 Wenn Medikamente (Antiepileptika) reduziert worden sind: Ist es dann jemals erneut zu einem epileptischen Anfall gekommen?

- Ja
- nein

2.4 Wenn es zu einem erneuten Anfall nach Reduktion der Medikamente (Antiepileptika) gekommen ist, 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 Medikamente (Antiepileptika) abgesetzt worden sind: Ist es dann jemals erneut zu einem epileptischen Anfall gekommen?

Ja

nein

2.8 Wenn es zu einem erneuten Anfall nach Absetzen der Medikamente (Antiepileptika) gekommen ist, wie lange danach (in Tagen oder Wochen)?

3. WEITERE ERKRANKUNGEN

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

3.1.1 Körperliche Erkrankungen:

Bitte beschreiben:

3.1.2 Psychische Erkrankungen:

- keine
- Depression
- Angst
- Psychose
- Sucht
- andere: _____

4. Beruf und Familie

4.1 Was war Ihr zuletzt ausgeübter Beruf (z.B. Lehrer, Hausfrau, etc.)?

4.2 Waren oder sind Sie erwerbsunfähig?

- ja nein

4.2.1 Wenn ja, auf Grund der Epilepsie?

- ja nein

4.2.2 Wenn nicht aufgrund der Epilepsie, aus welchem anderen Grund?

4.3 Was ist Ihr höchster Bildungsgrad?

- Hauptschulabschluss
 Realschulabschluss
 Fachabitur
 Abitur
 Hochschulabschluss
 anderes: _____

4.4 Wie ist Ihr Familienstand:

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

FRAGEBOGEN (II) zur sozialen Lebenssituation

Studie: «Langzeitverlauf bei Anfallserkrankungen»

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

Allgemeines

Name und Vorname: _____

Geburtstag: _____

Bitte umkreisen Sie die jeweils am besten passende Antwortmöglichkeit.

1. Lebensqualität

Wie schätzen Sie Ihre Lebensqualität im Großen und Ganzen ein?

- 1 – sehr gut
- 2 – weitgehend gut
- 3 – eher weniger gut
- 4 – schlecht

2. Berufliche Situation

2.1 Sind Sie zufrieden mit Ihrer – jetzigen oder damaligen – beruflichen Situation?

- 1 – ja, sehr zufrieden
- 2 – zufrieden
- 3 – eher weniger zufrieden
- 4 – unzufrieden

2.2 Können Sie sich mit Ihrer momentanen Arbeitsstelle bzw. Ihrer Rente/Pension ausreichend finanziell versorgen?

- 1 – ja, mehr als ausreichend
- 2 – ja, ausreichend
- 3 – eher nicht ganz ausreichend
- 4 – überhaupt nicht ausreichend

2.3 Haben oder hatten Sie das Gefühl, in ihrem Beruf finanziell erfolgreich zu sein?

- 1 – ja, sehr
- 2 – ja
- 3 – eher weniger
- 4 – nein, überhaupt nicht

2.4 Waren Sie jemals länger als 12 Monate arbeitslos?

- 1 – nein, niemals
- 2 – ja, einmal
- 3 – ja, öfter
- 4 – ja, die meiste Zeit

3. Soziale Situation

3.1 Sind Sie insgesamt zufrieden mit Ihrer jetzigen sozialen Situation?

- 1 – ja, sehr
- 2 – ja, normal
- 3 – eher weniger
- 4 – überhaupt nicht

3.2 Wenn Sie auf ihr bisheriges Leben blicken, haben Sie eher ein zufriedenes oder eher ein unzufriedenes Gefühl?

- 1 – sehr zufrieden
- 2 – zufrieden
- 3 – weniger zufrieden
- 4 – unzufrieden

3.3 Wie gut können sie sich Ihrer Einschätzung nach in soziale Gefüge eingliedern (z.B. am Arbeitsplatz, in der Freizeit, in der Familie)?

- 1 – sehr gut
- 2 – gut
- 3 – nicht so gut
- 4 – schlecht

3.4 Wie schätzen Sie Ihre damaligen schulischen Leistungen im Vergleich zu Ihren Mitschülern ein?

- 1 – überdurchschnittlich
- 2 – durchschnittlich
- 3 – unterdurchschnittlich

3.5 Sind Sie zufrieden mit Ihren Freundschaften, die Sie momentan haben oder früher hatten?

- 1 – Ja, sehr
- 2 – ja, normal
- 3 – eher weniger
- 4 – überhaupt nicht

3.6 Haben Sie das Gefühl, lebenslange Freundschaften pflegen zu können?

- 1 – ja, mehrere
- 2 – ja, eine
- 3 – eher weniger
- 4 – nein, überhaupt nicht

3.7 Wurden Sie jemals für eine kriminelle Tat offiziell bestraft?

- 1 – nein, nie
- 2 – ja, einmal
- 3 – ja, mehrmals
- 4 – ja, mit Gefängnisaufenthalt

4. Familiäre Situation

4.1 Fühlen Sie sich in ihrem familiären/sozialen Kontext sicher aufgehoben?

- 1 – ja, sehr
- 2 – ja, normal
- 3 – eher weniger
- 4 – nein, überhaupt nicht

4.2 Haben Sie Kinder ?

- 1 – ja, Anzahl: _____
- 2 – nein, keine Kinder, aber nicht wegen der Epilepsie
- 3 – nein, keine Kinder aufgrund der Epilepsieerkrankung

4.3 Hatten sie ungewollte Schwangerschaften?

- 1 – nein, niemals
- 2 – ja, einmal
- 3 – ja, mehrmals

4.4 Kam es bei Ihnen zu Abtreibungen?

- 1 – nein, niemals
- 2 – ja, einmal
- 3 – ja, mehrmals

4.5 Wie viele partnerschaftliche Beziehungen (> 3 Monate) hatten Sie?

- 1 – nur eine
- 2 – unter 5
- 3 – unter 10
- 4 – über 10

4.5.1 Wie lange dauert oder dauerte die längste Partnerschaft? _____

5. Genussmittel

5.1 Wenn Sie die letzten 12 Monate betrachten, wie häufig haben Sie alkoholische Getränke konsumiert?

- 1 – gar nicht
- 2 – mindestens einmal
- 3 – mindestens einmal pro Monat
- 4 – mindestens einmal pro Woche
- 5 – täglich oder nahezu täglich

5.2 Zusatz-Fragen bei aktuellem oder früherem täglichen oder nahezu täglichen Alkoholkonsum (Mehrfachantworten möglich!)

- 1 – Haben Sie jemals das Gefühl gehabt, Sie müssten Ihren Alkoholkonsum reduzieren?
- 2 – Haben Leute sie verärgert, welche ihr Trinkverhalten kritisierten?
- 3 – Haben Sie jemals Schuldgefühle wegen Ihres Trinkverhaltens verspürt?
- 4 – Haben Sie jemals das Gefühl gehabt, sie bräuchten einen alkoholischen Drink am Morgen, um ihre Nerven zu stabilisieren oder um einen *Hang over* zu therapieren?

5.3 Rauchen Sie oder haben Sie geraucht?

- 1 – nein, niemals bzw. nur „probiert“, insgesamt weniger als 100 Zigaretten im ganzen Leben
- 2 – mindestens 100 Zigaretten im ganzen Leben, aber in den letzten 12 Monate nicht mehr
- 3 – mindestens 100 Zigaretten im ganzen Leben, zur Zeit nicht täglich, aber in den letzten 12 Monaten
- 4 – täglich

5.4 Haben Sie jemals andere Drogen (Cannabis, Kokain, etc.) konsumiert?

- 1 – nein, niemals
- 2 – ja, einmal; wenn ja, welche: _____
- 3 – ja, schon einige Male; wenn ja, welche: _____
- 4 – häufig; wenn ja, welche: _____

5.5 Haben Sie schon einmal eine Psychotherapie gemacht?

- 1 – nein, niemals
- 2 – ja, einmal
- 3 – ja, mehrmals

5.6 Nehmen oder nahmen Sie Medikamente gegen Depression ein?

1 – nein, niemals

2 – ja, eine zeitlang

3 – ja, ich nehme sie immer noch

5.7 Nehmen oder nahmen Sie Medikamente gegen Angststörungen ein?

1 – nein, niemals

2 – ja, eine zeitlang

3 – ja, ich nehme sie immer noch

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit !