Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

(Prof. Dr. med. J. Gärtner)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Inzidenz von Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen: eine prospektive Studie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Göttingen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Mara Elena Isenberg

aus

Hamburg

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

Referent: Prof. Dr. med. K. Brockmann

Ko-Referent/in: ……

Drittreferent/in: ……..……..

Datum der mündlichen Prüfung: ……

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Inzidenz von Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen: eine prospektive Studie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Göttingen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den ……..... ……..

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Begriffsdefinition von zerebralen Anfällen und Epilepsien 1

1.2 Zur Relevanz des Erkrankungsbildes in der Neuropädiatrie 1

1.3 Fragestellung der vorliegenden Untersuchung 3

2 Methodik 4

2.1 Erfassung der Patienten mit erstem zerebralen Anfall 4

2.2 Berechnung der Inzidenz 6

2.3 Einschlusskriterien 7

2.4 Diagnose und Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome 7

2.5 Erhebung weiterer Daten im Rahmen der Erstdiagnostik von Epilepsien 8

2.6 Erweiterte Datenerhebung zu symptomatischen Epilepsien sowie dem Panayiotopoulos-Syndrom (EBOSS) 9

2.7 Einzugsgebiet dieser Studie 10

2.8 Ethikvotum 10

3 Ergebnisse 11

3.1 Gelegenheitsanfälle 11

3.2 Epilepsien 13

3.3 Alter der Patienten bei Manifestation der Epilepsie 22

3.4 Geschlechterverteilung 26

3.5 Fieberkrämpfe in der Vorgeschichte und Familie 27

3.6 Epilepsien in der Familie 28

3.7 Art der Zuweisung der Patienten 28

3.8 Zeitdauer vom ersten zerebralen Anfall bis zur Erstvorstellung 30

3.9 Anzahl zerebraler Anfälle bis zur Diagnose einer Epilepsie 32

3.10 Klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund sowie Entwicklungsverzögerungen und -störungen 32

3.11 EEG-Befund im Rahmen der Erstdiagnostik 34

3.12 Bildgebende Diagnostik 35

3.13 Epilepsie als Teil einer komplexen neurologischen Erkrankung 37

3.14 Geografische Verteilung 38

3.15 Inzidenz von Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen 40

4 Diskussion 41
4.1 Einzelne Epilepsieformen und epileptische Syndrome 48
4.2 Alter der Patienten bei Manifestation der Epilepsie 51
4.3 Geschlechterverteilung 54
4.4 Epilepsien in der Familie sowie Fieberkrämpfe in der eigenen Vorgeschichte und Familie 54
4.5 Art der Zuweisung der Patienten 55
4.6 Zeitdauer vom ersten zerebralen Anfall bis zur Erstvorstellung 56
4.7 Anzahl zerebraler Anfälle bis zur Diagnosestellung einer Epilepsie 57
4.8 Klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund sowie Entwicklungsverzögerungen und -störungen 57
4.9 EEG-Befunde im Rahmen der Erstdiagnostik 58
4.10 Bildgebende Diagnostik 59
4.11 Epilepsie als Teil einer komplexen neurologischen Erkrankung 60
4.12 Panayiotopolous-Syndrom [Gutartige Partialepilepsie mit okzipitalen Foki, Early-Onset Benign Childhood Okzipital Seizure Susceptibility Syndrome (EBOSS)] 60
4.13 Geografische Verteilung 61

5 Zusammenfassung 62

6 Anhang 65

7 Literaturverzeichnis 69

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Epilepsien und Gelegenheitsanfälle 12
Abbildung 2: Epilepsien 14
Abbildung 3: Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen (idiopathische Epilepsien mit generalisierten Anfällen) 15
Abbildung 4: Epilepsien mit Anfällen fokaler und multifokaler Genese 17
Abbildung 5: Benigne idiopathische Partialepilepsien und verwandte Krankheitsbilder 18
Abbildung 6: Ausprägung der Anfallscharakteristika des Panayiotopoulos-Syndroms 20
Abbildung 7: Weitere Anfallscharakteristika des Panayiotopoulos-Syndroms nach anamnestischer Evaluation 21
Abbildung 8: Altersverteilung der inzidenten Epilepsien insgesamt 23
Abbildung 9: Alter der Patienten bei Manifestation generalisierter versus fokaler Epilepsien 24
Abbildung 10: Altersverteilung der Patienten bei Manifestation einzelner epileptischer Syndrome 26
Abbildung 11: Geschlechterverteilung 27
Abbildung 12: Fieberkrämpfe in der Vorgeschichte 27
Abbildung 13: Epilepsien in der Familie 28
Abbildung 14: Art der Zuweisung der Patienten 29
Abbildung 15: Zeitdauer vom ersten zerebralen Anfall bis zur Erstvorstellung 31
Abbildung 16: Anzahl der Anfälle bis zur Diagnose einer Epilepsie 32
Abbildung 17: Klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund 33
Abbildung 18: Kognitive Entwicklung 33
Abbildung 19: Motorische Entwicklung 34
Abbildung 20: EEG-Befund im Rahmen der Erstdiagnostik 35
Abbildung 21: Bildgebende Diagnostik 37
Abbildung 22: Epilepsie als Teil einer komplexen neurologischen Erkrankung 38
Abbildung 23: Wohnorte der Patienten 39
Abbildung 24: Wohnorte der Patienten aus Niedersachsen 40

Tabelle 1: Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome (Neubauer und Hahn 2012) 65
Tabelle 2: Symptomatische fokale Epilepsien 67
Tabelle 3: Spezielle genetische Krankheitsbilder 68

1 Einleitung

1.1 Begriffsdefinition von zerebralen Anfällen und Epilepsien

Ein zerebraler Anfall kann als klinisches Korrelat einer abnorm synchronisierten Aktivität großer Neuronenpopulationen gesehen werden, die aus einer Imbalance von Exzitation und Inhibition in lokalen neuronalen Netzwerken hervorgeht (Alarcón und Valentín 2012).

Die aktuelle Definition einer Epilepsieerkrankung wurde Anfang Januar 2014 von der International League Against Epilepsy (ILAE) unter dem Titel „A practical clinical definition of epilepsy“ publiziert:

„Epilepsy is a disease of the brain defined by any of the following conditions:

1. At least two unprovoked (or reflex) seizures occurring > 24 h apart.

2. One unprovoked (or reflex) seizure and a probability of further seizures similar to the general recurrence risk (at least 60%) after two unprovoked seizures, occurring over the next 10 years.

3. Diagnosis of an epilepsy syndrome.

Epilepsy is considered to be resolved for individuals who had an age-dependent epilepsy syndrome but are now past the applicable age or those who have remained seizure-free for the last 10 years, with no seizure medicines for the last 5 years.“ (Fisher et al. 2014, S.477).

1.2 Zur Relevanz des Erkrankungsbildes in der Neuropädiatrie

In der Neuropädiatrie nehmen Diagnostik und Behandlung von Epilepsien und epileptischen Syndromen aus mehreren Gründen eine bedeutende Rolle ein.

Zerebrale Anfälle stellen das häufigste neurologische Symptom bei Kindern und Jugendlichen dar (Doerfer und Wässer 1987). In Bezug auf die Häufigkeit

chronischer neurologischer Erkrankungen stehen Epilepsien damit in der Pädiatrie an erster Stelle (Freitag et al. 2001).

Epilepsien bilden jedoch kein einheitliches Krankheitsbild, sondern zeichnen sich durch ein hohes Maß an Heterogenität in Bezug auf die Art, Dauer und Schwere der Symptomatik (Wirrell et al. 2011) sowie hinsichtlich Verlauf und Begleiterkrankungen aus.

Die erhöhte Anfallsbereitschaft und die hieraus resultierenden zerebralen Anfälle sind in der Regel multifaktorieller Genese (Neubauer und Hahn 2012). In diesem Sinne spielen bei der Entstehung einer Epilepsie neben einer genetischen Prädisposition als endogenem Faktor auch exogene Einflüsse, wie beispielsweise zerebrale Traumata, Tumoren und Infektionen, eine wichtige Rolle.

Für betroffene Patienten kann sich die Erkrankung ungünstig auf die gesellschaftliche Teilhabe (Geerts et al. 2011) und die Lebensqualität (Theodore et al. 2006) auswirken, da bestimmte Epilepsien mit einem hohen Risiko für langfristige gesundheitliche Folgen einhergehen (Meeraus et al. 2013). Besonders schwer betroffen sind Patienten mit Epilepsien symptomatischer Ätiologie und aktiven, therapieresistenten Epilepsien (Geerts et al. 2011). Diese Patienten weisen zahlreiche Komorbiditäten auf und haben zudem ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Meeraus et al. 2013).

Komorbiditäten betreffen den Bereich geistiger sowie körperlicher Gesundheit und Entwicklung (Russ et al. 2012). Frühe Interventionen können nicht nur den Verlauf einer Epilepsie günstig beeinflussen, sondern auch präventiv auf die Entstehung komorbider Erkrankungen einwirken (Russ et al. 2012). Psychiatrische Leiden wie Depressionen und Angststörungen sind unter Kindern und Jugendlichen mit Epilepsieerkrankungen signifikant häufiger vertreten (Russ et al. 2012). Dieser Umstand zeigte sich auch bei Epilepsieformen mit prognostisch günstiger Entwicklung (Geerts et al. 2011).

Patienten mit im Kindesalter beginnenden Epilepsien weisen im Durchschnitt weniger qualifizierte Schulabschlüsse und später im Erwachsenenalter weniger gute berufliche Qualifikationen als gesunde Vergleichspersonen auf (Geerts et al. 2011). Selbst Patienten mit Epilepsien idiopathischer Genese, die sich in Langzeitremission befinden und keine antiepileptische Dauermedikation erhalten, erreichen

im Vergleich zu Gleichaltrigen oft einen niedrigeren Ausbildungs- und Berufsgrad (Geerts et al. 2011).

Vor diesem Hintergrund erstaunt es, dass sowohl in Deutschland als auch international bisher nur wenige prospektive Untersuchungen zur Häufigkeit der Neuerkrankungen an Epilepsien im Kindes- und Jugendalter vorliegen.

Die Häufigkeitsermittlung neudiagnostizierter Epilepsien kann als Voraussetzung für eine Risikokalkulation gesehen werden (Freitag et al. 2001) und ermöglicht den Vergleich von Inzidenzen unterschiedlicher Regionen. Epidemiologische Daten sind zudem von Relevanz bei der Organisation des Gesundheitswesens (Wirrell et al. 2011). Sie können Mechanismen aufdecken, die bei der Entwicklung von Epilepsien eine Rolle spielen, indem sie auf geografische Unterschiede verweisen und auf Veränderungen von Inzidenzen im zeitlichen Verlauf aufmerksam machen. So können Hinweise auf mögliche Risikofaktoren und protektive Faktoren eine Basis für präventive Ansätze schaffen (Sillanpää et al. 2011).

1.3 Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit der Frage nach der Inzidenz von Epilepsien und epileptischen Syndromen bei Kindern und Jugendlichen in Göttingen, einer Großstadt im südlichen Niedersachsen der Bundesrepublik Deutschland. Ziel war es, die Inzidenz prospektiv möglichst genau zu ermitteln, und zwar in Anlehnung an die Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) aus dem Jahr 2010 (Berg et al. 2010) und die aktuelle Definition aus dem Jahr 2014 „A practical clinical definition of epilepsy“ (Fisher et al. 2014).

Bisher sind drei Untersuchungen aus Deutschland zur Inzidenz von Epilepsien und epileptischen Syndromen bei Kindern und Jugendlichen veröffentlicht worden. Zwei retrospektive Untersuchungen entstanden in Kiel (Neubauer und Hahn 2012) bzw. Leipzig (Doerfer und Wässer 1987), die einzige prospektive Studie wurde in Heidelberg und Mannheim durchgeführt (Freitag et al. 2001). Bezüglich ihrer Ergebnisse zeigen die Untersuchungen mit jährlichen Inzidenzraten von 52,1 / 100.000 (Studie aus Leipzig) bis 72,4 / 100.000 (Studie aus Kiel) deutliche Unterschiede.

Zwei dieser Untersuchungen sind etwa 30 Jahre alt. In diesem Zeitraum haben sich nicht nur therapeutische Prinzipien, sondern auch diagnostische Konzepte von Epilepsien im Kindes- und Jugendalter erheblich weiterentwickelt. So sind zwei heute als häufig erkannte Epilepsiesyndrome bei Kindern, die benigne infantile Partialepilepsie Watanabe (Watanabe et al. 1987) und die benigne Okzipitallappenepilepsie (Panayiotopoulos-Syndrom, Early-Onset Benign Childhood Occipital Seizure Susceptibility Syndrom (EBOSS)) (Panayiotopoulos 1989) erst in den 1980er Jahren als besondere Epilepsiesyndrome erkannt und erstmals beschrieben worden.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es weiter, die ermittelte Inzidenz für Epilepsien mit den Ergebnissen vorausgegangener deutscher und internationaler Studien zu vergleichen.

2 Methodik

2.1 Erfassung der Patienten mit erstem zerebralen Anfall

Ein erster zerebraler Anfall bei einem Kind oder Jugendlichen ist ein für die Augenzeugen (Eltern, andere Familienangehörige, Betreuer in Kindergarten oder Schule, Freunde usw.) besorgniserregendes Ereignis und führt nach pädiatrischer Erfahrung fast immer zur raschen Vorstellung des Kindes beim Arzt. Meist wird, insbesondere bei großen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, von den Augenzeugen unmittelbar ein Rettungswagen gerufen, der den Patienten sofort in die nächstgelegene Kinderklinik bringt, oder die Eltern bringen ihr Kind selbst in die Notfallaufnahme der Kinderklinik. Sofern dies nicht erfolgt, wird der Patient nahezu ausnahmslos rasch dem betreuenden niedergelassenen Kinderarzt oder Hausarzt vorgestellt, der dann fast immer die ambulante oder stationäre Untersuchung des Patienten in der Kinderklinik in die Wege leitet. Man kann also davon ausgehen, dass nahezu alle Kinder und Jugendlichen mit einem ersten zerebralen Anfall rasch in der örtlichen Kinderklinik zur weiteren Diagnostik vorgestellt werden. Diese

Diagnostik umfasst neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und Labortests auch die Ableitung eines EEG.

Eine gewisse Ausnahme von diesem Ablauf kann es bei Kleinkindern mit Fieberkrämpfen geben, da diese von manchen niedergelassenen Kinderärzten nach ambulanter Untersuchung des Kindes in der Praxis oder im Rahmen eines Hausbesuches und nach Beratung der Eltern nicht immer auch in die Kinderklinik zur stationären Diagnostik und Überwachung überwiesen werden, sondern ambulant zu Hause betreut werden. Zudem erhalten nicht alle Kinder mit erstem Fieberkrampf, die in der Kinderklinik aufgenommen werden, im Rahmen der stationären Diagnostik auch ein EEG.

Die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen ist die einzige Kinderklinik in der Region Südniedersachsen. Die nächstgelegenen Kinderkliniken bzw. Kinderfachabteilungen befinden sich in Heiligenstadt, Kassel, Höxter und Hildesheim. Erfahrungsgemäß werden Kinder und Jugendliche, die in der Stadt Göttingen, im Landkreis Göttingen oder im Landkreis Northeim wohnen, im Notfall in die Göttinger Kinderklinik gebracht. Patienten aus anderen angrenzenden Landkreisen kommen im Notfall ebenfalls häufig in die Göttinger Kinderklinik, werden aber nicht selten auch in einer der anderen o.g. benachbarten Kinderkliniken vorgestellt.

Um eine möglichst korrekte Erfassung aller Neuerkrankungen an zerebralen Anfällen und Epilepsien zu gewährleisten, wurde in der vorliegenden Untersuchung für die Berechnung der Inzidenzen daher bewusst eine Begrenzung auf Kinder und Jugendliche aus den genannten Regionen (Stadt Göttingen, Landkreis Göttingen und Landkreis Northeim) vorgenommen.

Rücksprache mit den für die Betreuung von Epilepsiepatienten zuständigen Oberärzten der Klinik für Klinische Neurophysiologie (Direktor Prof. Dr. W. Paulus) und der Klinik für Neurologie (Direktor Prof. Dr. M. Bähr) der Universitätsmedizin Göttingen ergab, dass alle Anfalls- und Epilepsiepatienten im Alter bis einschließlich 15 Jahre, die evtl. notfallmäßig primär in einer dieser beiden erwachsenen-neurologischen Kliniken bzw. Polikliniken vorgestellt werden, absolut ausnahmslos in die Kinderklinik weitergeleitet werden.

Telefonische Rücksprache mit den niedergelassenen Fachärzten für Neurologie in der Region Göttingen bestätigte den o. g. Ablauf: mit einem zerebralen Anfall oder einer Epilepsie neuerkrankte Kinder und Jugendliche im Alter bis 15 Jahre aus der Region Göttingen und Northeim werden nahezu ausnahmslos zur weiteren Betreuung an die Universitäts-Kinderklinik Göttingen überwiesen. Nur ein einziger jugendlicher Patient mit Neuerkrankung an einer Epilepsie im Jahr 2014 wurde von einem niedergelassenen Facharzt für Neurologie in Göttingen betreut und für diese Studie anonymisiert gemeldet.

Nachträgliche Rücksprache mit dem im Zeitraum dieser Untersuchung einzigen niedergelassenen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie in der Region Göttingen ergab, dass dieser im Laufe des Jahres 2014 „höchstens ein oder zwei“ Patienten mit erstem zerebralen Anfall in seiner Praxis untersucht hatte. Da dazu keine näheren Informationen erhältlich waren, wurden diese Patienten nicht in die vorliegende Studie aufgenommen.

Unter den Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen wurden nun auf der Basis der Eintragungen im Untersuchungsbuch des EEG-Labors der Kinderklinik, der EEG-Befunde und der Krankenakten aus allen EEGs des Jahres 2014 (Zeitraum: 01.01.2014 - 31.12.2014) diejenigen ermittelt, bei denen das EEG wegen eines zerebralen Anfalls beziehungsweise einer neudiagnostizierten Epilepsie angefordert wurde.

Diese Patienten wurden anhand der Krankenakten der Kinderklinik bis zum Ende des Jahres 2014 hinsichtlich der klinischen und apparativen Diagnostik und der definitiven Diagnose eines Gelegenheitsanfalls, einer Epilepsie bzw. eines speziellen epileptischen Syndroms nachverfolgt.

2.2 Berechnung der Inzidenz

Um die Inzidenz der Epilepsien zu berechnen, wurden die ermittelten Fallzahlen in Beziehung zur Einwohnerzahl, und zwar zu der Zahl der Kinder und Jugendlichen im Alter bis zum 16. Geburtstag in der o.g. Region gesetzt. Diese Einwohnerzahlen wurden uns von den Kommunalverwaltungen der Stadt Göttingen, des Landkreises Göttingen und des Landkreises Northeim auf Anfrage mitgeteilt.

2.3 Einschlusskriterien

Die Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, erfüllten somit bestimmte Einschlusskriterien:

- Gelegenheitsanfall bzw. Erstdiagnose einer Epilepsie im Jahr 2014
- Gelegenheitsanfall bzw. Erstdiagnose vor Vollendung des 16. Lebensjahres
- EEG im Jahr 2014 wegen eines zerebralen Anfalls beziehungsweise einer neudiagnostizierten Epilepsie
- Für die Berechnung der Inzidenzen wurden nur Patienten mit Wohnsitz in der Stadt Göttingen, im Landkreis Göttingen oder im Landkreis Northeim herangezogen

Hier ist kritisch anzumerken, dass mit diesem methodischen Vorgehen streng genommen nicht die tatsächlichen Neuerkrankungen, sondern die im Jahre 2014 neu diagnostizierten Epilepsien erfasst werden.

2.4 Diagnose und Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome

Die Diagnose einer Epilepsie wurde in jedem Fall auf der Grundlage der aktuellen Definition der International League Against Epilepsy (ILAE) aus dem Jahr 2014 gestellt (Fisher et al. 2014).

Patienten mit ausschließlich febrilen zerebralen Anfällen oder akuten symptomatischen Anfällen durch andere Auslöser wurden nach obigen Kriterien (S. 1) und in Anlehnung an vorangegangene Studien (Casetta 2012) nicht als Epilepsien klassifiziert. Neonatale zerebrale Anfälle, die sich nur im ersten Lebensmonat manifestierten, werden ebenfalls nicht zu den Epilepsien gezählt (Casetta 2012). Diese Anfälle stellen Gelegenheitsanfälle dar und wurden in dieser Studie separat erfasst.

Auf der Grundlage aller verfügbaren anamnestischen Daten, der klinisch-neurologischen Befunde, der EEG-Befunde sowie ggf. weiterer apparativer Zusatzuntersuchungen (Labor, MR-Tomographie) wurden die Epilepsien in Anlehnung an die

Einteilung von Neubauer und Hahn (Neubauer und Hahn 2012), die wiederum weitgehend auf der aktuellen Klassifikation zerebraler Anfälle und Epilepsien der ILAE (Berg et al. 2010) basiert, eingestuft (Tabelle 1). Neubauer und Hahn weichen in ihrer Einteilung von der ILAE-Klassifikationsempfehlung insofern ab, als sie in ihre Einteilung „einige Syndrome oder `syndromähnliche` Krankheitsbilder [aufnehmen], die bisher in der Klassifikation nicht berücksichtigt wurden, obwohl sie bereits zum Allgemeingut der Epileptologie gehören (z. B. das Pseudo-Lennox-Syndrom bzw. die atypische benigne Partialepilepsie und die frühkindliche schwere idiopathische Grand-mal-Epilepsie)“ (Neubauer und Hahn 2012).

In wenigen Fällen konnte die Diagnose entsprechend dieser Einteilung zwar einer Hauptgruppe (also z. B. primär fokale oder primär generalisierte Epilepsien) zugeordnet werden, jedoch war eine nähere Klassifizierung der Epilepsie bis zum Jahresende 2014 nicht möglich. Für die Zwecke dieser Untersuchung wurden diese Fälle einer Untergruppe „Nicht näher klassifizierbare Verlaufsformen der jeweiligen Hauptgruppe“ zugeordnet, beispielsweise als „Nicht näher klassifizierbare Verlaufsformen von Epilepsien mit Anfällen fokaler und multifokaler Genese“.

Patienten, bei denen bereits andernorts vor Beginn des Jahres 2014 die Diagnose einer Epilepsie gestellt wurde und die sich für eine Zweitmeinung erstmals im Laufe des Jahres 2014 im Universitätsklinikum Göttingen vorstellten, wurden nicht in diese Untersuchung aufgenommen. Bestand bei der Vorstellung zur Zweitmeinung zuvor lediglich der Verdacht auf zerebrale Anfälle, so wurden diese Patienten bei hier neudiagnostizierter Epilepsie in die Studie aufgenommen.

2.5 Erhebung weiterer Daten im Rahmen der Erstdiagnostik von Epilepsien

Zu jedem in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten mit einer neudiagnostizierten Epilepsie wurden weitere Daten erfasst, die im Rahmen der Erstdiagnose von Bedeutung waren. Diese Informationen sollen dazu dienen, das Patientenkollektiv dieser Studie genauer zu charakterisieren.

Die Daten wurden der Krankenakte des Patienten und insbesondere dem Arztbrief entnommen, der bei Abschluss der Betreuung in der Kinderklinik wegen der Erstdiagnose einer Epilepsie erstellt wurde. Dabei waren folgende Punkte von besonderem Interesse:

- Alter der Patienten bei Manifestation der Epilepsie
  1. Altersverteilung der inzidenten Epilepsien insgesamt
  2. Alter der Patienten bei Manifestation generalisierter vs. fokaler Epilepsien
  3. Altersverteilung der Patienten bei Manifestation einzelner epileptischer Syndrome
- Geschlechterverteilung
- Epilepsien in der Familie sowie Fieberkrämpfe in der eigenen Vorgeschichte und Familie
- Art der Zuweisung der Patienten
- Zeitdauer vom ersten zerebralen Anfall bis zur Erstvorstellung
- Anzahl zerebraler Anfälle bis zur Diagnose einer Epilepsie
- Klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund sowie Entwicklungsverzögerungen und -störungen
- EEG-Befunde im Rahmen der Erstdiagnostik
- Bildgebende Diagnostik
- Epilepsie als Teil einer komplexen neurologischen Erkrankung

2.6 Erweiterte Datenerhebung zu symptomatischen Epilepsien sowie dem Panayiotopoulos-Syndrom (EBOSS)

2.6.1 Symptomatische Epilepsien

Die Datenerhebung wurde für Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie sowie Patienten, die eine Epilepsie im Rahmen von genetischen Syndromen entwickelten, um einige Angaben erweitert. Ziel war es, die Ursachen der symptomatischen Epilepsien und die jeweils richtungsführende Diagnostik zu erfassen.

2.6.2 Panayiotopoulos-Syndrom (EBOSS)

Das Panayiotopoulos-Syndrom, auch bekannt als Early-Onset Benign Childhood Okzipital Seizure Susceptibility Syndrom (EBOSS), gilt als eine vermutlich unterdiagnostizierte Entität (Koutroumanidis 2002), die aufgrund ihrer besonderen Anfallscharakteristik mit iktalem Erbrechen und vegetativer Symptomatik häufig zu Fehldiagnosen führt (Ferrie et al. 2007).

EBOSS wurde erstmals von Panayiotopoulos 1988 (Durá-Travé et al. 2008b) als klinisch und elektroenzephalographisch abgrenzbares epileptisches Syndrom beschrieben und ist in der Folge als eines der häufigsten Epilepsiesyndrome des Kindes- und Jugendalters wahrgenommen worden (Duchowny et al. 2012). EBOSS war lediglich in einer der drei o.g. prospektiven Studien zur Epilepsieinzidenz aus Deutschland (Freitag et al. 2001) erfasst worden, da es erst im Jahr 2001 als eigenständiges epileptologisches Krankheitsbild bekannt und in die Klassifikation der ILAE aufgenommen wurde (Karenfort 2005).

Daher setzt die vorliegende Untersuchung einen besonderen Schwerpunkt auf die Inzidenz des EBOSS und die Charakterisierung der diagnostisch wegweisenden Anfallsmerkmale dieses Syndroms (Lada et al. 2003, Panayiotopoulos 1999a).

2.7 Einzugsgebiet dieser Studie

Um einen Überblick über das Einzugsgebiet dieser Untersuchung zu erhalten, wurden die Wohnorte aller Patienten aufgelistet. Patienten aus Niedersachsen wurden dementsprechend ihren Landkreisen zugeteilt, Patienten mit Wohnorten außerhalb Niedersachsens ihren Bundesländern. Somit konnte die geografische Verteilung der Heimatorte in der Studie erfasst werden (Abb.23).

2.8 Ethikvotum

Diese Untersuchung wurde von der Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Antragsnummer DOK_40_2014).

3 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2014 wurden im EEG-Labor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der UMG insgesamt 2481 EEGs abgeleitet. Davon waren 134 wegen eines zerebralen Anfalls bzw. wegen einer neudiagnostizierten Epilepsie angefordert worden. Die Auswertung der Krankenakten und EEG-Befunde ergab, dass sich unter diesen 134 Patienten 43 Patienten mit Gelegenheitsanfällen vorstellten und 91 Patienten an einer neu diagnostizierten Epilepsie erkrankt waren. Zusätzlich wurde ein einzelner Patient mit einer neu aufgetretenen Epilepsie, zu dem uns einige wenige Daten anonymisiert von einem niedergelassenen Facharzt für Neurologie übermittelt wurden, soweit möglich in diese Untersuchung aufgenommen. Damit beträgt die Gesamtzahl der in diese Studie eingeschlossenen Patienten n=135.

3.1 Gelegenheitsanfälle

Anamnese und Befunde sprachen bei 31,9 % (n=43) der Patienten für die Diagnose eines Gelegenheitsanfalls (Abb.1). Bei 83,7 % (36 Patienten) der insgesamt 43 Patienten handelte es sich dabei um den ersten zerebralen Anfall. Diese 43 Patienten entwickelten auch nach Follow-up der Daten bis Ende 2014 keine Epilepsie. Mit 65,1 % (n=28) stellten die Fieberkrämpfe den größten Anteil unter den Gelegenheitsanfällen dar. Symptomatische Neugeborenenanfälle, wie beispielsweise akute zerebrale Anfälle im Rahmen einer entzündlichen ZNS-Erkrankung oder einer metabolischen Entgleisung im ersten Lebensmonat, waren mit 4,7 % (n=2) im Vergleich zu den Fieberkrämpfen zu einem deutlich geringeren Anteil vertreten.

Die verbleibenden Gelegenheitsanfälle (30,2 %, n=13) wurden durch u. a. afebrile Infekte, seröse Meningitis, Hypoglykämie bei Diabetes mellitus Typ 1 oder Pharmaka ausgelöst.

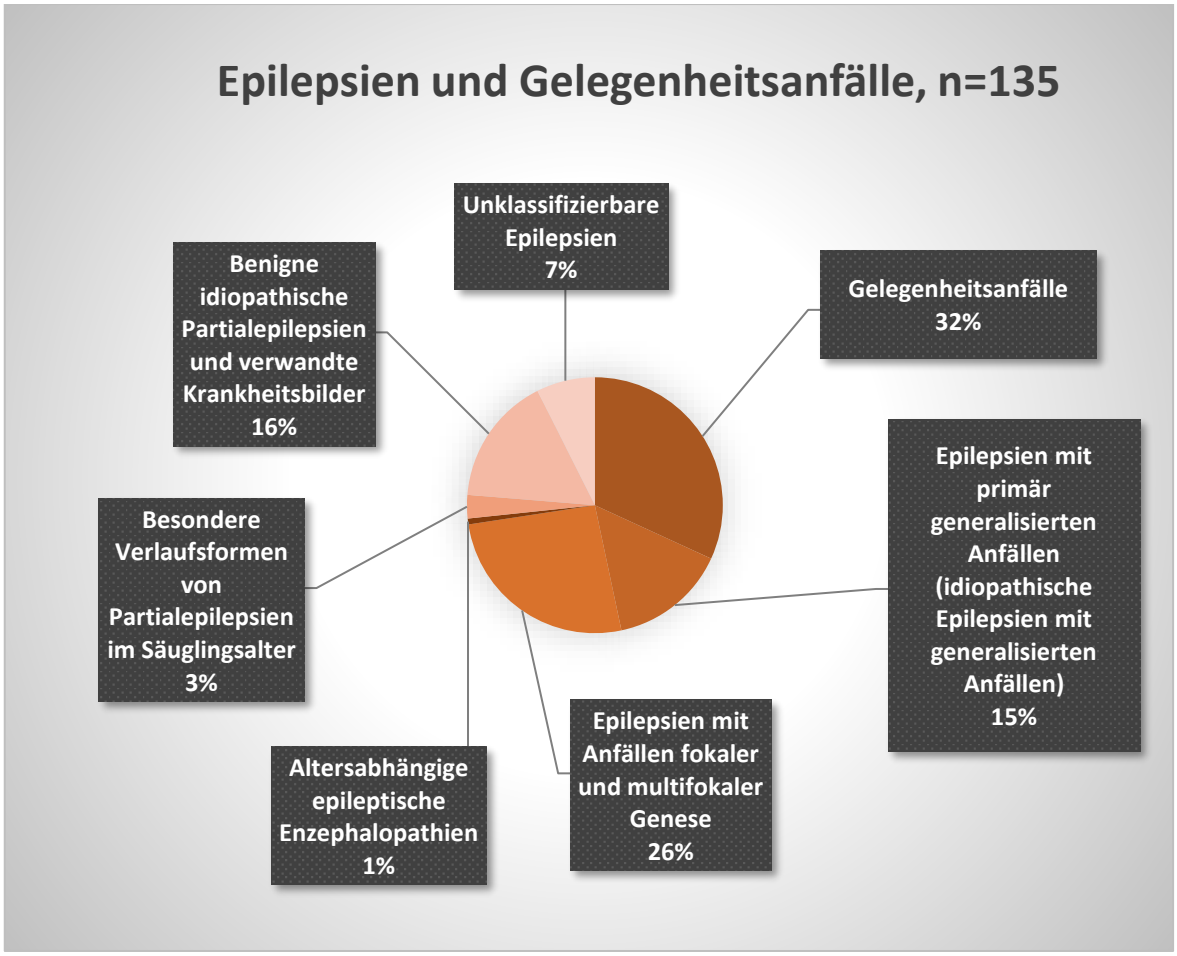

Abbildung 1: Epilepsien und Gelegenheitsanfälle, n=135

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Die Patienten mit Gelegenheitsanfällen wiesen ein Altersspektrum von 2 Tagen bis 14 Jahren auf. Der Mittelwert lag aufgrund des hohen Anteils von Fieberkrämpfen an den Gelegenheitsanfällen mit 3,9 Jahren im Kleinkindalter.

Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen [n=21 männlich (48,8%), n= 22 weiblich (51,2 %)].

Auf eine Berechnung der Inzidenz der Gelegenheitsanfälle wurde verzichtet, da die Methodik dieser Untersuchung keine ausreichend zuverlässige Erfassung der Kinder mit erstem Fieberkrampf erlaubt. Wie oben (Seite 5) ausgeführt, wird eine vermutlich nicht ganz geringe Zahl von Kindern mit erstem Fieberkrampf von den niedergelassenen Kinderärzten nicht zur weiteren stationären Betreuung in die

Kinderklinik überwiesen, und auch nicht alle Kinder mit Fieberkrämpfen erhalten in der Kinderklinik ein EEG.

3.2 Epilepsien

Bei 68,1 % (n=92) der Patienten dieser Studie sprachen Anamnese und Befunde für die Diagnose einer neu aufgetretenen Epilepsie, den aktuellen Kriterien der ILAE folgend (Fisher et al. 2014). Die im Folgenden dargestellte Einteilung dieser Epilepsien (Abb.2) orientiert sich an der Klassifikation von Neubauer und Hahn (Neubauer und Hahn 2012) bzw. der ILAE (Berg et al. 2010).

Epilepsien generalisierter Genese stellten einen Anteil von circa einem Fünftel (21,7 %) aller 92 Patienten mit neu aufgetretenen Epilepsien dar. Die Epilepsien fokaler Genese, zu denen hier die symptomatischen fokalen Epilepsien, die idiopathischen (genetischen) benignen Partialepilepsien und auch die altersabhängigen epileptischen Enzephalopathien gezählt werden, wiesen einen mehr als dreifach so hohen Anteil von insgesamt 67,4 % auf. Die übrigen 10,9 % betrafen unklassifizierbare Epilepsien, bei denen eine klare Zuordnung in ausschließlich primär fokale oder primär generalisierte zerebrale Anfälle nicht möglich war. Hierzu zählten vor allem symptomatische Epilepsien.

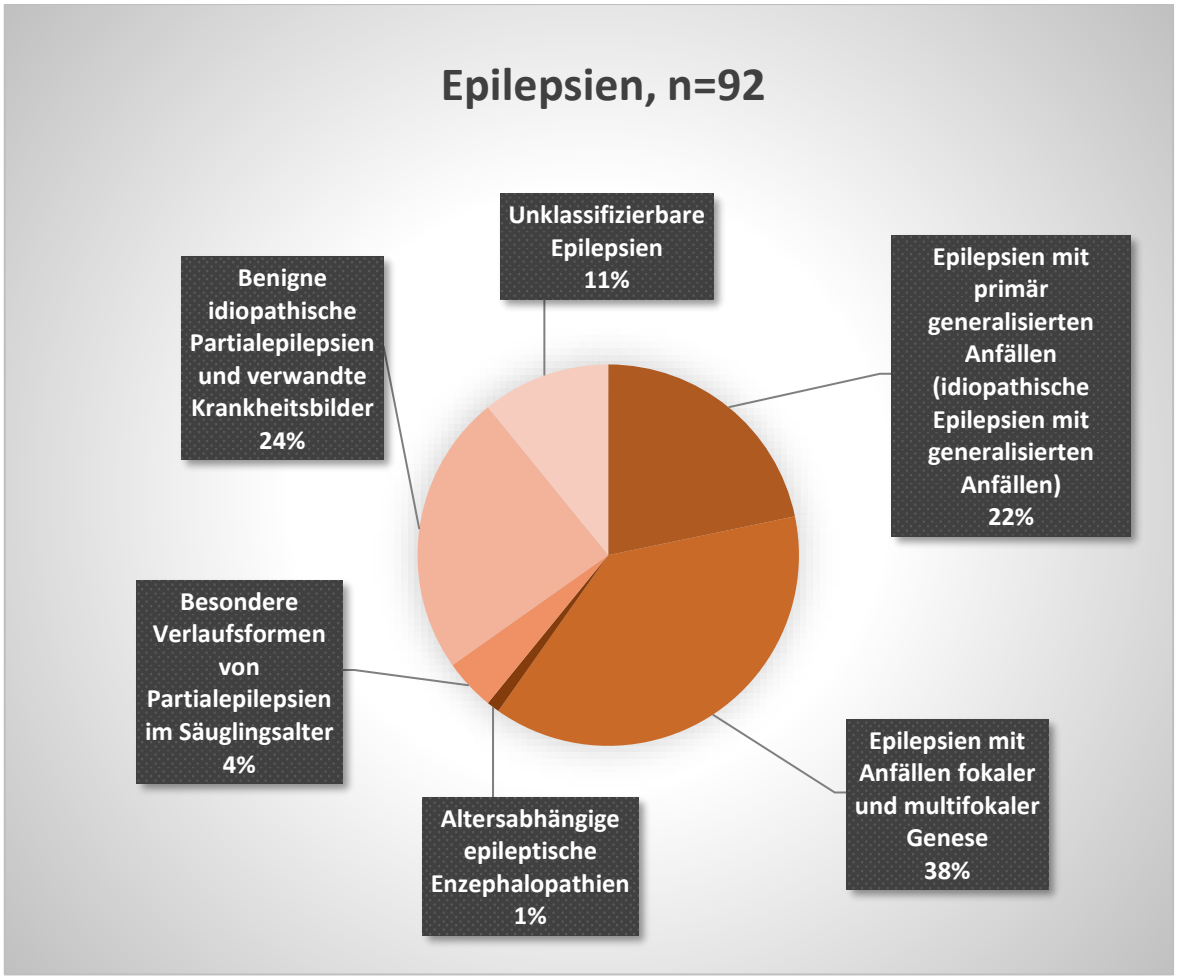

Abbildung 2: Epilepsien, n=92

3.2.1 Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen (idiopathische Epilepsien mit generalisierten Anfällen)

Von den 92 Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierten Epilepsien liegt bei 20 Patienten (21,7 %) eine idiopathische Epilepsie mit generalisierten Anfällen vor. Mit 4 Fällen (20 % der generalisierten Epilepsien) ist die juvenile Absence-Epilepsie unter den näher klassifizierbaren Subtypen am häufigsten (Abb.3).

Mit jeweils 2 Patienten (jeweils 10 %) folgen die frühkindliche Absence-Epilepsie, die Absence-Epilepsie des Schulalters (Pyknolepsie) sowie die juvenile myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom).

Die frühkindliche Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (und alternierendem Hemi-Grand-mal), die Epilepsie mit myoklonischen Absencen sowie

die juvenile Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Aufwach-Epilepsie) waren mit jeweils einem Patienten (jeweils 5%) vertreten.

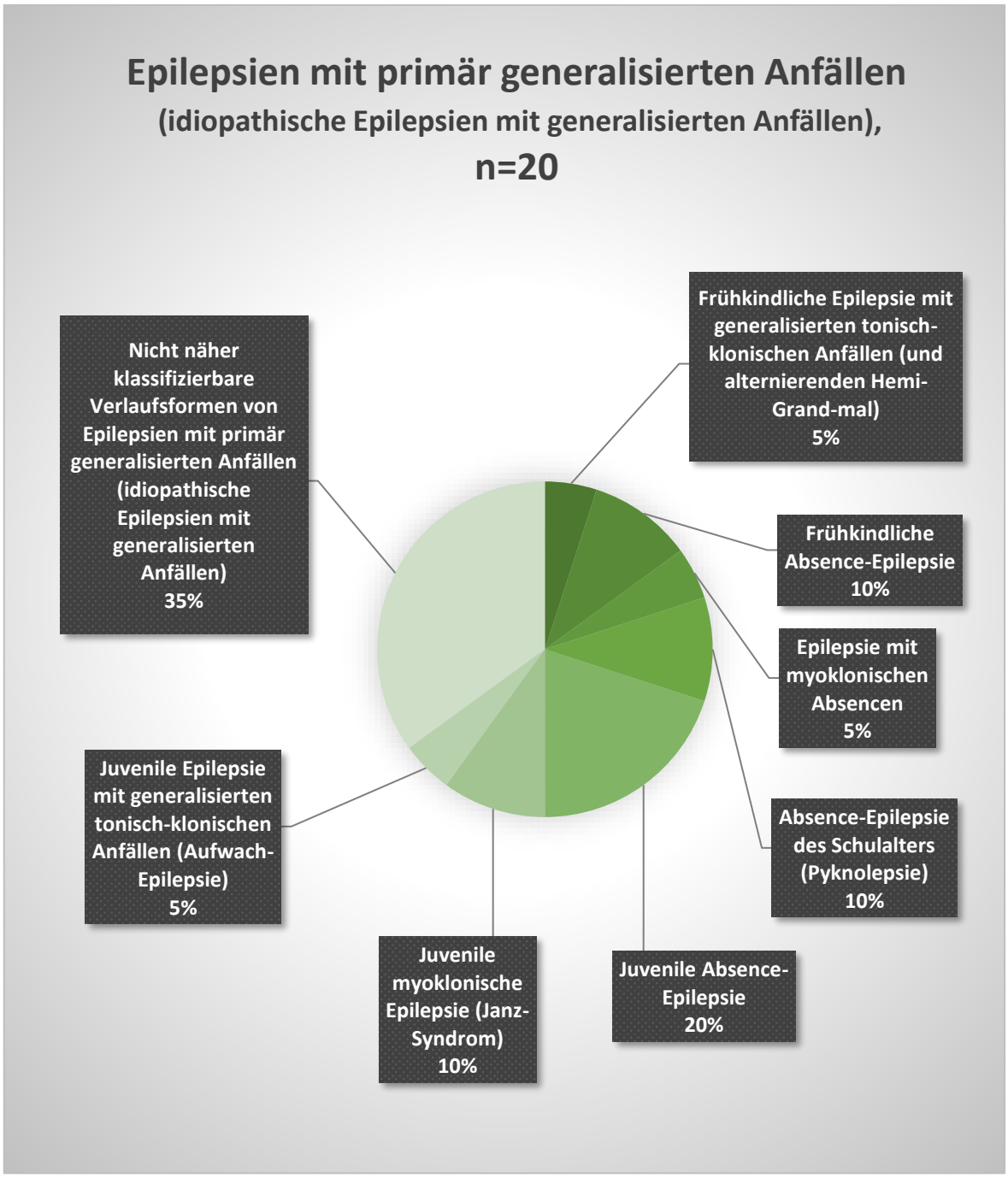

Abbildung 3: Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen (idiopathische Epilepsien mit generalisierten Anfällen), n=20

3.2.2 Epilepsien mit Anfällen fokaler und multifokaler Genese

Bei 35 (38 %) Kindern und Jugendlichen bestand eine Epilepsie fokaler und multifokaler Genese (ohne die benignen idiopathischen Partialepilepsien und ohne die altersabhängigen epileptischen Enzephalopathien), sie bildeten damit den relativ größten Anteil unter den Epilepsien.

Von diesen 35 Patienten lag bei 9 Kindern und Jugendlichen nach Anamnese, klinisch-neurologischem Befund und Zusatzuntersuchungen mit Sicherheit eine symptomatische fokale Epilepsie vor (Tabelle 1). Der Altersdurchschnitt dieser Patienten lag bei 3,8 Jahren. Bei über der Hälfte dieser Kinder (55,6 %) manifestierte sich die fokale Epilepsie innerhalb des ersten Lebensjahres. Der Anteil männlicher Patienten war etwas höher als der Anteil weiblicher Patienten. Bei den übrigen 26 Patienten lag eine kryptogene fokale Epilepsie vor.

Die Abgrenzung einfach-fokaler von komplex-fokalen Anfällen ist im Kindesalter, zumal bei sehr jungen Patienten, wegen fehlendem Verbalisierungsvermögen der Kinder in der Regel nicht zuverlässig möglich. In dieser Untersuchung war bei 3 Kindern eine Epilepsie mit einfach-fokalen Anfällen und bei 3 Patienten eine Epilepsie mit komplex-fokalen Anfällen mit ausreichender Sicherheit zu diagnostizieren.

Betrachtet man die näher klassifizierbaren Formen dieser Hauptgruppe, so waren Epilepsien des Frontallappens (n=5, 14,3 % der fokalen Epilepsien) am häufigsten (Abb.4). Die Pathogenese dieser Frontallappen-Epilepsien stellt sich bei den Patienten dieser Studie sehr unterschiedlich dar. Symptomatische Frontallappen-Epilepsien bestanden bei je einem Patienten mit Glioblastoma multiforme sowie mit Smith-Magenis-Syndrom.

Mit n=4 (11,4 % der fokalen Epilepsien) stellen die Okzipitallappen-Epilepsien die zweithäufigste Form dar. Bei einer Patientin manifestierte sich die Okzipitallappen-Epilepsie im Rahmen eines Alpers-Syndroms.

Temporallappen-Epilepsien bildeten mit knapp 5,7 % (n=2) lediglich einen kleinen Anteil an den Epilepsien fokaler Genese. Ein Kind entwickelte infolge einer Herpes-simplex-Enzephalitis eine Temporallappen-Epilepsie.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit fokalen oder multifokalen Epilepsien (n=18, 51,4 %) war die exakte Lokalisation des Fokus nicht sicher zu bestimmen, diese Epilepsien waren nicht näher klassifizierbar.

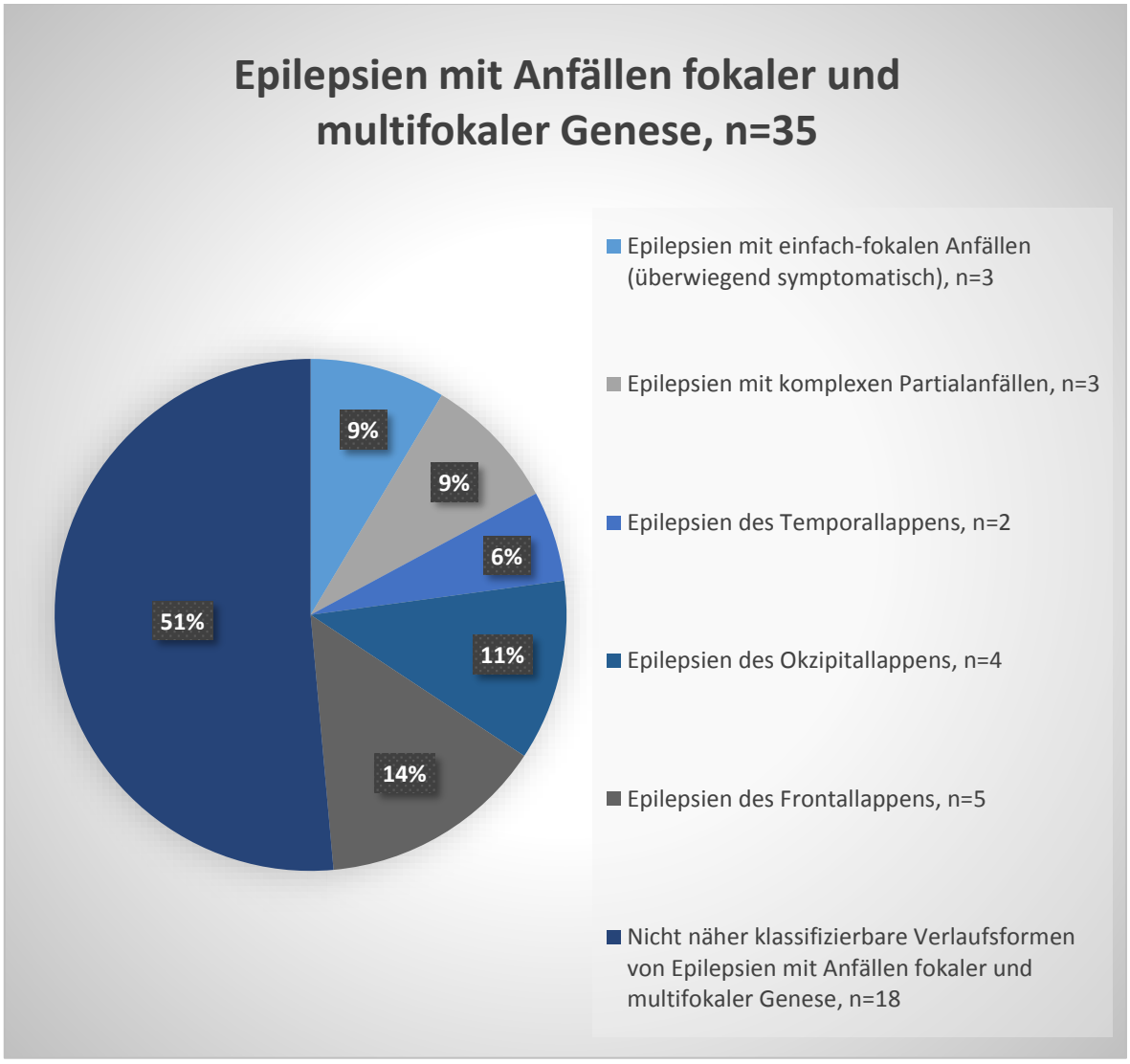

Abbildung 4: Epilepsien mit Anfällen fokaler und multifokaler Genese, n=35

3.2.3 Altersabhängige epileptische Enzephalopathien

Lediglich bei einem Patienten liegt eine epileptische Enzephalopathie, und zwar ein West-Syndrom (BNS-Epilepsie) im Rahmen einer Trisomie 21 vor.

3.2.4 Besondere Verlaufsformen von Partialepilepsien im Säuglingsalter

Zu dieser Gruppe zählt die benigne fokale Epilepsie des Säuglingsalters (Watanabe-Epilepsie), die bei 4 Kindern (4,3 %) vorlag. Bei einem dieser Patienten wurde eine heterozygote Mutation im *PRRT2*-Gen nachgewiesen.

3.2.5 Benigne idiopathische Partialepilepsien und verwandte Krankheitsbilder

Bezogen auf die Gesamtheit aller Epilepsien standen die benignen idiopathischen Partialepilepsien prozentual an zweiter Stelle (n=22, 23,9 %). Von diesen gutartigen fokalen Epilepsien waren 12 Fälle (54,6 %) zu der benignen Epilepsie mit zentrotemporalen "sharp waves" (Rolando-Epilepsie) zu zählen, bei 7 Patienten (31,8 %) lag ein Panayiotopoulos-Syndrom vor (Abb.5). Eine atypische benigne Partialepilepsie (Pseudo-Lennox-Syndrom) lag bei einem Patienten vor.

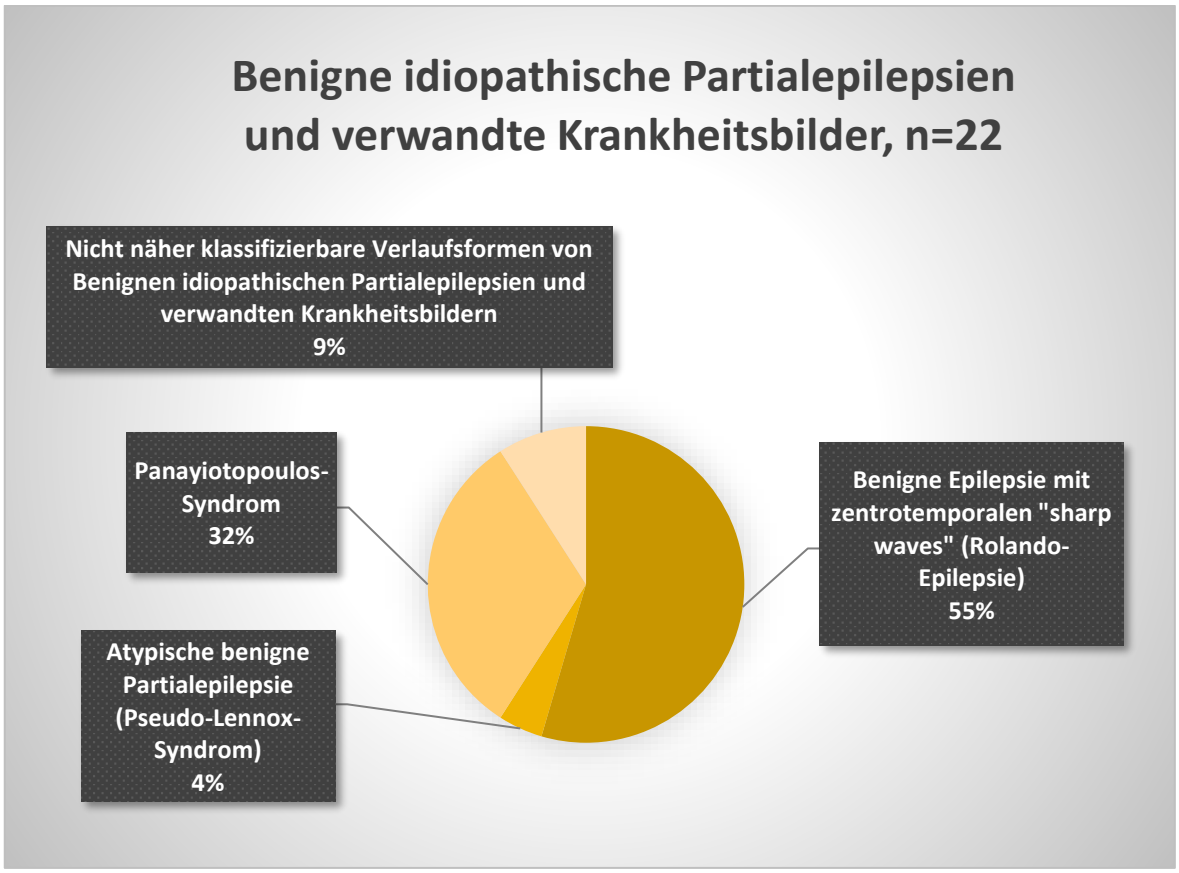

Abbildung 5: Benigne idiopathische Partialepilepsien und verwandte Krankheitsbilder, n=22

3.2.5.1 Panayiotopolous-Syndrom [Gutartige Partialepilepsie mit okzipitalen Foki, Early-Onset Benign Childhood Okzipital Seizure Susceptibility Syndrome (EBOSS)]

Sieben Patienten (7,7 %, Altersspanne 2,8 – 12,3 Jahre) in dieser Studie, etwa ein Drittel (31,8 %) der neu diagnostizierten benignen idiopathischen Partialepilepsien, erfüllten die diagnostischen Kriterien des Panayiotopolous-Syndroms, das damit nach der Rolando-Epilepsie an zweiter Stelle der Häufigkeit in der Gruppe der benignen Partialepilepsien stand. Zu den häufigsten Anfallssymptomen zählten iktales Erbrechen sowie Übelkeit und Würgereiz, die von 57,1 % der betroffenen Kinder berichtet wurden (Abb.6). Etwas weniger als die Hälfte (42,9 %) der Kinder klagte über iktale Kopfschmerzen. In jeweils etwa einem Drittel (28,6 %) der Fälle traten die zerebralen Anfälle schlafgebunden auf und dauerten länger als 30 Minuten an. Zu je 14,3 % beklagten die betroffenen Kinder entweder einen Visus- oder Bewusstseinsverlust, Konvulsionen oder eine Stuhlinkontinenz. Etwa ein Drittel (28,6 %) berichtete über eine ausgeprägte postiktale Müdigkeit oder eine Korrelation der Anfälle mit Stress (Abb.7). Jeweils 14,3 % der Patienten gaben an, während des Anfalls unter Bauchschmerzen, einer verwaschenen Sprache oder Hitzegefühl gelitten zu haben. Bei der Mehrzahl der Kinder (85,7 %) wurde eine antiepileptische Medikation begonnen. Als Antiepileptikum wurde analog zur Pharmakotherapie der Rolando-Epilepsie überwiegend Sultiam (Ospolot®) eingesetzt.

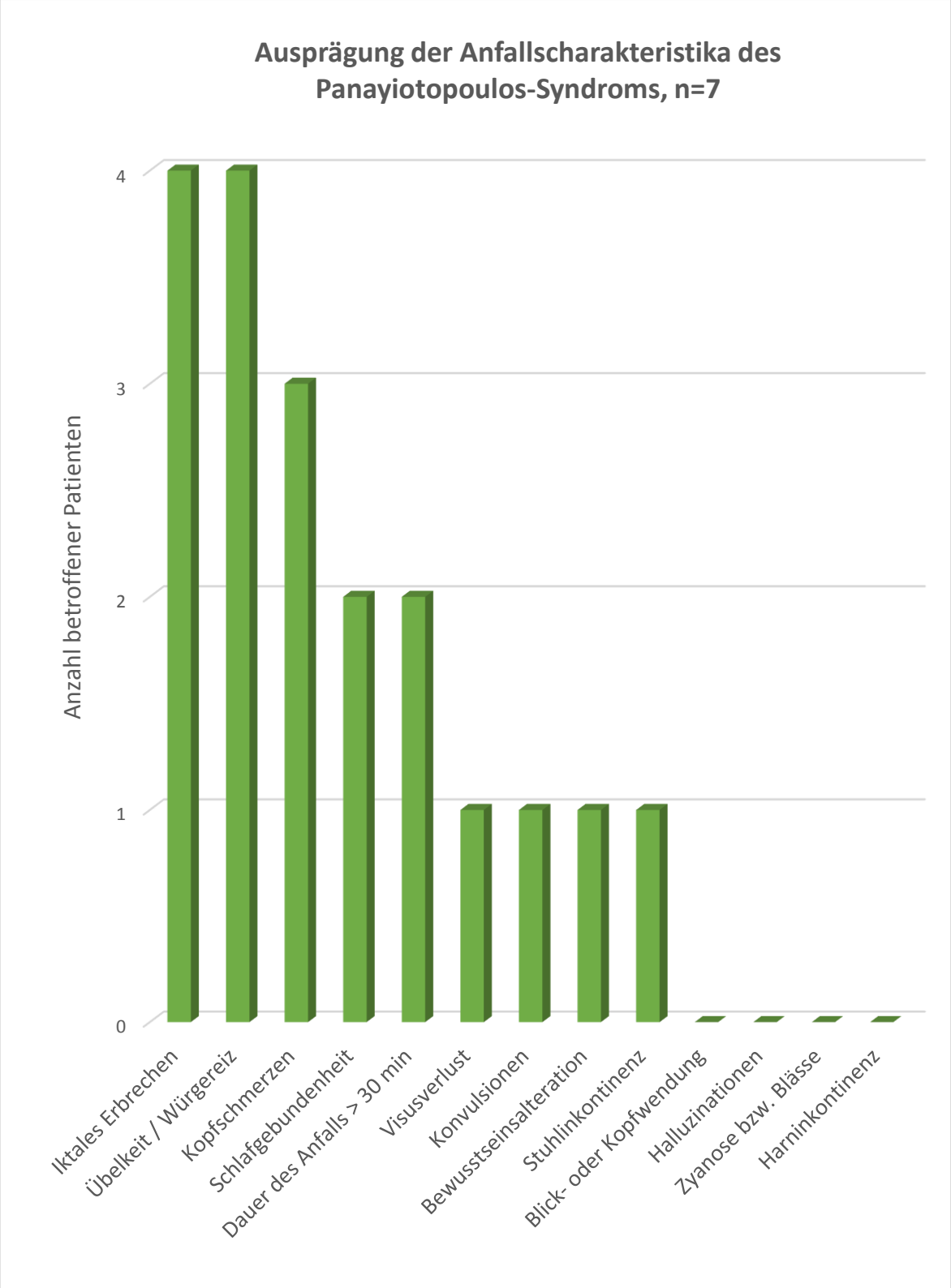

Abbildung 6: Ausprägung der Anfallscharakteristika des Panayiotopoulos-Syndroms, n=7

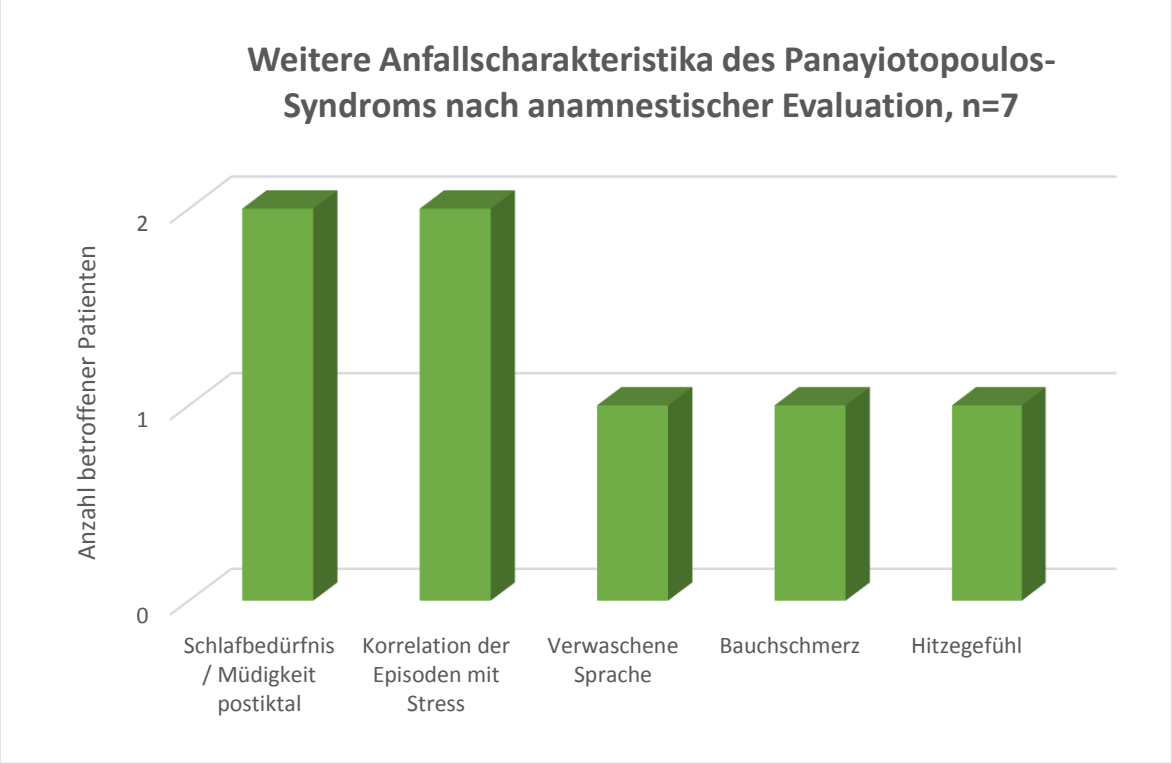

Abbildung 7: Weitere Anfallscharakteristika des Panayiotopoulos-Syndroms nach anamnestischer Evaluation, n=7

3.2.6 Unklassifizierbare Epilepsien

Bei 10 Patienten (10,9 % aller Epilepsien) lag eine unklassifizierbare Epilepsie vor. Hierunter fielen vor allem symptomatische Epilepsien, die sich im Rahmen von Syndromen manifestierten, sowie atypische Verlaufsformen ohne wegweisenden Befund im EEG.

Die im Folgenden unter **3.3** bis **3.14** dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtheit der 91 Patienten, die im Jahre 2014 wegen einer neu aufgetretenen Epilepsie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin untersucht und behandelt wurden. Der einzelne Patient mit einer neu aufgetretenen Epilepsie, der uns aus der Praxis eines niedergelassenen Neurologen anonymisiert gemeldet wurde, konnte mangels näherer Angaben nicht mit in diese Auswertungen aufgenommen werden.

3.3 Alter der Patienten bei Manifestation der Epilepsie

3.3.1 Altersverteilung der inzidenten Epilepsien insgesamt

Für die Gesamtheit der Patienten dieser Untersuchung betrug das durchschnittliche Alter bei Manifestation der Epilepsie 5,9 Jahre (5 Jahre und 10 Monate) mit einer Spanne von 2 Tagen bis 15,6 Jahren (15 Jahre 7 Monate).

Die Zahl der Neuerkrankungen an Epilepsien war jedoch in dieser Altersspanne nicht gleichmäßig verteilt, sondern wies einen deutlichen Altersgipfel im 1. Lebensjahr auf (Abb.8). In diesem Zeitraum manifestierte sich etwa ein Fünftel (18,7 %) aller Epilepsien, im Durchschnitt im Alter von 4,8 Lebensmonaten.

Mit zunehmendem Alter zeigte die Neuerkrankungsrate eine abnehmende Tendenz. Abgesehen vom ersten Lebensjahr waren hohe Manifestationsraten im dritten, fünften und zwölften Lebensjahr (jeweils 9,9 %) zu verzeichnen. Im fünfzehnten Lebensjahr sank die Neuerkrankungsrate auf 1,1 %.

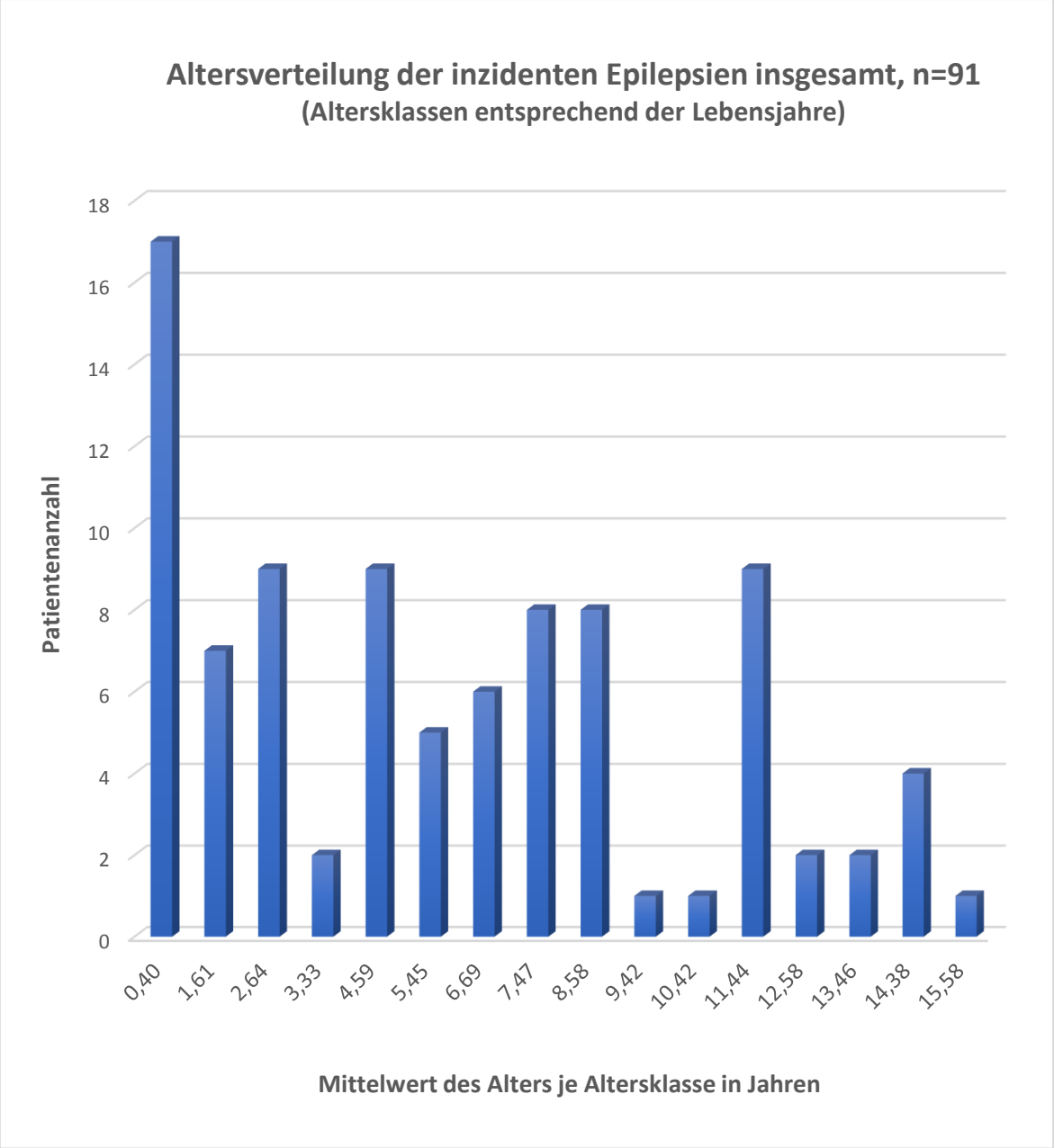

Abbildung 8: Altersverteilung der inzidenten Epilepsien insgesamt, n=91

3.3.2 Alter der Patienten bei Manifestation generalisierter versus fokaler Epilepsien

Es zeigten sich bezüglich des Durchschnittsalters bei Manifestation der fokalen und generalisierten Epilepsieformen deutliche Unterschiede (Abb.9). Kinder mit generalisierten Epilepsien waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel 8,8 Jahre alt, Kinder mit Epilepsien fokaler Genese hingegen mit 5,4 Jahren deutlich jünger.

Bei den unklassifizierbaren Epilepsien zeigte sich ein noch geringeres Durchschnittsalter von nur 3,5 Jahren.

Alle generalisierten Epilepsien des Patientenkollektivs waren als idiopathische Epilepsieformen zu klassifizieren. Unter den fokalen Epilepsien waren lediglich 41,9 % idiopathischer Genese. Vergleicht man das Manifestationsalter von generalisierten und fokalen Epilepsien idiopathischen Ursprungs, so zeigte sich, dass auch das durchschnittliche Manifestationsalter der idiopathischen fokalen Epilepsien mit 5,9 Jahren deutlich niedriger als das Manifestationsalter der idiopathischen generalisierten Epilepsieformen (8,8 Jahre) war.

Kinder mit idiopathischen Partialepilepsien waren mit 5,9 Jahren im Mittel zu Beginn ihrer Erkrankung geringfügig älter als Kinder, bei denen sich eine symptomatische oder kryptogene fokale Epilepsie manifestierte (mittleres Manifestationsalter: 5 Jahre).

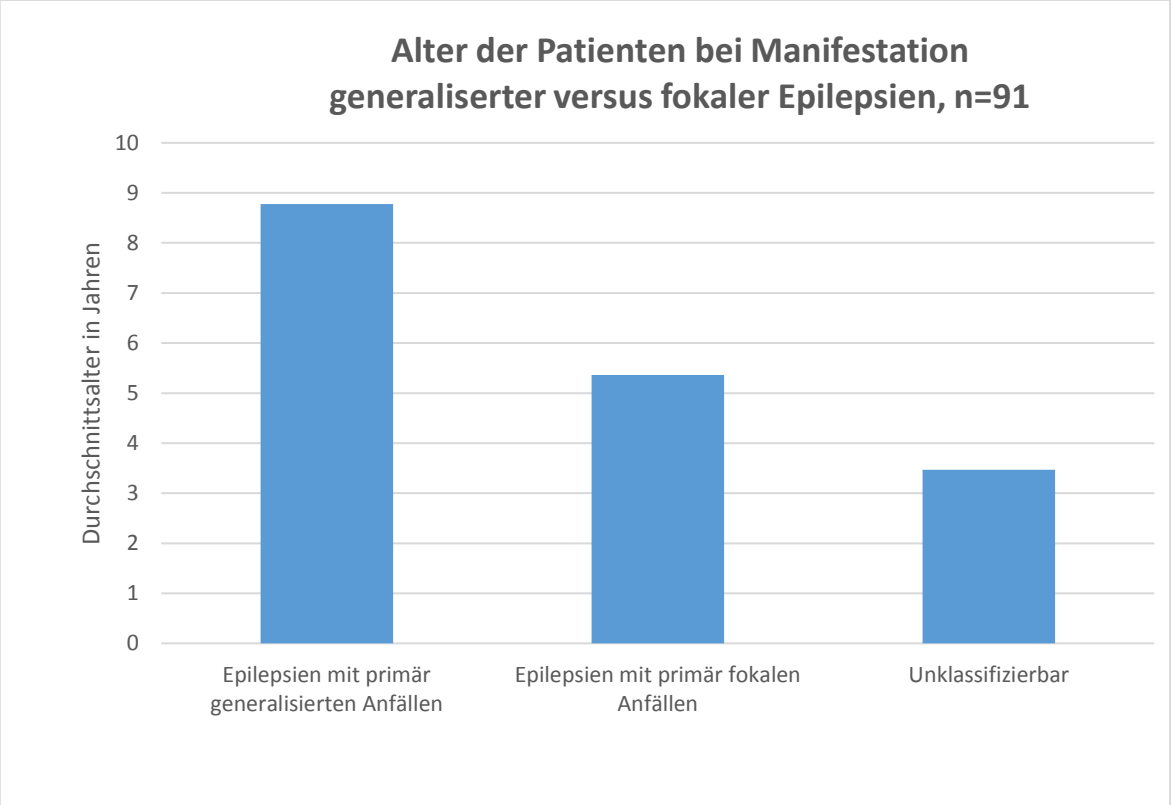

Abbildung 9: Alter der Patienten bei Manifestation generalisierter versus fokaler Epilepsien, n=91

3.3.3 Altersverteilung der Patienten bei Manifestation einzelner epileptischer Syndrome

Für jedes epileptische Syndrom wurde der Mittelwert des Erkrankungsalters sowie die Altersspanne bei Erstmanifestation ermittelt. Abbildung 10 zeigt einen Überblick über diese Altersverteilung.

Bei der idiopathischen benignen Partialepilepsie des Säuglingsalters (Watanabe-Syndrom) lag das durchschnittliche Manifestationsalter mit 6,8 Monaten innerhalb des ersten Lebensjahres. Auch das West-Syndrom (BNS-Epilepsie) manifestiert sich im ersten Lebensjahr, bei unserem einzigen Patienten mit dieser Diagnose im Alter von 9 Monaten.

Im Kleinkindalter beginnen die atypische benigne Partialepilepsie, bei dem einzigen Patienten mit Pseudo-Lennox-Syndrom in dieser Studie mit 2 Jahren und 7 Monaten und die frühkindliche Absence-Epilepsie, bei den hier erfassten 2 Fällen mit durchschnittlich 2 Jahren 11 Monaten.

Die relativ häufige Rolando-Epilepsie manifestierte sich bei den in dieser Untersuchung erfassten 12 Patienten im Durchschnitt mit 6,8 Jahren (6 Jahre 9 Monate), mit einer Spanne von 4,3 bis 10,4 Jahren.

Für das Panayiotopoulos-Syndrom (EBOSS) mit 7 erfassten Patienten lag das durchschnittliche Manifestationsalter bei 7,3 Jahren mit einer Spanne von 2,8 bis 12,3 Jahren.

Ein höheres Manifestationsalter zeigte erwartungsgemäß die juvenile Absence-Epilepsie mit im Durchschnitt 12,3 Jahren sowie die Aufwach-Grand-mal-Epilepsie, die sich mit 14,5 Jahren innerhalb der frühen Jugend manifestierte.

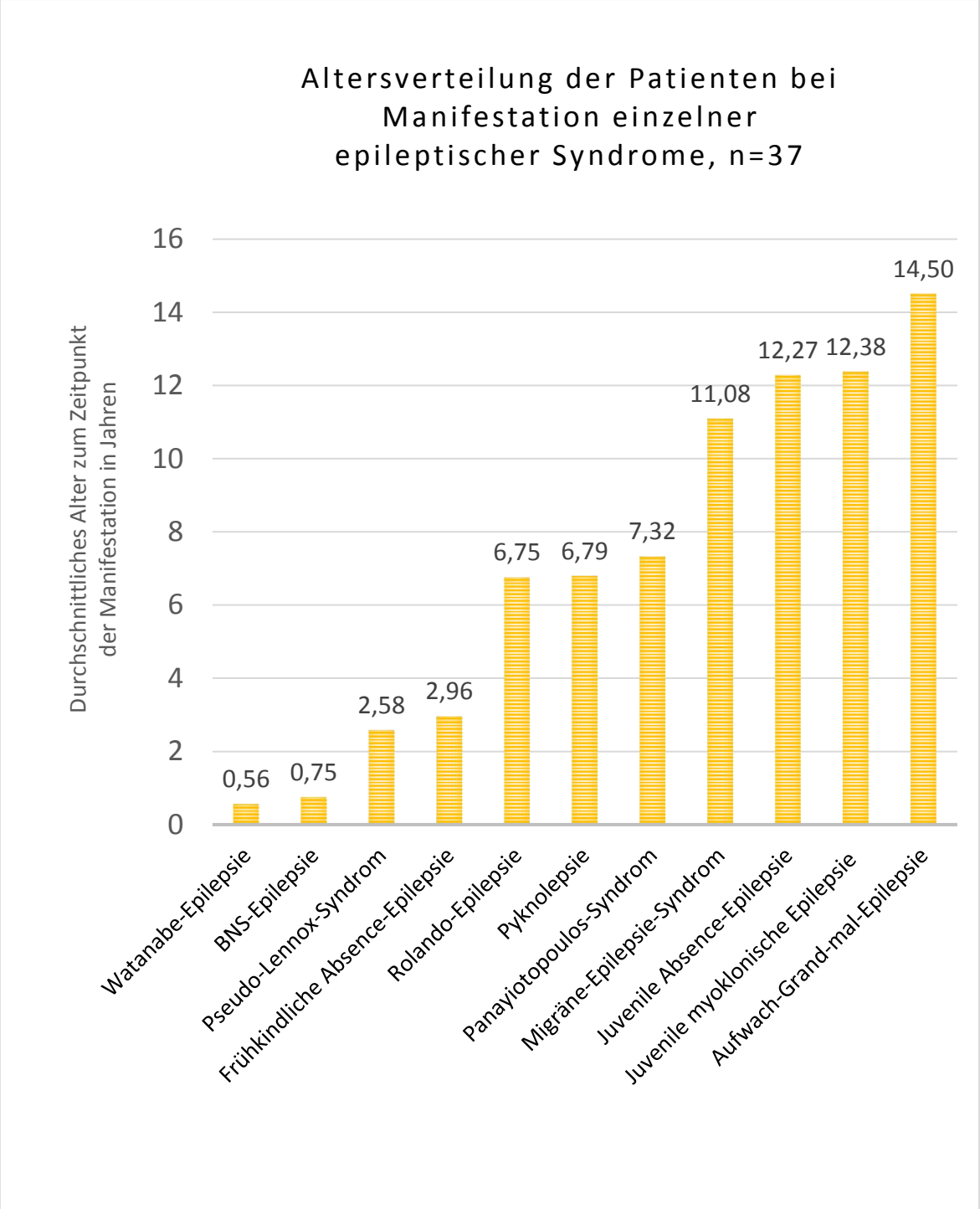

Abbildung 10: Altersverteilung der Patienten bei Manifestation einzelner epileptischer Syndrome, n=37

3.4 Geschlechterverteilung

Von den 91 Patienten waren 45 männlichen und 46 weiblichen Geschlechts, die Geschlechterverteilung war somit ausgeglichen (Abb.11).

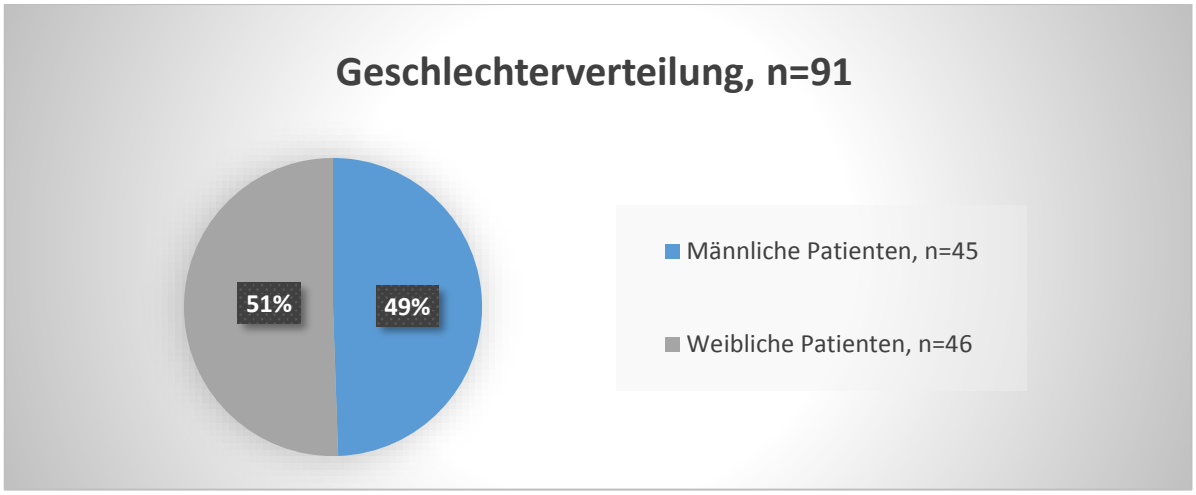

Abbildung 11: Geschlechterverteilung, n=91

3.5 Fieberkrämpfe in der Vorgeschichte und Familie

Bei 4 Patienten (4,4 %), bei denen eine Epilepsie im Jahr 2014 in der Kinderklinik Göttingen diagnostiziert wurde, waren Fieberkrämpfe in der Vorgeschichte zu erfragen (Abb.12). Eine positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe unter Verwandten ersten oder zweiten Grades bestand nur bei einem Patienten.

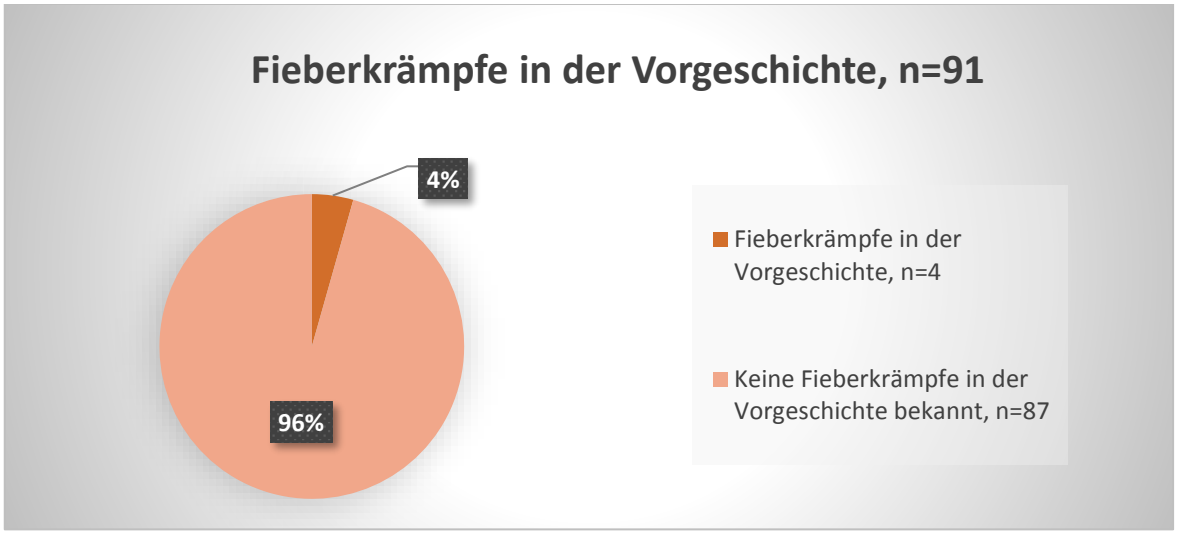

Abbildung 12: Fieberkrämpfe in der Vorgeschichte, n=91

3.6 Epilepsien in der Familie

Epilepsien unter Verwandten ersten oder zweiten Grades zeigten sich bei immerhin 12 Patienten (13,2 %) mit erstdiagnostizierter Epilepsie (Abb.13), somit deutlich häufiger als Fieberkrämpfe in der Familie.

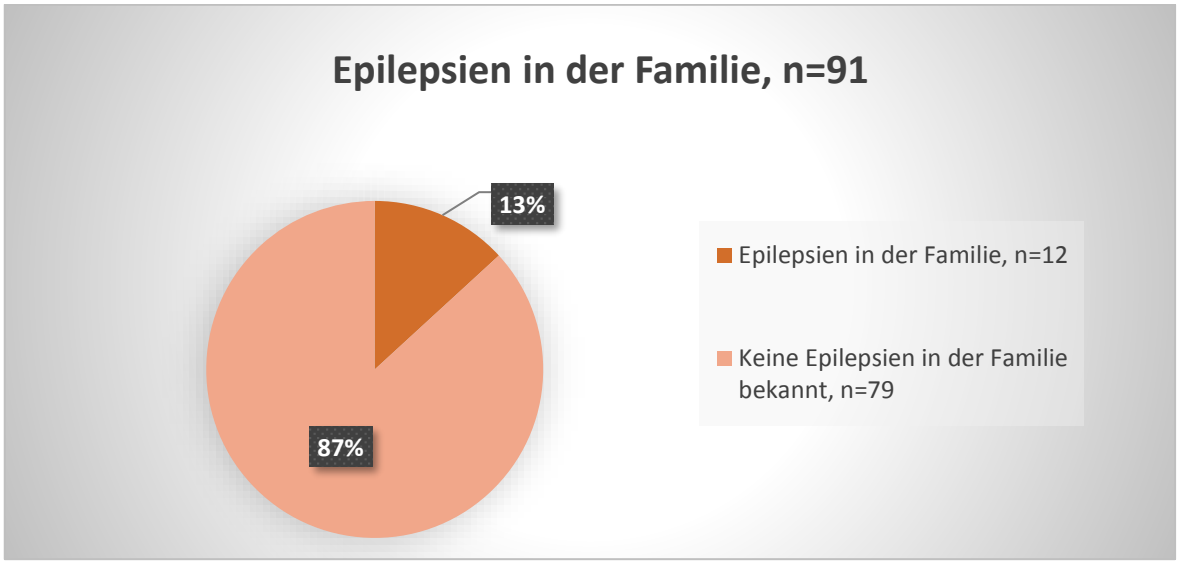

Abbildung 13: Epilepsien in der Familie, n=91

3.7 Art der Zuweisung der Patienten

Die meisten Patienten (81,3 %) wurden von niedergelassenen Ärzten in die Poliklinik der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin überwiesen oder stationär eingewiesen. Bei wenigen Patienten (n=8; 8,8 %) wurde die Epilepsie im Rahmen einer Verlaufskontrolle diagnostiziert. Bei einem Kind trat die Epilepsie kurz nach Geburt während eines stationären Aufenthalts in der UMG auf. Bei einem geringen Anteil der Patienten (n=8; 8,8 %) war die Art der Zuweisung anhand der Krankenakte nicht im Detail zu klären.

Für 74 Patienten war der Krankenakte zu entnehmen, welcher Arzt das Kind an die Kinderklinik überwiesen (bzw. eingewiesen) hatte (Abb.14). Der größte Anteil (47,3 %) dieser Kinder wurde von einem niedergelassenen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin überwiesen. Die zweithäufigste Art der Zuweisung (21,6 %) erfolgte als Notfall über den Notarzt. Etwa ein Sechstel (14,9 %) der Patienten wurde aus einem anderen Krankenhaus in die Kinderklinik der UMG verlegt bzw. in die Poli-

klinik überwiesen. Acht Patienten (10,8 %) wurden vom Facharzt für Allgemeinmedizin überwiesen. Ein geringer Prozentsatz der Kinder wurde direkt von den Eltern als Notfall in die Poliklinik gebracht (4,1 %) und nur ein Patient (1,4 %) wurde von einem Facharzt für Neurologie überwiesen.

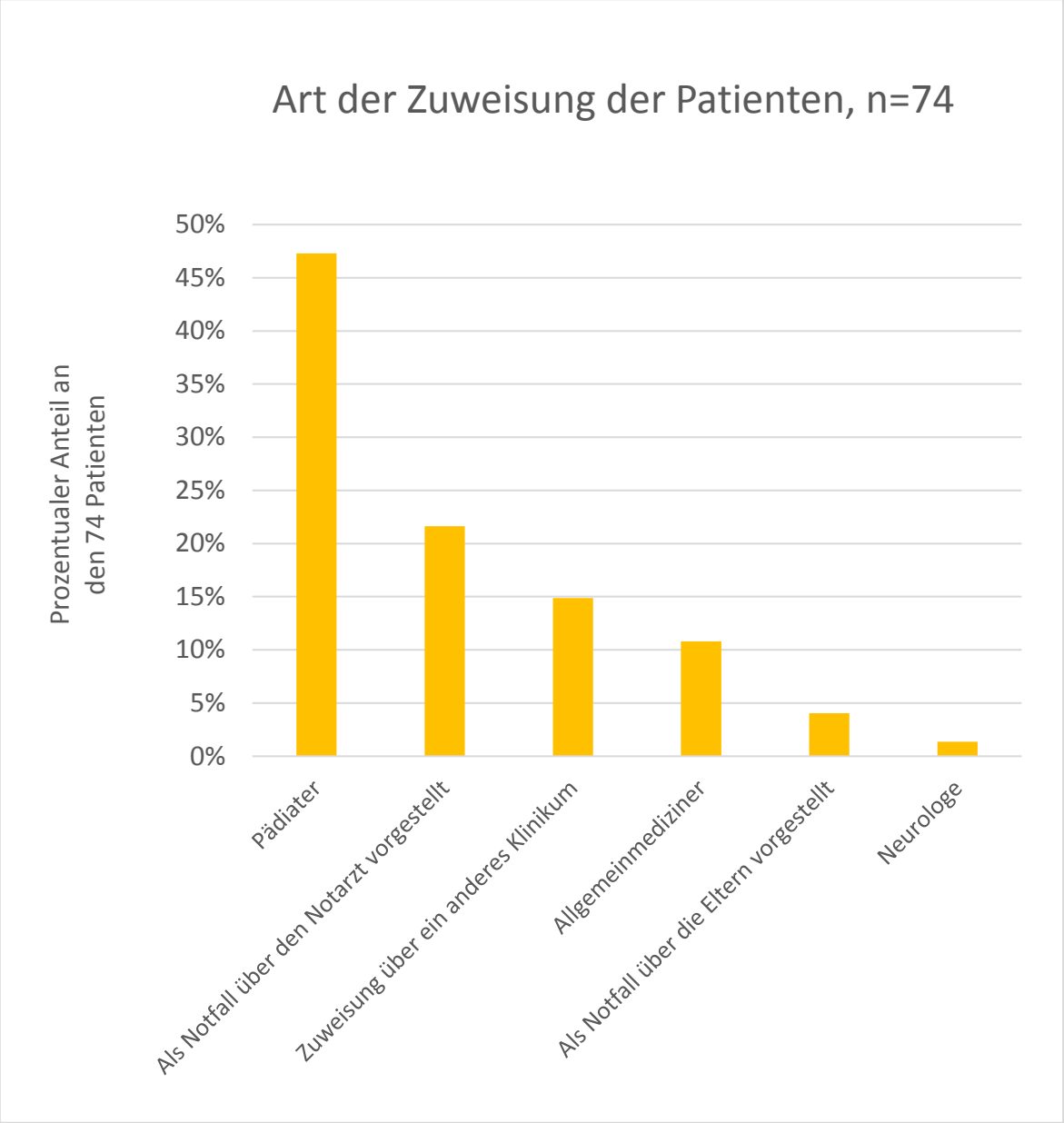

Abbildung 14: Art der Zuweisung der Patienten, n=74

3.8 Zeitdauer vom ersten zerebralen Anfall bis zur Erstvorstellung

Soweit dies den Krankenakten zu entnehmen war, erfolgte bei etwa einem Drittel (26 Patienten; 28,6 %) aller Kinder mit erstem zerebralen Anfall, bei denen im Jahr 2014 die Diagnose einer Epilepsie gestellt wurde, die Erstvorstellung in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der UMG wegen eines zerebralen Anfalles am selben Tag (Abb.15). Der größte Anteil dieser Kinder (84,6 %) gelangte auf schnellstem Wege, das heißt als Notfall über den Notarzt bzw. per Rettungswagen oder schnellstmöglich durch Elterntransport ins Universitätsklinikum. Dies betraf vor allem Patienten mit primär oder sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, während bei Patienten mit Absencen oder einfach-fokalen Anfällen die Latenz von erstem Anfall zur Erstvorstellung in der Klinik deutlich länger war.

Insgesamt stellten sich 81,3 % der neu diagnostizierten Epilepsie-Patienten mit einem Zeitabstand von maximal 10 Monaten nach dem ersten zerebralen Anfall zur Diagnostik in der Kinderklinik Göttingen vor. Ein längerer Zeitraum von 10 bis zu 16 Monaten zwischen dem ersten zerebralen Anfall und der Erstvorstellung wurden von weiteren 8,8 % der Patienten angegeben. In einigen Ausnahmefällen (n=4, 4,4 %) berichteten die Eltern beziehungsweise Kinder von zerebralen Anfällen, die 3 bis 4,5 Jahre zurücklagen und zu diesem Zeitpunkt aufgrund ihres einmaligen Auftretens nicht als Epilepsie klassifiziert wurden oder bei denen das Ereignis zunächst nicht als epileptischer Anfall erkannt worden war.

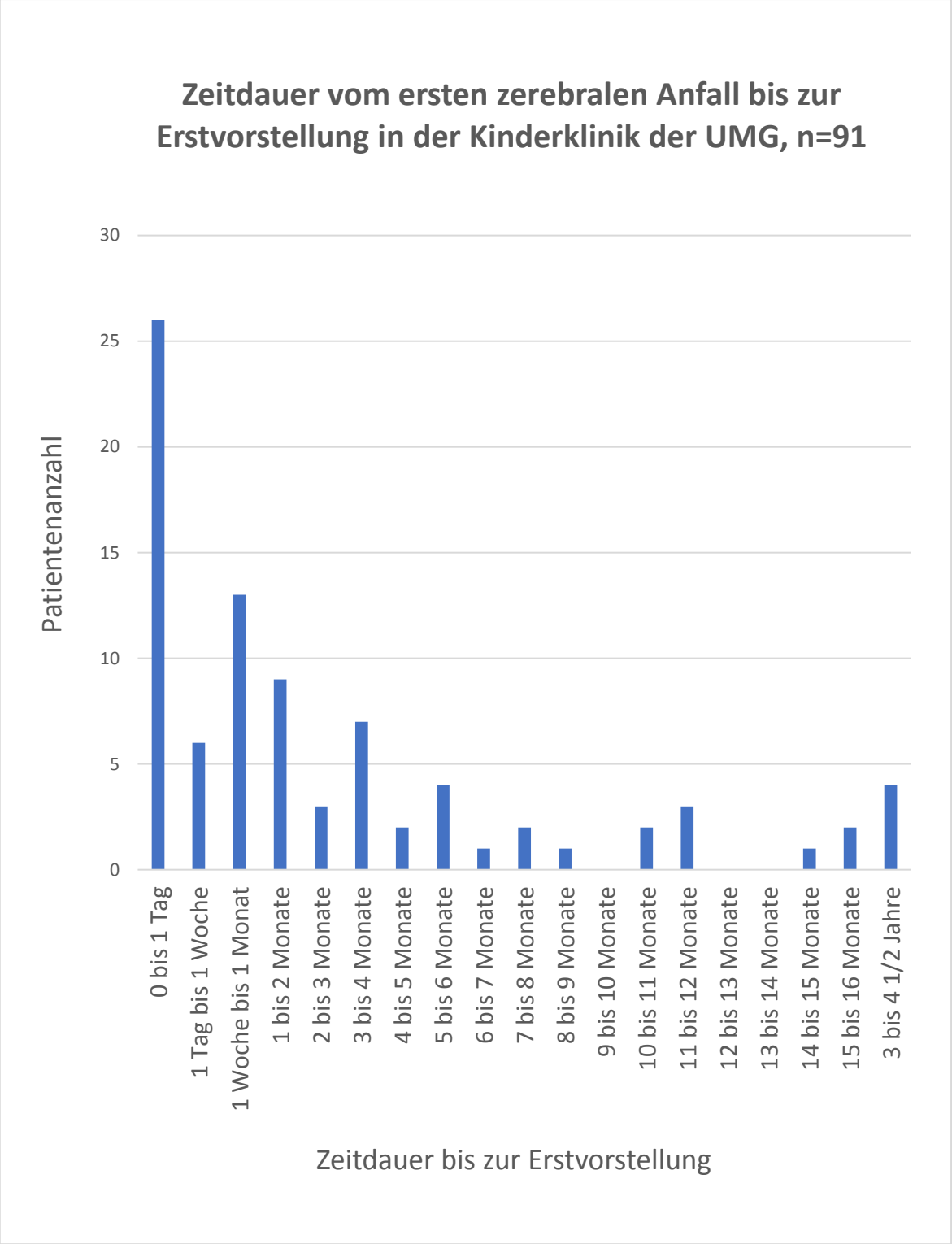

Abbildung 15: Zeitdauer vom ersten zerebralen Anfall bis zur Erstvorstellung, n=91

3.9 Anzahl zerebraler Anfälle bis zur Diagnose einer Epilepsie

Die weit überwiegende Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen dieser Studie hatte bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Epilepsie mindestens zwei zerebrale Anfälle erlitten (83,5 %). Bei circa einem Fünftel der Patienten (16,5 %) konnte die Diagnose einer Epilepsie entsprechend den neuesten Richtlinien der ILAE (Fisher et al. 2014) bereits nach dem ersten zerebralen Anfall gestellt werden (Abb.16).

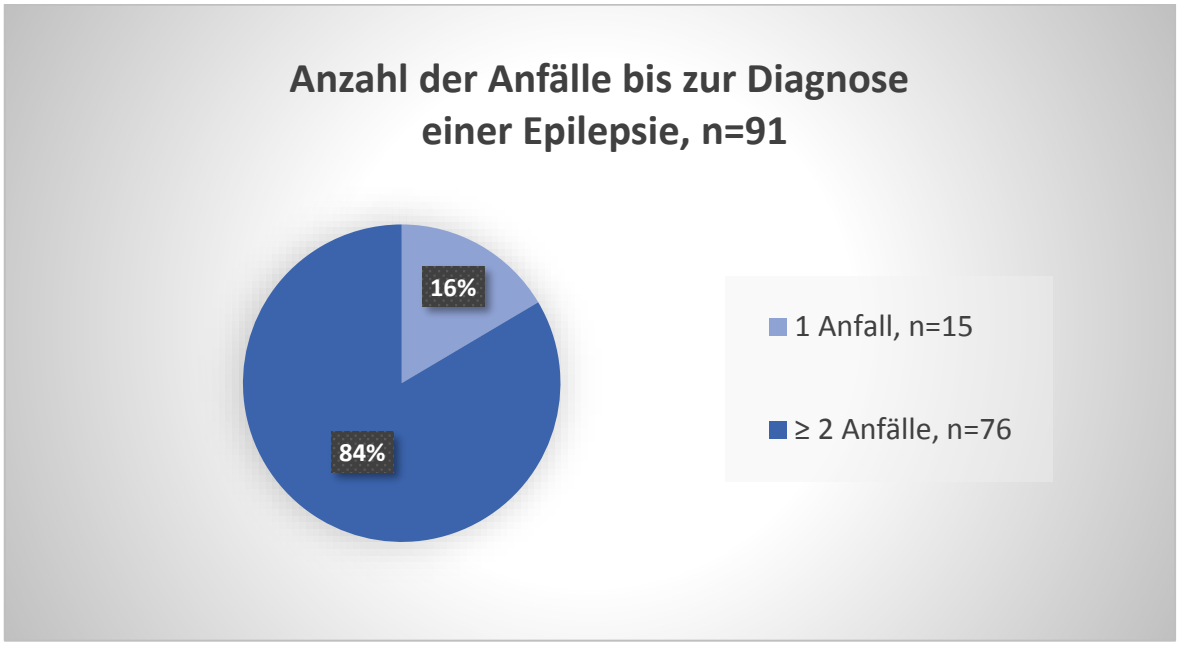

Abbildung 16: Anzahl der Anfälle bis zur Diagnose einer Epilepsie, n=91

3.10 Klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund sowie Entwicklungsverzögerungen und -störungen

Bei der klinisch-neurologischen Erstuntersuchung wies etwa ein Drittel (28,6 %) der Patienten einen pathologischen Befund im Sinne eines neurologischen Herdbefundes auf, während die Mehrzahl (71,4 %) der Kinder und Jugendlichen einen unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefund zeigte (Abb.17).

Eine kognitive Entwicklungsverzögerung (Lernbehinderung oder Intelligenzminderung) wiesen 16,5 % der Kinder mit erstdiagnostizierter Epilepsie auf (Abb.18), 17,6 % zeigten eine motorische Entwicklungsverzögerung bzw. -störung (Abb.19) und in 11% war sowohl die kognitive als auch die motorische Entwicklung auffällig.

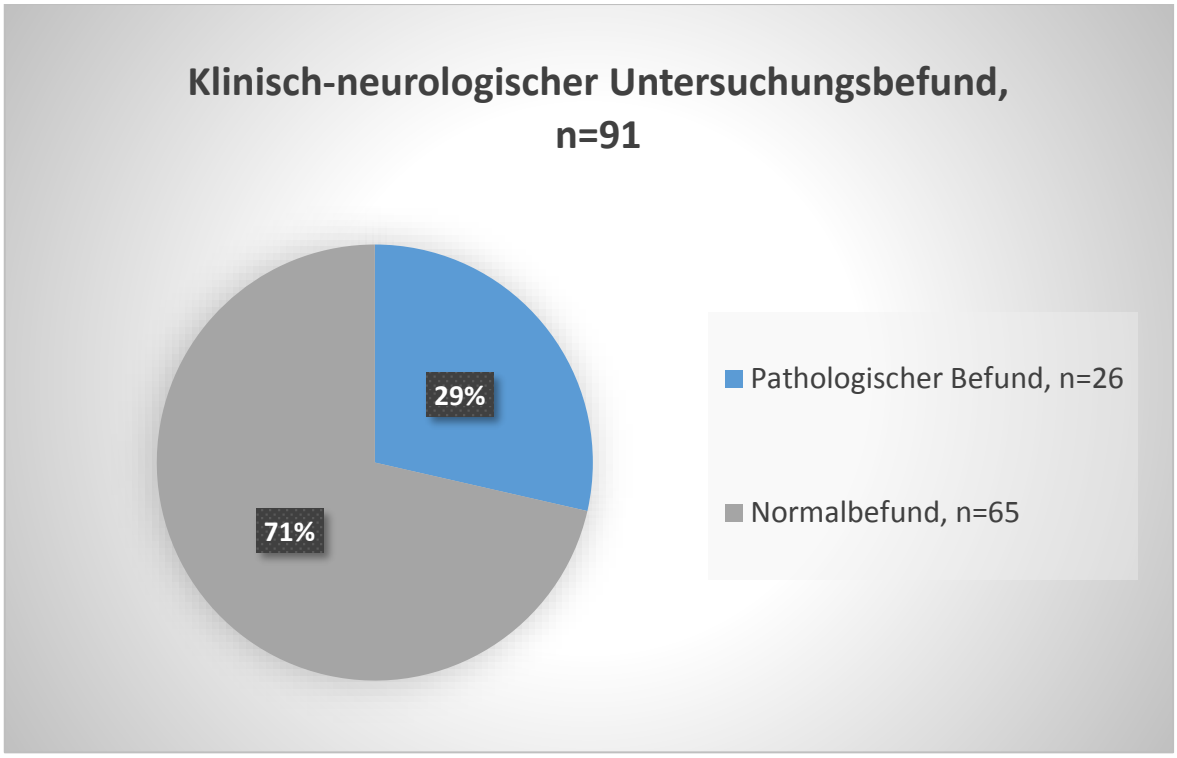

Abbildung 17: Klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund, n=91

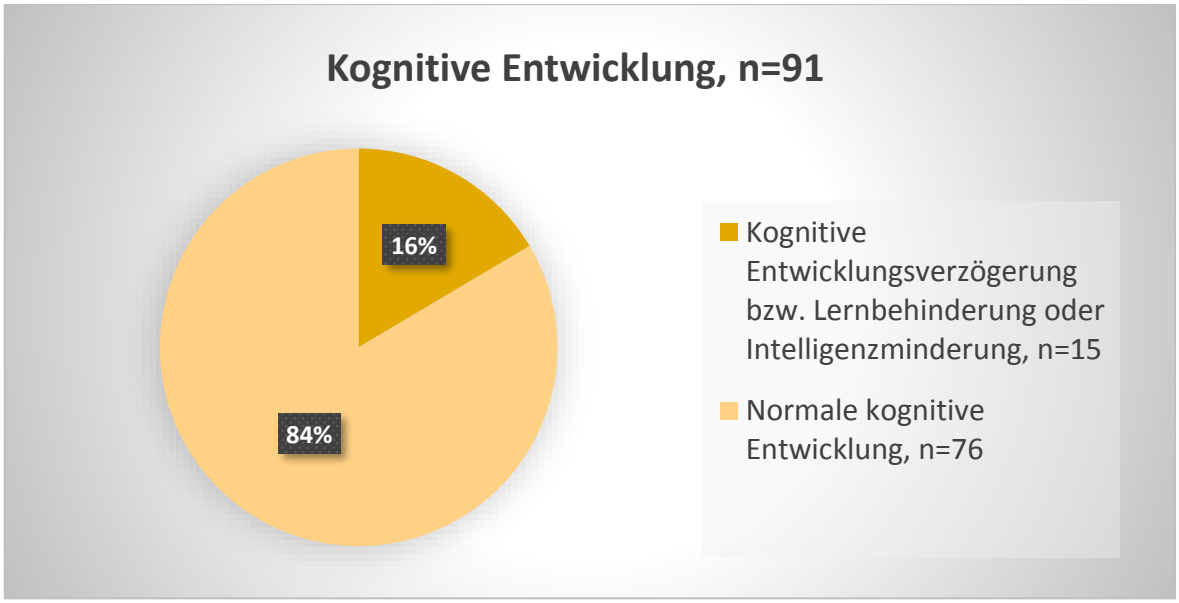

Abbildung 18: Kognitive Entwicklung, n=91

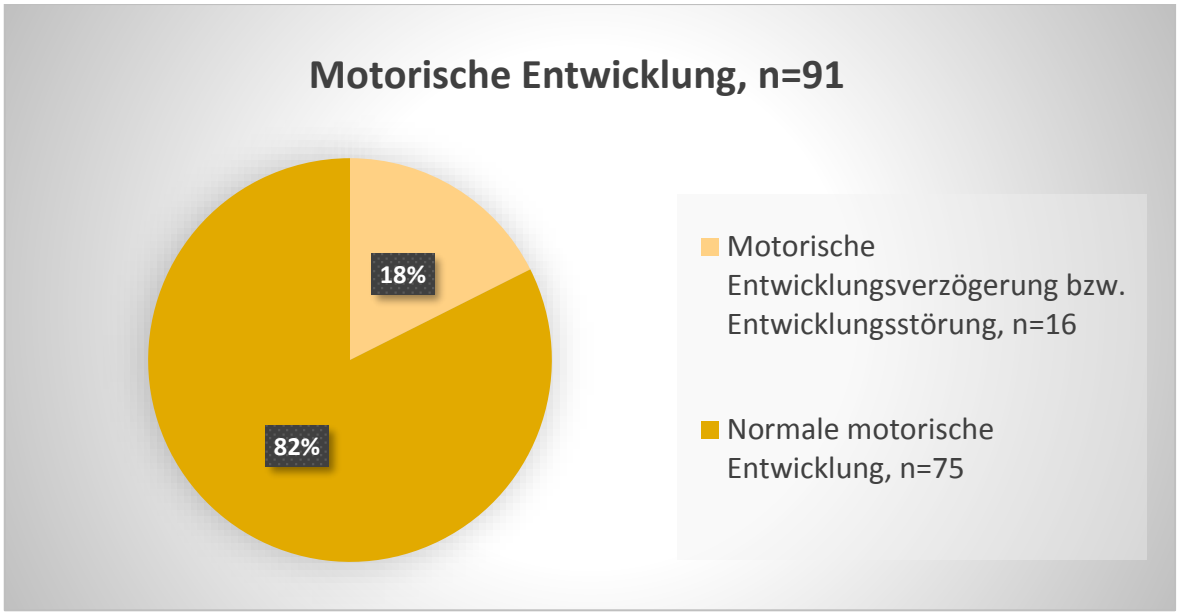

Abbildung 19: Motorische Entwicklung, n=91

3.11 EEG-Befund im Rahmen der Erstdiagnostik

Das EEG, welches im Rahmen der Erstdiagnostik abgeleitet wurde, zeigte bei den meisten Patienten (84,6 %) eine erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft. Zusätzlich waren bei 8 Kindern (8,8 %) eine Allgemeinveränderung und bei 3 Patienten (3,3 %) ein Verlangsamungsherd nachweisbar (Abb.20). Bei 14 Patienten (15,4 %) war das EEG normal.

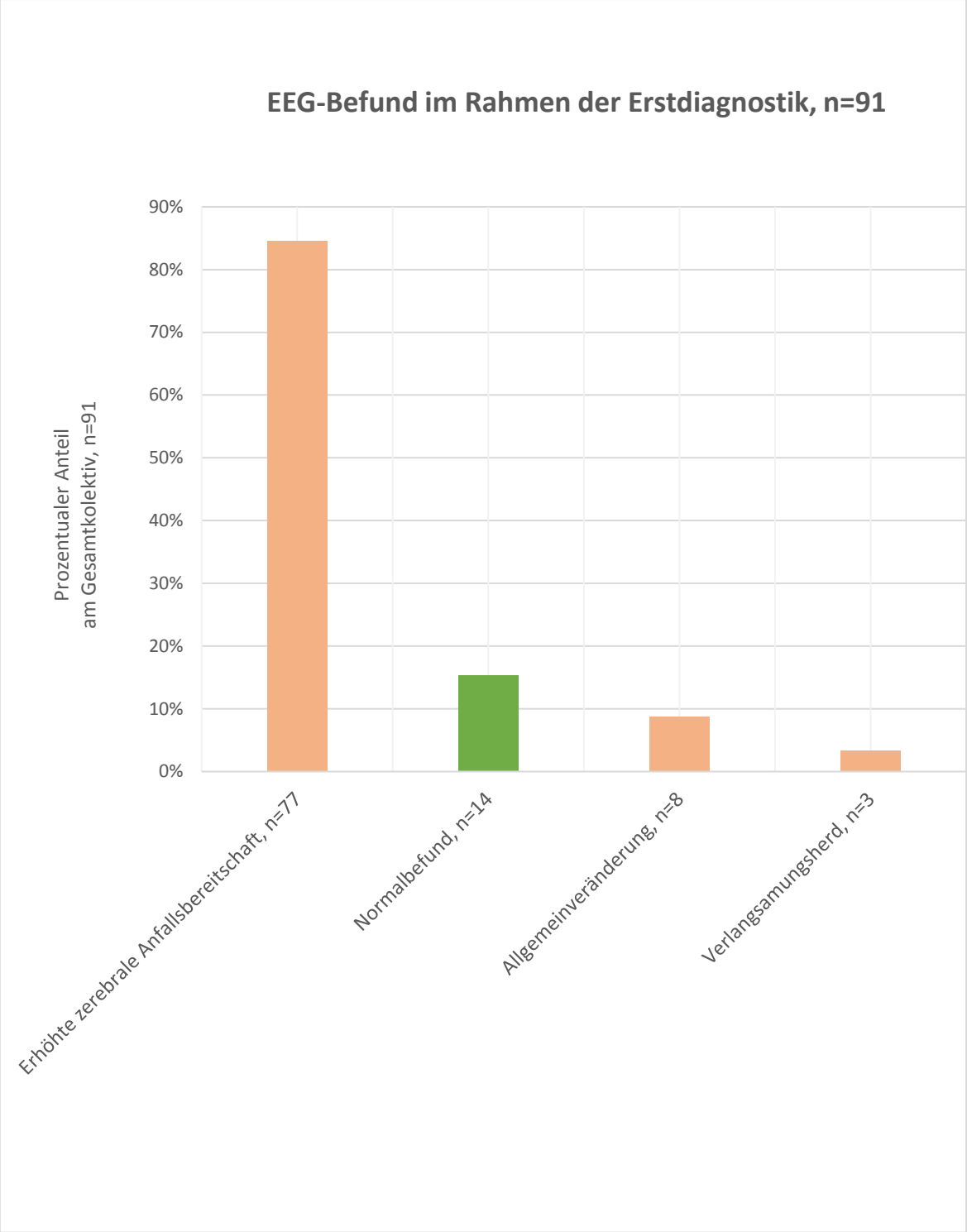

Abbildung 20: EEG-Befund im Rahmen der Erstdiagnostik, n=91

3.12 Bildgebende Diagnostik

Eine zerebrale Bildgebung erfolgte bei etwa der Hälfte aller Kinder und Jugendlichen (46,2 %), bei denen im Jahr 2014 eine Epilepsie erstdiagnostiziert

wurde (Abb.21). Bei 38 der 91 Kinder (41,8 %) wurde eine kraniale Magnetresonanztomografie durchgeführt, die aufgrund der guten Weichteilgewebedarstellung und der fehlenden Strahlenbelastung die bevorzugte kraniale Bildgebung darstellt. Bei diesen 38 MRT-Untersuchungen zeigte sich in 44,7 % ein pathologischer Befund. Nur bei einem Teil dieser pathologischen Auffälligkeiten im MRT war ein ursächlicher Zusammenhang mit der inzidenten Epilepsie wahrscheinlich. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die fokalen symptomatischen Epilepsien und die jeweils in der cMRT nachgewiesenen pathologischen Befunde.

Zur postoperativen Verlaufskontrolle oder wenn eine MRT-Untersuchung beispielsweise aufgrund eines extrakorporalen Unterstützungs-Systems nicht möglich war, erfolgte in diesen seltenen Fällen eine kraniale Computertomografie. Insgesamt erhielten lediglich 5 Patienten (5,5 %) ein cCT, welches bei 3 Kindern einen regelrechten postoperativen Befund im Rahmen einer Verlaufskontrolle ergab, bei einem Patienten einen pathologischen Befund (globale Hirnvolumenminderung) zeigte und bei einem Patienten unauffällig war.

Bei 7 Patienten (7,7 %) erfolgte eine Sonografie des Kopfes durch die noch offene Fontanelle. Sie stellt eine besonders schonende Methode der zerebralen Bildgebung bei Neugeborenen und Säuglingen dar, da sie ohne Strahlenbelastung auskommt und die Durchführung im Gegensatz zur MRT-Untersuchung in diesem Alter ohne Sedierung möglich ist. Die Ultraschalluntersuchung des Kopfes zeigte bei 4 Kindern (57,1 %) einen pathologischen Befund, der bei 2 Patienten dann durch eine cMRT weiter abgeklärt werden konnte.

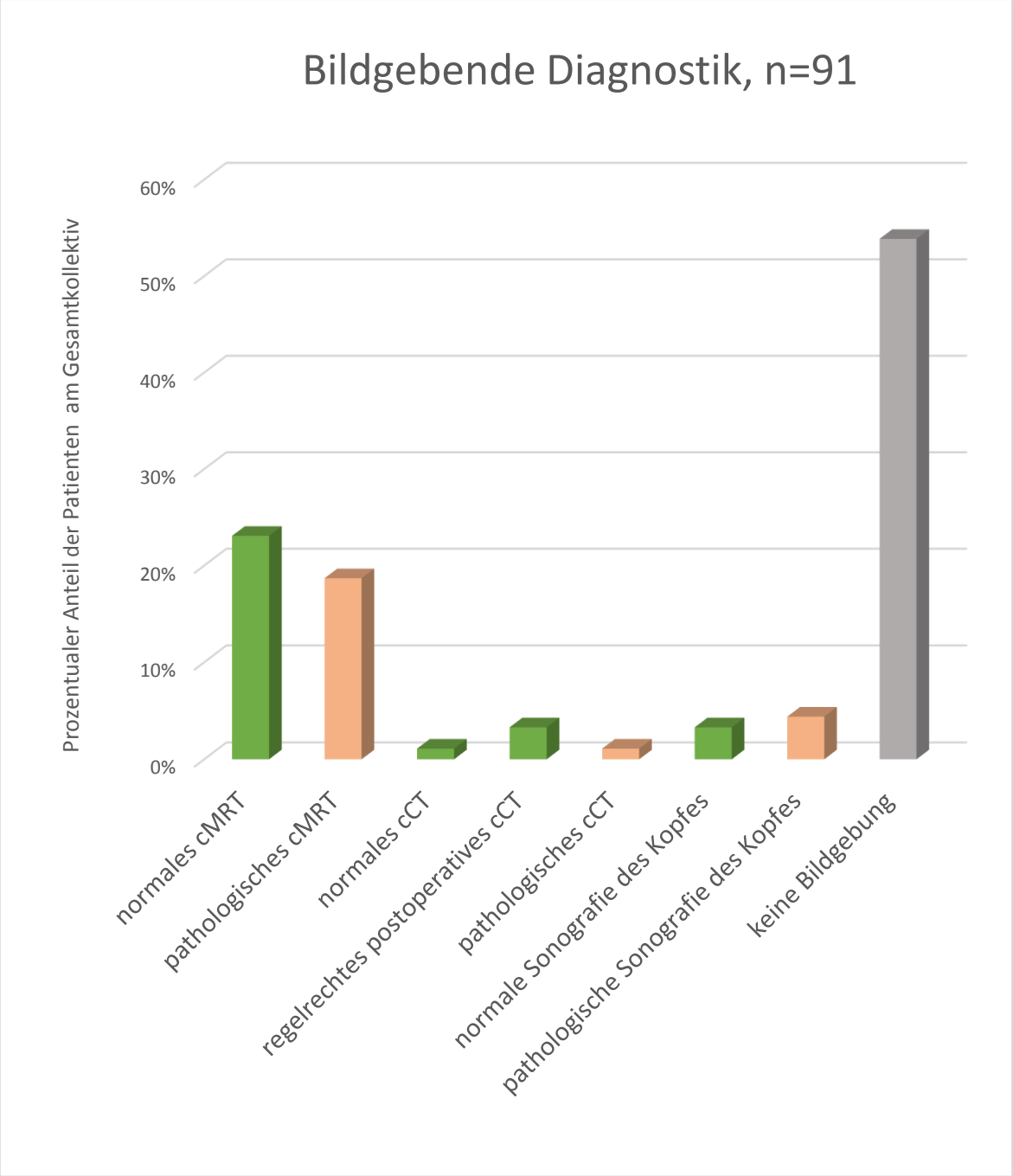

Abbildung 21: Bildgebende Diagnostik, n=91

3.13 Epilepsie als Teil einer komplexen neurologischen Erkrankung

Bei einem Drittel (33 %) der neuerkrankten Kinder war die Epilepsie in ein komplexes neurologisches Krankheitsbild eingebettet (Abb.22). Zu diesen Krankheitsbildern zählten Dysmorphie-Retardierungssyndrome, Hirnfehlbildungen,

andere genetische Erkrankungen (chromosomale Mikroaberrationssyndrome, genetisch verursachte Hypomyelinisierung), zerebrale Insulte oder Enzephalitiden.

Einen Überblick über spezielle genetische Krankheitsbilder in dieser Gruppe gibt Tabelle 2. Der Altersdurchschnitt der Kinder (n=7), bei denen sich die Epilepsie im Rahmen eines im Labor (molekulargenetisch oder zytogenetisch) gesicherten genetischen Krankheitsbildes manifestierte, lag bei 3,04 Jahren. Innerhalb des ersten Lebensjahres manifestierten sich 42,9 % dieser Epilepsien. Der Anteil männlicher Patienten war mit 57,1 % etwas höher als der Anteil weiblicher Patienten.

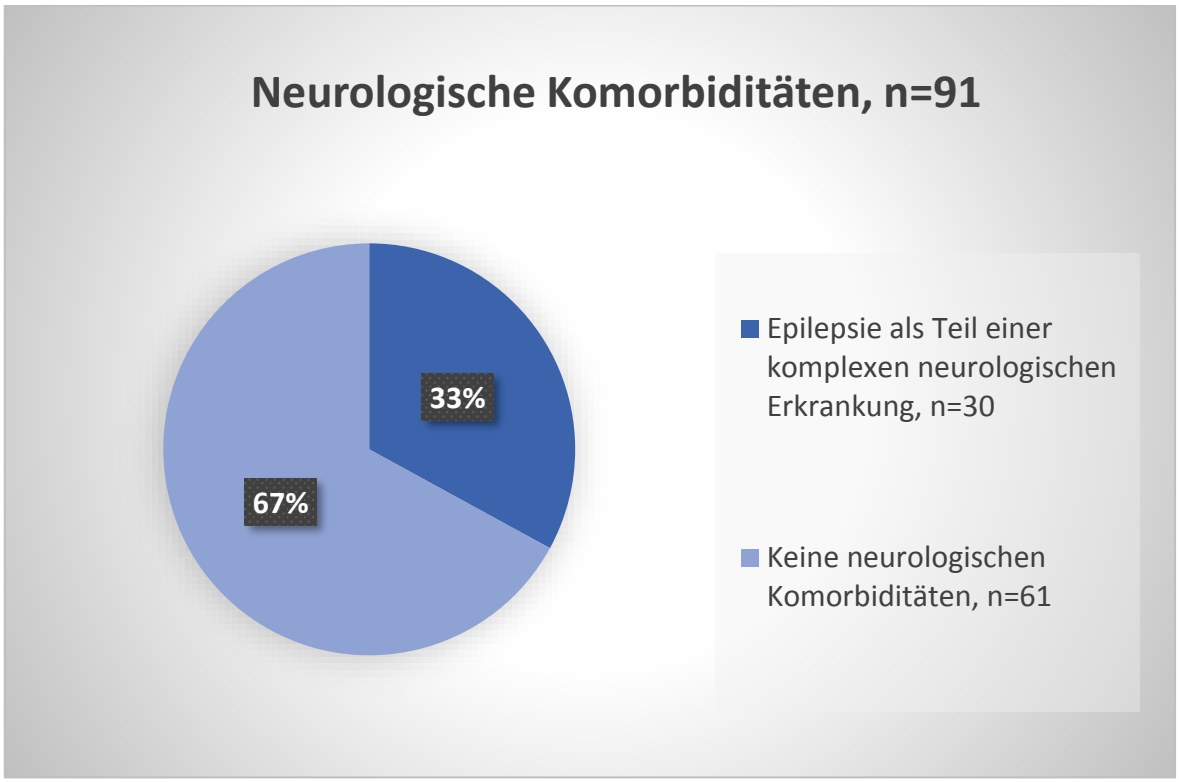

Abbildung 22: Epilepsie als Teil einer komplexen neurologischen Erkrankung, n=91

3.14 Geografische Verteilung

Die Mehrzahl (n=63, 69,2 %) der Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien (n=91) hatte ihren Wohnsitz in Niedersachsen (Abb.23). Von den Kindern und Jugendlichen aus anderen Regionen stammte der größte Anteil aus den an den Landkreis Göttingen angrenzenden Bundesländern Thüringen (15,4 %) und Hessen (7,7 %). Ein geringerer Prozentsatz der Patienten kam aus Nordrhein-Westfalen (4,4 %) und Sachsen-Anhalt (3,3 %).

Von den niedersächsischen Patienten kam etwa die Hälfte (n=32, 50,8 %; 35,2 % aller 91 Patienten) aus Stadt und Landkreis Göttingen, davon 43,8 % (n=14) aus der Stadt Göttingen.

Der zweitgrößte Anteil der niedersächsischen Patienten (n=18; 28,6 %) kam aus dem Landkreis Northeim (Abb.24). Danach folgten die Landkreise Holzminden und Hildesheim mit jeweils 3 Patienten (4,8 % des niedersächsischen Patienten-kollektivs).

Patienten aus den niedersächsischen Landkreisen Osterode am Harz (n=2), Goslar (n=1), Verden (n=1), Friesland (n=1) und Cloppenburg (n=1) sowie aus der Stadt Braunschweig (n=1) bildeten insgesamt einen Anteil von 11,1 % an der Gesamt-anzahl der niedersächsischen Patienten.

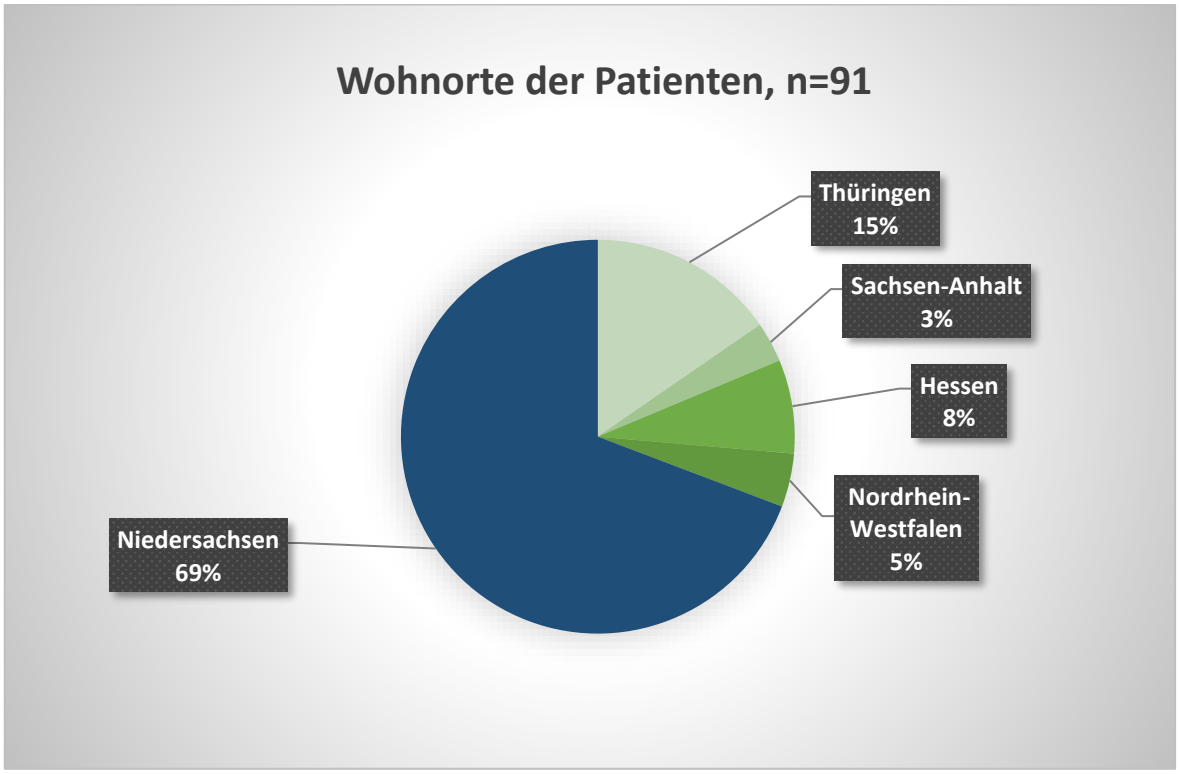

Abbildung 23: Wohnorte der Patienten, n=91

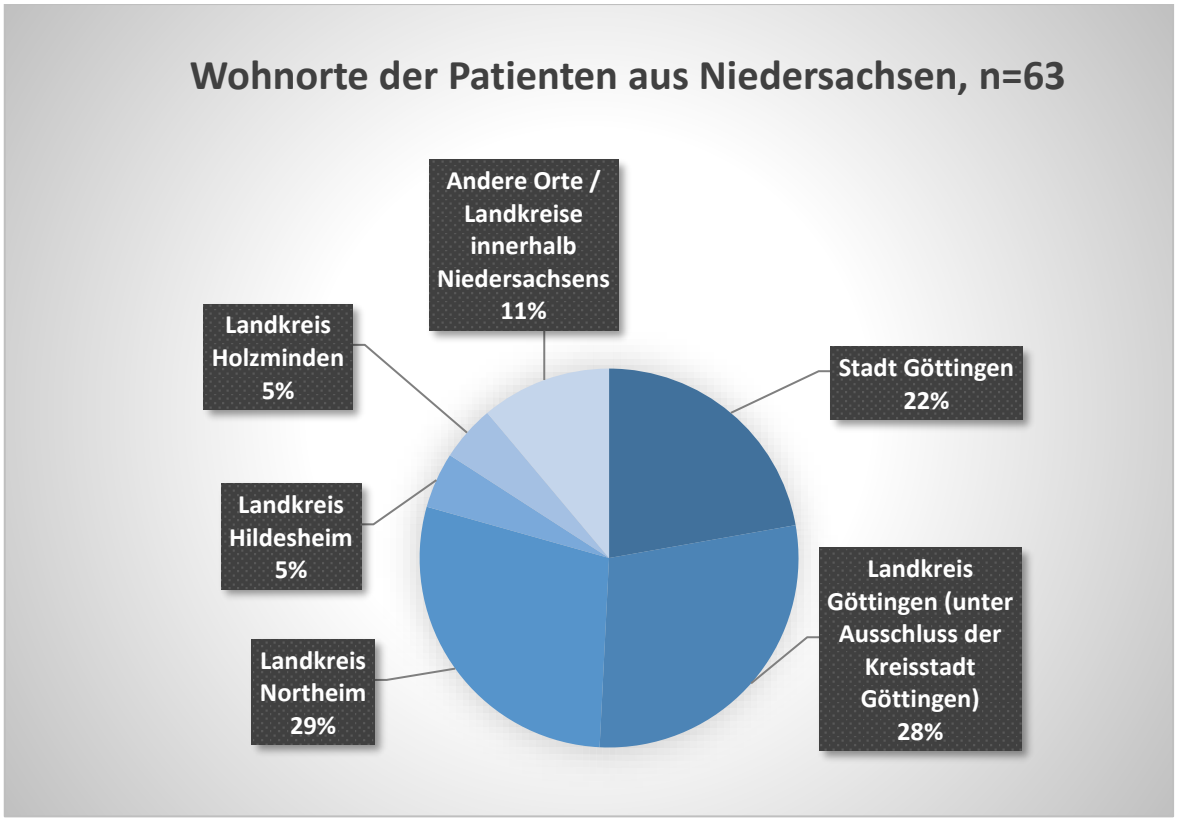

Abbildung 24: Wohnorte der Patienten aus Niedersachsen, n=63

3.15 Inzidenz von Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen

Aus den im Abschnitt „Methodik“ genannten Gründen wurde die Berechnung der Inzidenzen neu diagnostizierter Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen im Jahre 2014 auf den unmittelbaren Einzugsbereich der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der UMG, also auf Stadt und Landkreis Göttingen sowie den Landkreis Northeim, begrenzt.

Von den jeweiligen Kommunalverwaltungen wurden uns folgende Einwohnerzahlen für Kinder und Jugendliche bis zum 16. Geburtstag genannt:

- 15.451 in der Stadt Göttingen
- 18.604 im Landkreis Göttingen (ohne Stadt)
- 17.052 im Landkreis Northeim.

Somit waren im Jahr 2014 insgesamt 51.107 Kinder und Jugendliche als Einwohner der oben genannten Region gemeldet.

In dieser Studie wurden 50 Patienten aus dieser Region mit einer im Jahr 2014 neu diagnostizierten Epilepsie erfasst.

Somit ergibt sich eine Inzidenz für Epilepsien unter den Kindern und Jugendlichen, die das 16. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, aus Stadt und Landkreis Göttingen sowie Landkreis Northeim von **97,8 pro 100.000** Einwohner (im Alter vom 1. bis zum 16. Lebensjahr), näherungsweise also von 1:1000.

4 Diskussion

„Definitions have consequences." (Fisher et al. 2014, S. 479)

In der hier vorliegenden Untersuchung zeigt sich eine Inzidenz von **97,8 / 100.000** für Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen bis zum 16. Geburtstag im Jahr 2014 für den Raum Göttingen und Umgebung. Die in der Vergangenheit in Deutschland zu dieser Frage durchgeführten Untersuchungen zeigen etwas geringere Inzidenzen von 52,1 / 100.000 (Doerfer und Wässer 1987) bzw. 60 / 100.000 (Freitag et al. 2001) und 72,4 / 100.000 (Doose und Sitepu 1983).

Vergleicht man Studien zur Inzidenz von Epilepsien unter Kindern- und Jugendlichen aus europäischen und nordamerikanischen Staaten miteinander, so bestehen trotz des vergleichbaren Gesundheitssystems und Lebensstandards in diesen Ländern (Freitag et al. 2001) deutliche Unterschiede. In einer finnischen Studie lag die Inzidenz von Epilepsien im Jahr 2007 bei 87,9 / 100.000 für den östlichen Teil des Landes (Sillanpää et al. 2011). Eine Untersuchung aus Minnesota, die den Zeitraum von 1980 bis 2004 erfasste, fand hingegen eine deutlich geringere Inzidenz von 44,5 / 100.000 (Wirrell et al. 2011).

Diese auffällig unterschiedlichen Inzidenz-Werte sind auf verschiedene Faktoren zurückzuführen. Hier spielen abweichende Einschlusskriterien in Bezug auf die Diagnosestellung einer Epilepsie eine entscheidende Rolle, aber auch regionale, ethnische und soziale Unterschiede scheinen deutliche Auswirkungen auf die Inzidenz von Epilepsien zu haben.

Im Folgenden werde ich auf einige Aspekte eingehen, die bei der Interpretation der Inzidenzen von Epilepsien und epileptischen Syndromen unter Kindern- und Jugendlichen von Relevanz sind.

Unterschiedliche Definitionen und Klassifikationen

Die erste deutsche Studie, die sich mit der Inzidenz von Epilepsien unter Minderjährigen beschäftigte, stützte sich auf die internationale Klassifikation nach Gastaut aus dem Jahr 1969 (Doose und Sitepu 1983). Seitdem wurden die Empfehlungen zur Klassifikation von Epilepsien mehrfach revidiert. Es ist nicht verwunderlich, wenn sich diese Neuerungen auch in der Berechnung von Inzidenzen widerspiegeln. In der aktuellen Veröffentlichung zur Definition von Epilepsien, auf die sich die vorliegende Untersuchung stützt, wird auf die Problematik der Vergleichbarkeit von Inzidenzen unterschiedlicher Studien verwiesen und betont, „Investigators must clearly identify the definition used in any study or publication." (Fisher et al. 2014, S. 480). Schon in der deutschen Studie aus dem Jahr 1982 wurde betont, dass die Kriterien zur Fallermittlung verschiedener Studien oft unterschiedlich und ungenau definiert seien (Doose und Sitepu 1983). Eine Metaanalyse pädiatrischer Inzidenzstudien aus den Jahren 1966 - 1999 beschrieb Schwierigkeiten bei der Interpretation und dem Vergleich von Daten aufgrund von methodischen Unterschieden (Kotsopoulos et al. 2002).

Anfang des Jahres 2014 wurde von der International League Against Epilepsy (ILAE) eine neue praktisch-klinische Definition der Epilepsie publiziert, die eine Task Force unter der Leitung von Robert S. Fisher erarbeitet hatte (Fisher et al. 2014). Die hier vorliegende prospektive Studie zur Inzidenz von Epilepsien im Kindes- und Jugendalter ist m. W. die erste Untersuchung mit dieser Fragestellung, die auf der neuen ILAE-Definition basiert.

Die bis dato gültige Definition besagte, dass mindestens zwei unprovozierte zerebrale Anfälle mit einem zeitlichen Abstand von 24 Stunden aufgetreten sein mussten, um die Diagnose einer Epilepsie zu stellen. Diese Definition wird heute von der ILAE als „Conceptual definition of seizure and epilepsy" (Fisher et al. 2014) bezeichnet.

Diese konzeptuelle Definiton wurde im Jahr 2014 um zwei entscheidende Aspekte erweitert. Demnach gilt auch ein unprovozierter zerebraler Anfall (oder Reflexanfall) in Verbindung mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 60 Prozent für weitere zerebrale Anfälle in den nächsten 10 Jahren als ausreichend für die Diagnose einer Epilepsie. Die Wiederholungswahrscheinlichkeit von mindestens 60 Prozent wurde gewählt, da sie dem allgemeinen Risiko für erneute zerebrale Anfälle nach *zwei* unprovozierten Anfällen entspricht (Fisher et al. 2014). Eine weitere Ergänzung der alten Definition ist die Hinzunahme von epileptischen Syndromen, die nun unabhängig von der Anzahl erlittener Anfälle und auch bei niedrigem Wiederholungsrisiko als Epilepsien zu definieren sind.

Für die Änderung der Begriffsdefinition einer Epilepsie nennt die ILAE verschiedene Gründe:

Durch die Hinzunahme der zwei oben erläuterten Kriterien ist die neue Definition deutlich stärker an der klinischen Diagnosestellung von Epilepsien orientiert. Sie wird aus diesem Grund als „Practical clinical definition of epilepsy“ bezeichnet (Fisher et al. 2014). „In order to bring the practical (operational) clinical definition of epilepsy into concordance with how epileptologists think about epilepsy, the ILAE Task Force recommends broadening the definition of epilepsy (…).“ (Fisher et al. 2014, S. 476).

Die neue Definition könne die Prognose epilepsieerkrankter Patienten verbessern, indem sie Ärzte für das Risiko eines erneuten Anfalls nach einmaligem unprovozierten Anfall sensibilisiere und durch die frühzeitigere Diagnosestellung einer Epilepsie die Initialisierung einer medikamentösen Therapie erleichtere (Fisher et al. 2014).

Wird durch Vermeidung weiterer Anfälle der Progression einer Epilepsie und der Entstehung von Komorbiditäten zu einem früheren Zeitpunkt entgegengewirkt, kann dies die Lebensqualität und -umstände des Patienten positiv beeinflussen. Eine Verbesserung der Prognose der Erkrankung könnte sich unter ökonomischen Gesichtspunkten wiederum positiv auf die gesamte Gesellschaft auswirken (Fisher et al. 2014). Dieses Ziel, durch vorzeitige Diagnosestellung die Einleitung einer antiepileptischen Medikation zu erleichtern, dürfe nicht die klare Trennung von Diagnosestellung und therapeutischer Indikation beeinträchtigen (Fisher et al. 2014).

Fisher et al. betonen, dass die neue Definition in Zukunft dazu führen werde, dass die Diagnose einer Epilepsie häufiger gestellt werde. Diese Entwicklung könne je nach nationaler Rechtsprechung auch mit negativen Folgen für den Betroffenen einhergehen. So sei in einigen Staaten die Gültigkeit des Führerscheins nicht (wie z.B. in Deutschland) von der Frequenz zerebraler Anfälle beziehungsweise dem Wiederholungsrisiko eines Anfalls abhängig, sondern allein von der Diagnosestellung einer Epilepsie (Fisher et al. 2014). Auch die Teilnahme an bestimmten Sportarten oder die Aufnahme in Versicherungen könne nach der Diagnose einer Epilepsie erschwert werden (Fisher et al. 2014) und damit die gesellschaftliche Teilhabe und finanzielle Absicherung der Betroffenen gefährden. In Anbetracht der Folgen, die mit der Diagnosestellung einer Epilepsie für den Patienten einhergehen können, implizieren die neuen Empfehlungen der ILAE somit auch rechtliche und gesundheitsökonomische Änderungen auf nationaler Ebene (Fisher et al. 2014). Es obliegt den einzelnen Staaten hier angemessene Regelungen zu schaffen, die sich sowohl an dem Schutz als auch an den Bedürfnissen von Patienten mit Epilepsien orientieren.

Die zunehmende Zahl an Patienten mit zerebralen Anfällen, die nach der neuen Definition der ILAE aus dem Jahr 2014 als Epilepsien zu werten sind, hat in Bezug auf die hier vorgelegte Studie vor allem entscheidenden Einfluss auf die Berechnung der Inzidenz. Durch die erweiterten Aufnahmekriterien war mit einer etwas höheren Rate an neudiagnostizierten Epilepsien im Kindes- und Jugendalter zu rechnen. Dies bestätigte sich im Vergleich zu den ermittelten Inzidenzen anderer Studien.

Auch innerhalb ein und derselben Klassifikation besteht häufig ein Ermessensspielraum für die Kriterien zur Diagnose einer Epilepsie. Die Verfasser der zurzeit aktuellen Definition aus dem Jahr 2014 sehen darin ein gewisses Problem. Wie bereits erwähnt, besagt die Definition, dass die Diagnose einer Epilepsie nach einmaligem zerebralem Anfall von dem Risiko eines erneuten Anfalls abhängig ist. Die Genauigkeit der Definition beruht damit auf der Präzision der Voraussage des spezifischen Wiederholungsrisikos, „As more knowledge of recurrence risks is accrued for specific etiologies, application of the epilepsy definitions will become more precise and more useful.“ (Fisher et al. 2014, S. 480).

Fortschritte in der Diagnostik

Je besser das Verständnis der Ätiologie einer Epilepsie ist, umso genauer kann auch die Klassifikation einer Epilepsie erfolgen. Im Laufe der Zeit haben sich die Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie von Epilepsien stark gewandelt. Unter diesem Gesichtspunkt muss der Vergleich aktueller Daten mit den Ergebnissen älterer Studien erfolgen. Bereits im Jahr 1982 wurde prognostiziert, dass moderne diagnostische Methoden und neue Erkenntnisse über genetische Prädispositionen eine exaktere Definition der Pathogenese einer Epilepsie ermöglichen werden (Doose und Sitepu 1983).

So konnte eine italienische Studie zeigen, dass der prozentuale Anteil der Epilepsien mit bekannter Ätiologie im Zeitraum von 1996 bis 2000 von 26% auf 30% anstieg (Casetta 2012). Zwar erwies sich dieser Unterschied statistisch als nicht signifikant, aber man stellte die Hypothese auf, dass der Anstieg durch eine verbesserte Diagnostik ermöglicht wurde (Casetta 2012).

Unterschiedliche Altersgruppen

Neben den Unterschieden in der Klassifikation von Epilepsien wird die Vergleichbarkeit verschiedener pädiatrischer Studien dadurch erschwert, dass unterschiedliche Altersklassen berücksichtigt werden. So sind bei einem geringeren Alterslimit höhere Inzidenzraten zu erwarten, da die Inzidenz für Epilepsien mit zunehmendem Alter rückläufig ist (Wirrell et al. 2011). Unter den verschiedenen Einschlusskriterien der einzelnen Studien hat die betrachtete Altersspanne also einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der Inzidenz (Casetta 2012).

Soziale Faktoren

Sozioökonomische Faktoren haben eine relevante Bedeutung für die Entstehung von Epilepsien. Unter Menschen mit niedrigem Bildungsgrad und geringem Einkommen bestehe eine höhere Prävalenz an Epilepsien (Theodore et al. 2006). Dies konnte unter anderem in einer pädiatrischen Studie aus Kanada gezeigt werden

(Kozyrskyj und Prasad 2004). Vergleicht man die Inzidenzen von Epilepsien unterschiedlicher Nationen miteinander, so zeige sich in Entwicklungsländern eine signifikant höhere Anzahl an Neuerkrankungen als in Industrienationen (Cesnik 2013). Risikofaktoren für die Entstehung von Epilepsien in Entwicklungsländern seien in tropischen Regionen unter anderem Infektionen wie die Onchozerkose oder Zystizerkose sowie Traumata (perinatale und später eingetretene), wobei die genaue Einflussgröße dieser Faktoren auf die Inzidenzen von Epilepsien noch nicht bekannt ist (Kotsopoulos et al. 2002).

Ethnische Unterschiede

Auch ethnische Unterschiede scheinen eine Rolle bei der Entstehung von Epilepsien zu spielen. Insbesondere in Japan liege die Inzidenz für Epilepsien und Fieberkrämpfe unter Kindern deutlich höher als in westlichen Ländern (Doose und Sitepu 1983). Diese hohe Inzidenz finde sich auch unter Kindern asiatischer Herkunft, die in europäischen Ländern leben. Eine Studie aus London zeigte eine signifikant höhere Anzahl an Neuerkrankungen unter farbigen Kindern, bedingt durch eine besonders hohe Inzidenz an Epilepsien der in London lebenden asiatischen Kinder (Eltze et al. 2013). Kinder mit asiatischer Herkunft haben nach dieser Studie im Vergleich zu kaukasischen Kindern ein etwa dreimal so hohes Risiko, an einer Epilepsie zu erkranken (Eltze et al. 2013).

Auch unter Afroamerikanern zeigt sich in zahlreichen Studien eine höhere Prävalenz an Epilepsien (Theodore et al. 2006). Eine pädiatrische Studie aus Nordamerika konnte diesen Unterschied zwischen weißen und afroamerikanischen Kindern bestätigen (Cowan et al. 1989).

Die Tatsache, dass das Risiko, an einer Epilepsie zu erkranken, auch von der ethnischen Abstammung abzuhängen scheint, verweist auf die Rolle genetischer Faktoren in der Pathogenese einer Epilepsie. Die Testung auf genetische Alterationen, die mit Epilepsien und epileptischen Syndromen assoziiert werden können, findet von daher eine immer größere Bedeutung (Eltze et al. 2013).

Historische Entwicklung der Epilepsie-Inzidenzen im Kindes- und Jugendalter

Zahlreiche pädiatrische Studien, die bei gleichbleibendem Konzept über Jahre hinweg die Inzidenz von Epilepsien in einer bestimmten Region erfasst haben, zeigen einen deutlichen Rückgang an Neuerkrankungen seit den 1990er Jahren (Meeraus et al. 2013, Sillanpää et al. 2011, Cesnik 2013, Kotsopoulos et al. 2002). Diese Abnahme der Inzidenz im Kindesalter sei signifikant (Sillanpää et al. 2011) und gehe mit einem Anstieg an Neuerkrankungen im höheren Erwachsenenalter einher, sodass die Inzidenzen in Abhängigkeit vom Alter einen U-förmigen Verlauf zeigen (Cesnik 2013). In einer finnischen Studie überstieg die Inzidenzrate unter den über 65-jährigen Patienten im Jahr 2000 sogar die Rate an jährlichen Neuerkrankungen im Kindesalter (Sillanpää et al. 2011). Insgesamt bleibe die Inzidenz von Epilepsien im gesamten Verlauf des Lebens über die letzten Jahrzehnte im Wesentlichen unverändert (Cesnik 2013).

Für die Abnahme an Epilepsien im Kindesalter werden verschiedene Ursachen vermutet. Zum einen konnten Risikofaktoren für die Entstehung von Epilepsien reduziert werden (Meeraus et al. 2013). Hierzu zählen eine verbesserte medizinische Betreuung der Schwangeren (Cesnik 2013) sowie eine optimierte Geburtshilfe und neonatale Versorgung (Sillanpää et al. 2011). Ein weiterer entscheidender Punkt ist die Einführung nationaler Impfprogramme (Sillanpää et al. 2011) insbesondere gegen Hämophilus influenzae Typ B (HiB) gewesen, wodurch die Anzahl der HiB- und anderer bakterieller Meningitiden dramatisch zurückging (Casetta 2012). Neben den Epilepsien infektiöser Genese mit etwa 2-4% aller Epilepsien bilden auch die posttraumatischen Epilepsien in Industrieländern mit 2-16% einen bedeutsamen Anteil an der Gesamtzahl der Epilepsien (Casetta 2012). Schwere zerebrale Traumata zeigen erfreulicherweise ebenfalls eine rückläufige Tendenz (Casetta 2012), (Sillanpää et al. 2011).

Eine kanadische Studie konnte zeigen, dass sich zerebrale Anfälle unter frühgeborenen Kindern etwa sechsmal häufiger manifestierten als unter reif geborenen Kindern (Theodore et al. 2006). In den letzten Jahrzehnten sind infolge der verbesserten perinatologischen Versorgung mehr extrem unreife Frühgeborene zu verzeichnen, die Mortalität der Kinder, welche vor der 25. Schwangerschaftswoche geboren werden, ist also in den letzten Jahren gesunken (Sillanpää et al. 2011). Eine

schwedische Studie, die die Morbidität bzw. das Outcome von extrem unreifen Frühgeborenen in einem Intervall von 10 Jahren untersuchte, konnte in diesem Zeitraum keinen Anstieg an zerebralen Anfällen nachweisen, „There were no changes in the rates of intraventricular haemorrhages (IVH, 3-4), retinopathy of prematurity (ROP, 3-5), seizures or necrotizing enterocolitis (NEC).“ (Lundqvist et al. 2009, S. 648).

Ein weiterer Aspekt, der zur Reduktion der Inzidenz von Epilepsien im Kindesalter beigetragen hat, ist die Verbesserung der Diagnostik, die zu weniger Fehldiagnosen von paroxysmalen Ereignissen als „Epilepsie“ führt (Meeraus et al. 2013, Casetta 2012).

Als ein Faktor für die ansteigende Inzidenz von Epilepsien im Erwachsenenalter wird die höhere Lebenserwartung durch bessere medizinische Versorgung gesehen (Sillanpää et al. 2011). Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer Epilepsie im Alter sind zerebrovaskuläre Erkrankungen wie Hirnblutungen und ischämische Infarkte (Sillanpää et al. 2011). Weitere Ursachen sind insbesondere zerebrale Tumoren, schwere zerebrale Traumata sowie Demenzen (Sillanpää et al. 2011).

Im Folgenden werde ich die Ergebnisse meiner Studie im Vergleich mit ähnlichen publizierten Untersuchungen zu dieser Fragestellung aus Deutschland, Europa und Nordamerika diskutieren. Die Einteilung der Epilepsien und epileptischen Syndrome erfolgte, wie bereits erläutert, nach Neubauer und Hahn (Neubauer und Hahn 2012) und bezieht sich auf die in dieser Studie erfassten 92 Patienten bis zum Alter von 15 Jahren, bei denen im Jahr 2014 eine Epilepsie neu diagnostiziert wurde.

4.1 Einzelne Epilepsieformen und epileptische Syndrome

Die Gruppe der fokalen Epilepsien insgesamt (symptomatische und kryptogene fokale und multifokale Epilepsien inkl. West-Syndrom sowie benigne idiopathische Partialepilepsien inkl. Watanabe-Epilepsie) (n=62; 67,4 %) ist in dieser Studie deutlich größer als die Gruppe der generalisierten Epilepsien (n=20; 21,7 %). Den Rest bilden unklassifizierbare Epilepsien (n=10, 10,9 %). Diese Verteilung der inzidenten fokalen und generalisierten Epilepsien fand sich auch in früheren Untersuchungen. Der Anteil fokaler Epilepsien an allen erstdiagnostizierten Epilepsien

liegt in diesen Studien zwischen 55 und 68 Prozent (Freitag et al. 2001), (Wirrell et al. 2011), (Durá-Travé et al. 2008a), (Casetta 2012), (Cesnik 2013). In einer Metaanalyse zu Inzidenzstudien aus den Jahren 1966 bis 1999 sind fokale Epilepsien sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter häufiger als generalisierte Epilepsien (Kotsopoulos et al. 2002). Eine Studie zeigte einen höheren Anteil an generalisierten Epilepsien (Doerfer und Wässer 1987). Ein höherer Anteil an generalisierten Epilepsien könnte möglicherweise auf eine unvollständige Erfassung der fokalen Epilepsien zurückzuführen sein (Kotsopoulos et al. 2002).

Die generalisierten Epilepsien waren in der hier vorliegenden Studie zu 100% idiopathischer Genese, während bei den fokalen Epilepsien die idiopathischen Formen in der Minderzahl (41,9 %) waren und die symptomatischen bzw. kryptogenen Formen überwogen (58,1 %). Ein überwiegender Anteil an Epilepsien idiopathischer Genese unter den generalisierten Epilepsien zeigt sich auch in vergleichbaren Studien (Freitag et al. 2001, Casetta 2012).

4.1.1 Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen (idiopathische Epilepsien mit generalisierten Anfällen)

In dieser Untersuchung waren die frühkindliche Absence-Epilepsie, die Absence-Epilepsie des Schulalters (Pyknolepsie) und die juvenile Absence-Epilepsie insgesamt mit 8,7 % an der Gesamtheit aller Epilepsien vertreten. Dieser Wert entspricht in etwa dem Ergebnis der letzten deutschen Studie, die einen Anteil von 8,4 % für Absence-Epilepsien ergab (Freitag et al. 2001). Unter den Absence-Epilepsien stellt die juvenile Absence-Epilepsie mit 4,4 % den relativ größten Anteil am Gesamtkollektiv. Auch in der Studie aus Heidelberg und Mannheim ist die juvenile Form der Absence-Epilepsien (5,6 % am Gesamtkollektiv) am stärksten vertreten (Freitag et al. 2001).

4.1.2 Epilepsien mit Anfällen fokaler und multifokaler Genese

Die Gruppe der fokalen und multifokalen Epilepsien (ohne benigne idiopathische Partialepilepsien und ohne die altersabhängigen epileptischen Enzephalopathien) stellte in dieser Studie einen Anteil von 38 % (35/92 Patienten). Dieser Wert liegt nahe an dem von Freitag et al. publizierten Anteil von 36,1 % für die symptomatischen und kryptogenen fokalen Epilepsien (Freitag et al. 2001).

4.1.3 Altersabhängige epileptische Enzephalopathien

Das West-Syndrom bildete mit einem betroffenen Patienten einen Anteil von 1,1 % am hier vorgestellten Gesamtkollektiv. In der letzten deutschen Studie war kein Fall dieser altersabhängigen epileptischen Enzephalopathie vertreten (Freitag et al. 2001), während in älteren Studien die damals noch so genannte BNS-Epilepsie mit einem deutlich höheren Anteil von etwa 8% auftrat (Doose und Sitepu 1983). Da das West-Syndrom oft auf früh erworbene Hirnschädigungen zurückzuführen ist, ist davon auszugehen, dass Verbesserungen in Schwangerenbetreuung und Perinatalmedizin (Casetta 2012) eine wesentliche Ursache für den Rückgang der Inzidenz dieser epileptischen Enzephalopathie darstellen.

4.1.4 Benigne idiopathische Partialepilepsien und verwandte Krankheitsbilder

Benigne idiopathische Partialepilepsien wurden bei 22 Kindern (23,9 %) dieser Studie diagnostiziert. Die benigne Partialepilepsie mit zentrotemporalen „sharp waves“ (Rolando-Epilepsie) bildete einen Anteil von 13 % am Gesamtkollektiv. In vergleichbaren früheren deutschen Studien lag der Anteil der Rolando-Epilepsie bei 8% (Doose und Sitepu 1983) bzw. 19,4 % (Freitag et al. 2001), sodass der hier erhobene Wert im mittleren Bereich liegt.

Die Rolando-Epilepsie stellte in der vorliegenden Studie unter den benignen idiopathischen Partialepilepsien mit 54,6 % die häufigste Epilepsie dar. Die Häufigkeit dieser Epilepsieform wurde bereits in zahlreichen früheren Studien beschrieben. In

einer italienischen Studie stellte die Rolando-Epilepsie die häufigste unter allen idiopathischen Epilepsieformen dar (Casetta 2012).

Nach der Rolando-Epilepsie folgt das Panayiotopolous-Syndrom (EBOSS) als zweithäufigste Entität der benignen idiopathischen Partialepilepsien mit einem Anteil von 7,6 % am Gesamtkollektiv. Wie oben ausgeführt, stellt EBOSS ein verhältnismäßig neu definiertes und vermutlich bisher unterdiagnostiziertes Epilepsiesyndrom dar, welches erst im Jahr 2001 offiziell von der ILAE als eigenständige Entität anerkannt wurde (Karenfort 2005). Dementsprechend ist ein Vergleich der Inzidenz dieses epileptischen Syndroms ausschließlich mit aktuellen Studien möglich.

In der Studie von Freitag et al. betrug der Anteil dieser benignen Partialepilepsie lediglich 2,8% (n=1) am gesamten Patientenkollektiv (Freitag et al. 2001). Diese 2001 publizierte Untersuchung wurde in den Jahren 1999 und 2000 durchgeführt, also noch bevor die ILAE dieses Epilepsiesyndrom in ihre Klassifikation aufgenommen hatte.

Eine aktuellere spanische Studie aus dem Jahr 2008 gab für das Panayiotopoulos-Syndrom einen Anteil von 5,8 % am gesamten Patientenkollektiv an (11 der insgesamt 191 Patienten) (Durá-Travé et al. 2008a).

4.2 Alter der Patienten bei Manifestation der Epilepsie

Da sich die strukturellen und funktionellen Entwicklungen des Gehirns auf die klinische und neurophysiologische Symptomatik von Epilepsien auswirken, spielt das Lebensalter eine wesentliche Rolle für die Manifestation spezieller Epilepsieformen und epileptischer Syndrome (Durá-Travé et al. 2008a). Das Alter des Patienten ist also bei der Diagnostik und Klassifikation von Epilepsien im Kindesalter von Bedeutung.

4.2.1 Altersverteilung der inzidenten Epilepsien insgesamt

Mit einem Anteil von 18,7 % am Gesamtkollektiv ereigneten sich die meisten Manifestationen einer Epilepsie oder eines epileptischen Syndroms im ersten Lebensjahr. Die Neuerkrankungsrate nahm mit zunehmendem Alter tendenziell ab. Diese Verteilung der Inzidenzen über die verschiedenen Altersklassen mit einem Maximum an Neuerkrankungen im ersten Lebensjahr zeigte sich auch in früheren Studien (Doose und Sitepu 1983, Freitag et al. 2001, Durá-Travé et al. 2008a, Wirrell et al. 2011, Cesnik 2013, Casetta 2012, Eltze et al. 2013). In der hier vorliegenden Untersuchung lag das Manifestationsalter einer Epilepsie im Durchschnitt innerhalb des 6. Lebensjahres (Mittelwert: 5,86 Jahre). Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit dem Resultat einer amerikanischen Studie, die ebenfalls ein mittleres Neuerkrankungsalter im 6. Lebensjahr fand (Mittelwert: 5,32 Jahre) (Wirrell et al. 2011), sowie mit den Ergebnissen einer italienischen Studie, die ein Durchschnittsalter von 5,7 Jahren für Mädchen und 5,8 Jahren für Jungen ergab (Casetta 2012). Eine Studie aus London untersuchte die Inzidenz von Epilepsien innerhalb der ersten zwei Lebensjahre. Das Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln, war demnach in den ersten 12 Monaten mehr als doppelt so hoch wie das Erkrankungsrisiko im zweiten Lebensjahr (Eltze et al. 2013).

Diese hohe Inzidenz an Epilepsien im ersten Lebensjahr könnte mit einer Neigung des unreifen Gehirns zu zerebralen Anfällen zusammenhängen, wie sich auch in tierexperimentellen Studien zeigte (Eltze et al. 2013). Ein Absinken der Neuerkrankungsrate im zweiten Lebensjahr könnte durch eine weitere Reifung des Gehirns und hierdurch bedingten Anstieg der Anfallsschwelle bedingt sein (Eltze et al. 2013). Für diese Annahme spräche auch die große Zahl an altersgebundenen elektroklinischen Syndromen mit Erstmanifestation im ersten Lebensjahr (Eltze et al. 2013).

Europäische und amerikanische Studien zeigen also bezüglich der Inzidenz und Altersverteilung von Epilepsien und epileptischen Syndromen im Kindesalter ähnliche Ergebnisse.

Neuropädiatrische Studien aus Japan ergaben hingegen nicht nur eine deutlich höhere Inzidenz an Epilepsien und epileptischen Syndromen, sondern auch eine abweichende Altersverteilung. Insbesondere im 2. Lebensjahr sei hier die Neu-

erkrankungsrate besonders hoch (Doose und Sitepu 1983). Dieses Resultat steht im deutlichen Kontrast zu den Ergebnissen von Studien in westlichen Industriestaaten und unterstreicht nochmals die Bedeutung ethnischer Faktoren (Doose und Sitepu 1983) für die Inzidenz von Epilepsien im Kindesalter.

4.2.2 Alter der Patienten bei Manifestation generalisierter versus fokaler Epilepsien

Das durchschnittliche Alter bei Manifestation einer generalisierten Epilepsie (n=20) liegt in dieser Studie bei 8,8 Jahren (Altersspanne: 18 Tage – 15,6 Jahre), während die fokalen Epilepsien im Durchschnitt bei Kindern mit 5,6 Lebensjahren (Altersspanne: 2 Tage – 14,6 Jahre) erstdiagnostiziert wurden. Ein höheres mittleres Lebensalter bei Erstmanifestation einer generalisierter Epilepsie fand sich auch in vergleichbaren Studien (Doerfer und Wässer 1987, Wirrell et al. 2011).

Das Alter bei Manifestation einer fokalen Epilepsie ist auch eindeutig abhängig von der Ätiologie (Wirrell et al. 2011). Liegt einer Epilepsie eine strukturelle bzw. metabolische Ursache zu Grunde, so ist der Anfallsbeginn im Vergleich zu idiopathischen fokalen Epilepsien signifikant häufiger innerhalb des ersten Lebensjahres (Wirrell et al. 2011). Dieser Befund wird durch die hier vorliegende Studie bestätigt: Die Manifestation einer fokalen symptomatischen Epilepsie lag größtenteils (55,6 %) innerhalb des ersten Lebensjahres.

4.2.3 Altersverteilung der Patienten bei Manifestation einzelner epileptischer Syndrome

Die Durchschnittswerte des Alters der Patienten bei Manifestation einer Epilepsie, die in dieser Untersuchung für spezielle epileptische Syndrome gefunden wurden (Abb.10), sind im Wesentlichen konsistent mit den Angaben in der Literatur (Neubauer und Hahn 2012, Duchowny et al. 2012).

4.3 Geschlechterverteilung

In zahlreichen pädiatrischen Studien zeigte sich ein leichter Trend zu etwas höherer Epilepsie-Inzidenz bei männlichen Patienten. Ein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung konnte jedoch in den meisten Untersuchungen zu Epilepsie-Inzidenzen nicht gezeigt werden (Freitag et al. 2001, Durá-Travé et al. 2008a, Cesnik 2013, Casetta 2012, Eltze et al. 2013). Das ausgeglichene Verhältnis von 50,6 % weiblichen und 49,4 % männlichen Patienten dieser Studie entspricht somit früheren Ergebnissen. In einer Metaanalyse von Inzidenzstudien, in denen publizierte Studien der Jahre 1966 bis 1999 untersucht wurden, erwies sich der geringe Unterschied zwischen den Geschlechtern ebenfalls als nicht signifikant (Kotsopoulos et al. 2002).

Bei einer einzelnen Studie wurde eine deutlich höhere Rate an Epilepsien unter männlichen Patienten gefunden. Als mögliche Gründe für diese Knabenwendigkeit werden seltene X-chromosomal-bedingte Störungen oder eine höhere Rate perinataler Gehirnschäden unter männlichen Patienten genannt (Wirrell et al. 2011).

4.4 Epilepsien in der Familie sowie Fieberkrämpfe in der eigenen Vorgeschichte und Familie

Eine positive Familienanamnese für Epilepsien zeigte sich bei 13,2 % der Kinder (n=12). In anderen Studien waren Familienmitglieder etwas häufiger von einem zerebralen Anfallsleiden betroffen. Eine spanische Studie fand einen Anteil von 24,1% (Durá-Travé et al. 2008a), in einer deutschen Studie waren 22,2 % der erstgradig verwandten Familienmitglieder von epileptischen Anfällen betroffen (Freitag et al. 2001).

Fieberkrämpfe in der eigenen Vorgeschichte der Patienten fanden sich bei nur 4 Kindern (4,4 %), in der Familienanamnese bei einem Kind. Dieses Phänomen zeigte sich auch in einer spanischen Studie: Fieberkrämpfe kamen in der Eigen- und Familienanamnese mit 13,6 % zwar häufiger vor als in dieser Studie, waren aber ebenfalls zu einem geringen Anteil vertreten als Epilepsien in den Familien (24,1 %) (Durá-Travé et al. 2008a). Diese Ergebnisse bestätigen die alte epileptologische Abgrenzung der Fieberkrämpfe als Gelegenheitsanfälle von den Epilepsien. Das

Risiko an einer Epilepsie zu erkranken, ist somit für Kinder, die eine familiäre Belastung mit Epilepsien haben, höher als für Kinder, die eine positive Eigen- oder Familienanamnese für Fieberkrämpfe zeigen.

4.5 Art der Zuweisung der Patienten

Es ist im Allgemeinen davon auszugehen, dass die meisten Eltern bei neurologischen Auffälligkeiten ihrer Kinder unverzüglich einen Arzt, in der Mehrzahl einen Pädiater konsultieren (Freitag et al. 2001). In Deutschland ist es - zumindest in Regionen mit ausreichender Dichte an niedergelassenen Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin - die Regel, dass ein Kind mit Verdacht auf einen epileptischen Anfall zunächst von einem Pädiater gesehen wird, welcher dann an einen Neuropädiater überweist (Freitag et al. 2001).

Diese Annahme bestätigte sich in dieser Studie. Ein Großteil aller Kinder und Jugendlichen (38,5 %) wurde von einem Pädiater der Kinderklinik Göttingen zugewiesen. Die zweithäufigste Art der Zuweisung erfolgte über den Notarzt, an dritter Stelle stand die Überweisung durch ein anderes Krankenhaus.

Ob ein Kind bzw. Jugendlicher direkt oder indirekt in der Kinderklinik der UMG vorstellig wird, ist insbesondere von der Symptomatik der vorliegenden Epilepsie abhängig. Generalisierte tonisch-klonische Anfälle werden von den Eltern in der Regel als bedrohlich und damit als Notfall wahrgenommen. Über den Notarzt oder als Notfall über die Eltern wurde insgesamt etwa ein Fünftel aller Patienten (n=19; 20,9 %) vorstellig. Von diesen Patienten zeigte der Großteil generalisierte tonisch-klonische Anfälle (n=9; 47,4 %). Auch viele Kinder mit sekundär generalisierten Anfällen im Rahmen einer inzidenten Rolando-Epilepsie kamen als Notfall in die Klinik (n=5; 26,3 %).

Eine Absence-Epilepsie erscheint den Eltern aufgrund der Anfallssymptomatik in der Regel weniger besorgniserregend, sie werden oft zunächst nicht als Epilepsien erkannt und führen somit erst nach einer gewissen Latenz und zahlreichen Absencen zur Vorstellung beim Kinderarzt. Die Vorstellung in der Kinderklinik erfolgte somit meist indirekt.

Patienten aus anderen Kliniken wurden zur weiteren Diagnostik bei Verdacht auf ein zerebrales Anfallsleiden an die Universitätskinderklinik Göttingen überwiesen, sodass die Diagnose einer Epilepsie bei uns gestellt wurde. In diesen Fällen sollte die weitere Abklärung der Erkrankung in der Neuropädiatrie der UMG erfolgen.

4.6 Zeitdauer vom ersten zerebralen Anfall bis zur Erstvorstellung

Zwischen dem Beginn und der Diagnosestellung einer Epilepsie können Jahre liegen, dieser Umstand ist allgemein bekannt (Doose und Sitepu 1983). Die genaue Erfassung dieser Latenz ist methodisch verständlicherweise schwierig. Etwa die Hälfte (49,5 %) aller Patienten dieser Studie stellte sich innerhalb von 1 Monat nach dem ersten zerebralen Anfall zur Epilepsiediagnostik vor. In anderen Untersuchungen zu Epilepsie-Inzidenzen finden sich keine detaillierten Angaben zu diesem Punkt.

Die Zeitdauer bis zur Erstvorstellung und Diagnostik konnte mithilfe des Manifestationsalters bestimmt werden, welches sich aus dem Zeitpunkt des ersten zerebralen Anfalls ergab. Dieser Zeitpunkt stützt sich meist auf die oft vagen Angaben der Eltern beziehungsweise Kinder, des vorbehandelnden Arztes oder anderer Augenzeugen.

In Abhängigkeit davon welche Epilepsie vorliegt, kann die Prognose der Erkrankung durch einen verzögerten Therapiebeginn unterschiedlich stark eingeschränkt sein. Daher ist eine möglichst zeitnahe Erkennung einer Epilepsie erstrebenswert. Ein offener Umgang mit dem Thema Epilepsie, beispielsweise durch Informationsveranstaltungen an Schulen, könnte in Zukunft dazu beitragen Epilepsien frühzeitiger zu erkennen und Vorurteile abzubauen.

4.7 Anzahl zerebraler Anfälle bis zur Diagnosestellung einer Epilepsie

Die mit Abstand meisten Kinder und Jugendlichen (83,5 %) mit inzidenten Epilepsien hatten bis zur Diagnosestellung einer Epilepsie bereits zwei oder mehr zerebrale Anfälle erlitten. Zerebrale Anfälle werden je nach iktaler Symptomatik von den Eltern und Kindern manchmal primär nicht als solche erkannt, sodass sich die Vorstellung beim Kinderarzt oder Neuropädiater verzögert. Ein typisches Beispiel hierfür ist die häufigste generalisierte Epilepsie des Kindesalters, die Absence-Epilepsie des Schulalters. Die Kinder werden nicht selten als verträumt beschrieben und unter Umständen erst vorstellig, wenn sich durch die zerebralen Anfälle bereits Schwierigkeiten in der Schule entwickelt haben. Eine ausführliche Anamnese ist also die entscheidende Voraussetzung, um eine Epilepsie des Kindesalters rechtzeitig zu erkennen und therapieren zu können.

4.8 Klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund sowie Entwicklungsverzögerungen und -störungen

Der überwiegende Anteil der Patienten (71,4 %) zeigte bei der initialen Vorstellung zur Epilepsiediagnostik keine neurologische Herdsymptomatik. Eine kognitive Entwicklungsverzögerung (Lernbehinderung oder Intelligenzminderung) wiesen 16,5 % der Kinder mit erstdiagnostizierter Epilepsie auf, 17,6 % zeigten eine motorische Entwicklungsverzögerung bzw. -störung und in 11 % war sowohl die kognitive als auch die motorische Entwicklung auffällig. Die Epilepsie bestand also bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten als weitgehend isolierte neurologische Erkrankung.

Der Anteil an Kindern, die im Rahmen einer neudiagnostizierten Epilepsie Entwicklungsauffälligkeiten zeigen, ist in vergleichbaren deutschen Studien ähnlich hoch. In einer älteren deutschen Publikation lag der Anteil der schwer mental retardierten Kinder mit 22% etwas höher, als mittelgradig geistig retardiert wurden 6% der Kinder eingestuft, 14% zeigten nur eine milde Retardierung (Doose und Sitepu 1983). Insgesamt war die Entwicklung damit bei über der Hälfte der Kinder (57%)

normal und entsprach in etwa dem prozentualen Anteil an Kindern, die eine reguläre Schule besuchen konnten (Doose und Sitepu 1983).

In der letzten deutschen Studie waren 13,8 % der Kinder schwer mental retardiert, 5,6% zeigten lediglich eine Entwicklungsverzögerung (Freitag et al. 2001).

Ob ein Kind mit Manifestation einer Epilepsie klinisch-neurologische Auffälligkeiten aufweist, ist in erster Linie von der Ätiologie der Epilepsie abhängig. Der hohe Anteil neurologisch sonst gesunder Kinder reflektiert, dass ein Großteil der Kinder und Jugendlichen von benignen idiopathischen fokalen wie generalisierten Epilepsien betroffen sind.

4.9 EEG-Befunde im Rahmen der Erstdiagnostik

Der Befund des ersten EEGs war erwartungsgemäß in den meisten Fällen (84,6 %) pathologisch. Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung des EEGs im Rahmen der Erstdiagnostik zerebraler Anfälle. Die Diagnose einer Epilepsie basiert nach der aktuellen Definition der ILAE (Fisher et al. 2014) insbesondere auch auf dem Auftreten klinischer Anfälle. Der Nachweis spezieller epilepsietypischer Potentiale im EEG trägt jedoch wesentlich zur näheren Klassifikation einer Epilepsie und zur Diagnose spezieller epileptischer Syndrome bei. Andererseits sind in einer prospektiven Studie bei 6,5 % der untersuchten gesunden Kinder epilepsietypische Muster im EEG als Zufallsbefund nachgewiesen worden (Borusiak et al. 2010). Derartige EEG-Befunde sind also keineswegs beweisend für eine Epilepsie. Vice versa ist das interiktale EEG bei manchen epileptischen Syndromen (z. B. Watanabe-Epilepsie) sehr häufig normal (Neubauer und Hahn 2012).

Pellock erläutert zwei wesentliche Aspekte, die bei der Interpretation und dem Verständnis kindlicher EEGs von entscheidender Relevanz sind:

„EEG interpretation in infants and children is complicated by two important considerations. First, many normal potentials are high voltage, occur paroxysmally, and have spikey waveforms. Unusual benign variants are common. Thus, EEGs of children are easy to overinterpret or misinterpret. The second issue is that the developing brain has unique neuroanatomic, biochemical, and neurophysiological features.“ (Pellock et al. 2016, S.252).

4.10 Bildgebende Diagnostik

Im Rahmen der Erstdiagnostik erhielt knapp die Hälfte (46,2%, n=42) aller Patienten dieser Studie eine zerebrale Bildgebung, überwiegend eine kraniale MR-Tomographie. Etwa die Hälfte (44,7%) dieser MRTs zeigte pathologische Auffälligkeiten. In circa einem Fünftel (21,05%) der MR-Tomografien konnten Befunde erhoben werden, die zur Ursachenklärung einer fokalen symptomatischen Epilepsie beitrugen (Tabelle 1). Im Jahr 2006 veröffentlichte die ILAE unter der Schirmherrschaft der Global Campaign Against Epilepsy (GCAE) einen Report, der zeigte, dass nordamerikanische Studien zur Klassifikation und Ätiologie von Epilepsien größtenteils ohne moderne Bildgebung erfolgten (Theodore et al. 2006).

In einigen Ländern hingegen werden zur Erstdiagnostik von Epilepsien zerebrale Bildgebungen häufiger veranlasst. In einer spanischen Studie erfolgte zu einem Anteil von 95,3% eine zerebrale Bildgebung, etwa ein Viertel aller Kinder (von 1 Monat bis 15 Jahren) erhielt eine kraniale CT (Durá-Travé et al. 2008a). Der Anteil der kranialen CTs ist aus Gründen des Strahlenschutzes in der Kinderklinik Göttingen gering (5,5%) und erfolgte lediglich zur Notfalldiagnostik sowie zur postoperativen Evaluation bei kranialen Eingriffen.

Eine Studie aus Connecticut untersuchte die Bedeutung der zerebralen Bildgebung im Rahmen der Erstdiagnostik einer Epilepsie für den Zeitraum 1993–1997. Immerhin 79,6% der Kinder erhielten hier eine Bildgebung, ätiologisch relevante Befunde ergaben sich in 12,7% (Berg et al. 2000). Aus diesen Ergebnissen schloss man, dass die kraniale Bildgebung von entscheidender Bedeutung bei Kindern mit neurologischen Auffälligkeiten, Partialanfällen oder fokalen EEG-Befunden sei, die keinem idiopathischen Epilepsie-Syndrom zuzuordnen sind (Berg et al. 2000).

Eine Studie aus London betonte den Stellenwert der kranialen Bildgebung bei Kindern unter 2 Jahren. Eine Magnetresonanztomografie solle, wie bereits in internationalen Richtlinien empfohlen, im Rahmen der Erstdiagnostik bei allen Kinder unter 2 Jahren erfolgen, bei denen sich eine Epilepsie neu manifestiere (Eltze et al. 2013). Gerade in dieser Altersklasse sind Epilepsien oft mit strukturellen Anomalien assoziiert und zerebrale Bildgebungen zur frühzeitigen Therapieplanung gerechtfertigt, um die Prognose der Patienten zu verbessern (Eltze et al. 2013).

4.11 Epilepsie als Teil einer komplexen neurologischen Erkrankung

Etwa ein Drittel (33%) aller neudiagnostizierten Epilepsien in dieser Studie waren mit einer komplexen neurologischen Erkrankung, wie beispielsweise einem Dysmorphie-Retardierungssyndrom oder einer zerebralen Ischämie, assoziiert.

Dies zeigt die Bedeutung einer umfassenden diagnostischen Abklärung. Eine weiterführende Diagnostik sollte insbesondere dann erfolgen, wenn die Ätiologie der Epilepsie unklar ist, die geistige beziehungsweise motorische Entwicklung der Kinder oder der neurologische Untersuchungsbefund Auffälligkeiten zeigt und wenn die Anamnese Hinweise auf primär fokale zerebrale Anfälle nicht-idiopathischer Herkunft gibt. Die Diagnosestellung einer komplexen neurologischen Erkrankung ist von Relevanz, um eine adäquate Therapie einzuleiten und den Patienten und seine Familie über die Erkrankung und ihre Risiken umfassend aufklären zu können.

4.12 Panayiotopolous-Syndrom [Gutartige Partialepilepsie mit okzipitalen Foki, Early-Onset Benign Childhood Okzipital Seizure Susceptibility Syndrome (EBOSS)]

Aufgrund der oft überwiegend vegetativen Symptomatik dieser Partialepilepsie mit Übelkeit und Erbrechen sind metabolische und gastroenterologische Krankheitsbilder sowie die Migräne des Kindesalters allein anhand anamnestischer und klinischer Daten nicht selten schwer abgrenzbar.

„Diagnosis of Panayiotopoulos syndrome may be easily missed - mild and brief ictal autonomic symptoms in the presence of clear consciousness would suggest trivial non-epileptic conditions such as atypical migraine, gastroenteritis or syncope, while prolonged and severe attacks may simulate life threatening insults such as encephalitis, for which many of these children are treated.“ (Koutroumanidis 2002, S. 1228).

Panayiotopoulos schlussfolgerte: „Clinically, any child with ictal emesis or other paroxysmal autonomic manifestations, particularly if prolonged, should be suspected of having Panayiotopoulos syndrome.” (Panayiotopoulos 2007, S. 1043).

Da das Panayiotopolous-Syndrom erst vor wenigen Jahren von der International League als eigenständige Entität anerkannt wurde, ist davon auszugehen, dass dieses Epilepsie-Syndrom noch eine unterdiagnostizierte Entität (Koutroumanidis 2002) darstellt. Die korrekte und rechtzeitige Diagnostik dieser Partialepilepsie ist jedoch in vielerlei Hinsicht von Relevanz.

Wird differentialdiagnostisch ein Panayiotopoulos-Syndrom in Erwägung gezogen, kann eine antikonvulsive Therapie entscheidend zur Anfallsfreiheit beitragen und somit die Lebensqualität betroffener Patienten deutlich verbessern. In einer überwiegend prospektiven Studie über einen Zeitraum von 16 Jahren wurden von 192 Kindern und Jugendlichen mit Panayiotopoulos-Syndrom 172 medikamentös antiepileptisch (mit unterschiedlichen Pharmaka) behandelt, davon wurden 152 (88,3%) anfallsfrei (Caraballo et al. 2007).

Das Nichterkennen des Krankheitsbildes hat für die betroffenen Kinder oft eine unnötige und belastende Diagnostik (bspw. eine Gastroskopie) zur Folge und führt nicht selten zu einer inadäquaten, erfolglosen Therapie.

In dieser Studie war das Panayiotopoulos-Syndrom mit 31,8% die nach der Rolando-Epilepsie zweithäufigste Form der benignen idiopathischen Partialepilepsien des Kindesalters. Dieses Ergebnis bestätigt frühere Befunde (Panayiotopoulos 1999b, Caraballo et al. 2007, Duchowny et al. 2012) und unterstreicht die große klinische Relevanz dieser Epilepsieform.

4.13 Geografische Verteilung

Die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen ist die einzige stationäre Versorgungseinrichtung für pädiatrische Patienten in der Region Südniedersachsen. Das Einzugsgebiet erstreckt sich somit insbesondere auf die Stadt und den Landkreis Göttingen sowie den Landkreis Northeim. Es ist davon auszugehen, dass alle Kinder und Jugendlichen aus diesen beiden Landkreisen bei Verdacht auf zerebrale Anfälle in der Kinderklinik Göttingen vorstellig wurden. Die Berechnung der Inzidenz von Epilepsien im Kindes- und Jugendalter basiert somit auf der Neuerkrankungsrate in dieser Region.

Das Einzugsgebiet der Kinderklinik Göttingen erstreckt sich jedoch weit über die Grenzen Niedersachsens hinaus. Dies liegt zum einen an der geografischen Nähe zu den Bundesländern Thüringen und Hessen. Zum anderen ist die Kinderklinik als universitäre Einrichtung mit dem Schwerpunkt Neuropädiatrie eine bevorzugte Anlaufstelle für Kinder und Jugendliche mit neurologischen Erkrankungen. Dies erklärt den hohen Anteil an Patienten dieser Studie, die außerhalb Niedersachsens wohnhaft sind (insgesamt 30,8%) und vor allem aus den Bundesländern Thüringen (15,4%) und Hessen (7,7%) anreisten.

5 Zusammenfassung

Bei 68,1 % (n=92) der Patienten dieser Studie sprachen Anamnese und Befunde für die Diagnose einer neu aufgetretenen Epilepsie, den aktuellen Kriterien der ILAE folgend (Fisher et al. 2014).

Für die Stadt und den Landkreis Göttingen sowie den Landkreis Northeim ergab sich somit eine Inzidenz für Epilepsien unter den Kindern und Jugendlichen von **97,8 pro 100.000** Einwohner (im Alter vom 1. bis zum 16. Lebensjahr), näherungsweise also von 1:1000.

Die in der Vergangenheit in Deutschland zu dieser Frage durchgeführten Untersuchungen zeigten etwas geringere Inzidenzen von 52,1 / 100.000 (Doerfer und Wässer 1987) bzw. 60 /100.000 (Freitag et al. 2001) und 72,4 / 100.000 (Doose und Sitepu 1983).

Vergleicht man Studien zur Inzidenz von Epilepsien unter Kindern- und Jugendlichen aus europäischen und nordamerikanischen Staaten miteinander, zeigen sich auch hier, trotz des vergleichbaren Gesundheitssystems und Lebensstandards in diesen Ländern (Freitag et al. 2001), deutliche Unterschiede.

Die auffällig unterschiedlich hohen Inzidenz-Werte sind auf verschiedene Faktoren zurückzuführen. Hier spielen abweichende Einschlusskriterien in Bezug auf die Diagnosestellung einer Epilepsie eine entscheidende Rolle, aber auch regionale,

ethnische und soziale Unterschiede scheinen deutliche Auswirkungen auf die Inzidenz von Epilepsien zu haben.

In dieser Studie war die Gruppe der fokalen Epilepsien insgesamt (symptomatische und kryptogene fokale und multifokale Epilepsien inkl. West-Syndrom sowie benigne idiopathische Partialepilepsien inkl. Watanabe-Epilepsie) (n=62; 67,4 %) zu einem deutlich größeren Anteil vertreten als die Gruppe der generalisierten Epilepsien (n=20; 21,7 %).

Bei 35 (38 %) Kindern und Jugendlichen bestand eine Epilepsie fokaler und multifokaler Genese (ohne die benignen idiopathischen Partialepilepsien und ohne die altersabhängigen epileptischen Enzephalopathien), sie bildeten damit den relativ größten Anteil unter den Epilepsien. Betrachtet man die näher klassifizierbaren Formen dieser Hauptgruppe, so waren die Epilepsien des Frontallappens (n=5, 14,3 % der fokalen Epilepsien) am häufigsten.

Bezogen auf die Gesamtheit aller Epilepsien standen die benignen idiopathischen Partialepilepsien prozentual an zweiter Stelle (n=22, 23,9%). Von diesen gutartigen fokalen Epilepsien zählten 12 Fälle (54,6 %) zu der benignen Epilepsie mit zentrotemporalen *sharp waves* (Rolando-Epilepsie), bei 7 Patienten (31,8%) lag ein Panayiotopoulos-Syndrom vor.

Zu den häufigsten Anfallssymptomen des Panayiotopoulos-Syndroms zählten iktales Erbrechen sowie Übelkeit und Würgereiz, die von 57,1 % der betroffenen Kinder berichtet wurden. Etwas weniger als die Hälfte (42,9 %) der Kinder klagte über iktale Kopfschmerzen. In jeweils etwa einem Drittel (28,6 %) der Fälle traten die zerebralen Anfälle schlafgebunden auf und dauerten länger als 30 Minuten an.

Unter den idiopathischen Epilepsien mit generalisierten Anfällen (21,7% des Gesamtkollektivs) war die juvenile Absence-Epilepsie mit 4 Fällen (20% der generalisierten Epilepsien) unter den näher klassifizierbaren Subtypen dieser Gruppe am häufigsten.

Zu den besonderen Verlaufsformen von Partialepilepsien des Säuglingsalters zählt die benigne fokale Epilepsie des Säuglingsalters (Watanabe-Epilepsie), die bei 4 Kindern (4,3 %) vorlag. Lediglich bei einem Patienten wurde eine epileptische

Enzephalopathie, und zwar ein West-Syndrom (BNS-Epilepsie) im Rahmen einer Trisomie 21 diagnostiziert.

Die Zahl der Neuerkrankungen an Epilepsien unter den Patienten dieser Studie wies einen deutlichen Altersgipfel im 1. Lebensjahr auf. Kinder mit generalisierten Epilepsien waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel 8,8 Jahre alt, Kinder mit Epilepsien fokaler Genese hingegen mit 5,4 Jahren deutlich jünger. Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen. Von den 91 Patienten waren 45 männlichen und 46 weiblichen Geschlechts.

6 Anhang

Tab. 3.2 Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome

1			**Symptomatische und Gelegenheitskrämpfe sowie spezielle Syndrome**
	1.1		Neugeborenenkrämpfe
		1.1.1	Symptomatische Neugeborenenkrämpfe
		1.1.2	Idiopathische Neugeborenenkrämpfe
	1.2		Posttraumatische Krampfanfälle
	1.3		Fieberkrämpfe
2			**Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen (idiopathische Epilepsien mit generalisierten Anfällen)**
	2.1		Frühkindliche Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (und alternierendem Hemi-Grand-mal)
	2.2		Frühkindliche myoklonische Epilepsien
		2.2.1	Benigne myoklonische Epilepsie
		2.2.2	Schwere myoklonische Epilepsie (Dravet-Syndrom)
	2.3		Frühkindliche myoklonisch-astatische Epilepsie (Doose-Syndrom)
	2.4		Frühkindliche Absence-Epilepsie
	2.5		Epilepsie mit myoklonischen Absencen
	2.6		Absence-Epilepsie des Schulalters (Pyknolepsie)
	2.7		Juvenile Absence-Epilepsie
	2.8		Juvenile myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom)
	2.9		Juvenile Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Aufwach-Epilepsie)
3			**Epilepsien mit Anfällen fokaler und multifokaler Genese**
	3.1	3.1.1	Epilepsien mit einfach-fokalen Anfällen (überwiegend symptomatisch)
		3.1.2	Epilepsia partialis continua
	3.2		Epilepsien mit komplexen Partialanfällen
	3.3		Lokalisationsbezogene Verlaufsformen
		3.3.1	Epilepsien des Temporallappens
		3.3.2	Epilepsien des Frontallappens
		3.3.3	Epilepsien des Okzipitallappens
		3.3.4	Epilepsien des Parietallappens
4			**Altersabhängige epileptische Enzephalopathien**
	4.1		Infantile myoklonische Enzephalopathie
	4.2		Infantile epileptische Enzephalopathie mit Suppression-burst-Muster im EEG
	4.3		Infantile Epilepsie mit migratorischen fokalen Anfällen
	4.4		West-Syndrom
	4.5		Lennox-Gastaut-Syndrom
	4.6		Spät-Lennox-Syndrom

5			**Besondere Verlaufsformen von Partialepilepsien im Säuglingsalter**
6			**Benigne idiopathische Partialepilepsien und verwandte Krankheitsbilder**
	6.1		Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen »sharp waves« (Rolando-Epilepsie)
	6.2		Atypische benigne Partialepilepsie (Pseudo-Lennox-Syndrom)
	6.3		Bioelektrischer Status im Schlaf (ESES)
	6.4		Landau-Kleffner-Syndrom
	6.5		Benigne Partialepilepsie mit affektiver Symptomatik
	6.6		Benigne Partialepilepsie mit okzipitalen Foci
	6.7		Nichtepileptische zerebrale Entwicklungsstörungen mit fokalen »sharp waves«/benignen Epilepsie-typischen Potenzialen im EEG
7			**Besondere Verlaufsformen**
	7.1		Reflexepilepsien
	7.2		Unklassifizierbare Epilepsien

Tabelle 1: Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome (Neubauer und Hahn 2012, S. 21)

Pat.-Nr.	Alter bei erstem klinischen Anfall (Angabe in vollendeten Lebensmonaten)	Geschlecht	EEG-Befund (im Rahmen der Erstdiagnose im UKG)	MRT-Befund (im Rahmen der Erstdiagnose im UKG)	Diagnose
1	29	m	Normalbefund	Gliale Residuen	Epileptische Anfälle im Zusammenhang mit Schlafentzug Symptomatische Epilepsie mit generalisierten zerebralen Krampfanfällen
2	87	m	Gering ausgeprägte multifokal erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft	x	Fokale Epilepsie mit atonen zerebralen Anfällen V. a. fetales Alkoholsyndrom
3	0,1	w	Normalbefund	Verzögerte Myelinisierung der weißen Substanz Substanzdefekte links supraventrikulär und am rechten Thalamus bis in die rechten Colliculi ziehend bei Zustand nach intraventrikulärer Blutung	Kardiopulmonale Reanimation Intraventrikuläre/Intrazerebrale Blutung (IVH III°+) links Symptomatische Epilepsie
4	8	w	Phasenweise statusähnliche hypersynchrone Aktivität über der rechten Hemisphäre	Herpesenzephalitis unter rechts temporaler Betonung, hier Nachweis einer kleinen Einblutung Rechtsseitig darüber hinaus Ausweitung bis in den Inselkortex und nach parietal	Z. n. Herpes-Encephalitis Symptomatische Epilepsie
5	2	m	Fokal erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft, hauptsächlich rechts fronto-parietal Unklare Amplitudenminderung über links fronto-polar	Meningeales, piales Kontrastmittelenhancement im Sinne einer Meningitis beidseits frontoparietal Diffusionseinschränkungen rechts parafalzin und links frontal	Z.n. Meningoenzephalitis durch B-Streptokokken Zerebrale Krampfanfälle Phenobarbital-Therapie
6	169	m	Normalbefund	Hinweise auf anaplastische Anteile des links hochfrontalen Tumors DD Oligodendrogliom oder Oligoastrozytom	Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV) Z.n. Tumorresektion Z.n. 2- 3 zerebralen Krampfanfällen Antiepileptische Therapie
7	10	m	Erhöhte fokale Anfallsbereitschaft frontoparietal links	Alter abgeräumter kompletter Mediainfarkt links Waller'sche Degeneration des Hirnstamms Kleine ältere germinale Blutung rechts peritrigonal Kaliberschmächtige Media links	Hemiparese rechts bei Zustand nach Mediainfarkt links Symptomatische Epilepsie Heterozygote Methylentetra-hydro-folatreduktase (MTHFR) Mutation (677C>T)
8	102	w	Intermittierender Verlangsamungsherd über links zentro-temporo-parietal Generalisierte erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft über der rechten Hemisphäre	Zunehmende zystische Transformation des bekannten Mediateilinfarktes Links	Z.n. Infarkt im Versorgungsbereich der A. cerebri media links und subokklusive Stenose der distalen A. carotis interna links Symptomatische Epilepsie Heterozygote MTHFR-Mutation
9	3	w	Multifokal erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft Hypsarrhythmie	Hirnatrophie und Kolliquationsnekrose nach stattgehabten Mediateilinfarkt links	Z. n. Reanimation bei schwerer dilatativer Kardiomyopathie Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie Mediateilinfarkt links Symptomatische Epilepsie Exitus letalis

Tabelle 2: Symptomatische fokale Epilepsien

Pat.-Nr.	Alter bei erstem klinischem Anfall (Angabe in vollendeten Lebensmonaten)	Geschlecht	EEG-Befund (im Rahmen der Erstdiagnose im UKG)	Genetische Mutation	Syndromdiagnose
1	21	w	Kombinierter Herdbefund beidseits okzipital	Compound heterozygote Mutation im Polymerase Gamma1-Gen	Alpers-Syndrom
2	9	m	Vorwiegend okzipital erhöhte Anfallsbereitschaft	Freie Trisomie 21	Down-Syndrom (BNS-Epilepsie)
3	27	m	Generalisiert erhöhte Anfallsbereitschaft mit irregulären Sharpe-Wave-Komplexen unter Hyperventilation und unter Photostimulation, in Ruhe über rechts fronto-zentro-parietal Zeichen der erhöhten fokalen cerebralen Anfallsbereitschaft	Chromosomenaberration mit terminaler Duplikation (Chromosom 20q13.33, ca.178Kb) und interstitieller Deletion (Chromosom Xp22.31; 1,65 Mb)	Chromosomenaberration mit terminaler Duplikation (Chromosom 20q13.33, ca. 178Kb) und interstitieller Deletion (Chromosom Xp22.31; 1,65 Mb)
4	113	m	Erhöhte fokale Anfallsbereitschaft beidseits frontal	Interstitielle Deletion auf Chromosom 17p11, Karyotyp 47, XYY	Smith-Magenis-Syndrom
5	4	w	Generalisierte Amplitudenminderung	Heterozygote Mutation im POMGnT1-Gen	Muscle-Eye-Brain-Erkrankung
6	76	m	Mittelgradige Allgemeinveränderung Multifokal erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft. Linkshemisphärischer Fokus	Homozygote Mutation im POLR3A-Gen	4 H-Syndrom (Hypomyelinisierung-hypogonadotroper Hypogonadismus-Hypodontie)
7	5	w	Fokal erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft über links temporo-parieto-occipital mit Fortleitung zur Gegenseite und Generalisierungstendenz	Freie Trisomie 13	Pätau-Syndrom

Tabelle 3: Spezielle genetische Krankheitsbilder

7 Literaturverzeichnis

Alarcón G, Valentín A: Introduction to Epilepsy. Cambridge University Press, New York 2012

Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar S (2000): Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: A community-based study. Pediatrics 106, 527–532

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, et al. (2010): Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 51, 676–685

Borusiak P, Zilbauer M, Jenke ACW (2010): Prevalence of epileptiform discharges in healthy children--new data from a prospective study using digital EEG. Epilepsia 51, 1185–1188

Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N (2007): Panayiotopoulos syndrome: a prospective study of 192 patients. Epilepsia 48, 1054–1061

Casetta IP M Faggioli R Cesnik E Simioni V Bencivelli DD Carlo, L Granieri E (2012): Incidence of childhood and adolescence epilepsy: a community-based prospective study in the province of Ferrara and in Copparo, Italy, 1996-2005. Eur J Neurol 19, 312–316

Cesnik E FrancescoFaggioli, RaffaellaMonetti, Vincenza CinziaGranieri, Enrico-Casetta, Ilaria (2013): Incidence of epilepsy in Ferrara, Italy. Neurol Sci 34, 2167–2172

Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L (1989): Prevalence of the Epilepsies in Children and Adolescents. Epilepsia 30, 94–106

Doerfer J, Wässer S (1987): An epidemiologic study of febrile seizures and epilepsy in children. Epilepsy Res 1, 149–151

Doose H, Sitepu B (1983): Childhood epilepsy in a German city. Neuropediatrics 14, 220–224

Duchowny M, Cross H, Arzimanoglou A: Pediatric Epilepsy. McGraw Hill Professional Florida 2012

Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F (2008a): Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. J Child Neurol 23, 878–882

Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F (2008b): Panayiotopoulos syndrome: epidemiological and clinical characteristics and outcome. Eur J Neurol 15, 336–341

Eltze CM, Chong WK, Cox T, Whitney A, Cortina-Borja M, Chin RFM, Scott RC, Cross JH (2013): A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. Epilepsia 54, 437–445

Ferrie CD, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Fejerman N, Fusco L, Grünewald RA, Kanazawa O, Koutroumanidis M, et al. (2007): Autonomic status epilepticus in Panayiotopoulos syndrome and other childhood and adult epilepsies: a consensus view. Epilepsia 48, 1165–1172

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, et al. (2014): ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 55, 475–482

Freitag CM, May TW, Pfäfflin M, König S, Rating D (2001): Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. Epilepsia 42, 979–985

Geerts A, Brouwer O, van Donselaar C, Stroink H, Peters B, Peeters E, Arts WF (2011): Health perception and socioeconomic status following childhood-onset epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. Epilepsia 52, 2192–2202

Karenfort M (2005): Das Panayiotopoulos-Syndrom. Kinderärztl Prax 76, 235

Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA (2002): Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. Epilepsia 43, 1402–1409

Koutroumanidis M (2002): Panayiotopoulos syndrome. BMJ 324, 1228–1229

Kozyrskyj AL, Prasad AN (2004): The burden of seizures in Manitoba children: a population-based study. Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol 31, 48–52

Lada C, Skiadas K, Theodorou V, Loli N, Covanis A (2003): A study of 43 Patients with Panayiotopoulos Syndrome, a common and benign childhood seizure susceptibility. Epilepsia Ser 4 44, 81–88

Lundqvist P, Källén K, Hallström I, Westas LH (2009): Trends in outcomes for very preterm infants in the southern region of Sweden over a 10-year period. Acta Paediatr Oslo Nor 1992 98, 648–653

Meeraus WH, Petersen I, Chin RF, Knott F, Gilbert R (2013): Childhood epilepsy recorded in primary care in the UK. Arch Dis Child 98, 195–202

Neubauer BA, Hahn A: Dooses Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. 12., überarb. Auflage; Springer, Berlin 2012

Panayiotopoulos CP (1989): Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: a 15-year prospective study. Ann Neurol 26, 51–56

Panayiotopoulos C (1999a): Extraoccipital benign childhood partial seizures with ictal vomiting and excellent prognosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66, 82–85

Panayiotopoulos CP (1999b): Early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome: a syndrome to recognize. Epilepsia 40, 621–630

Panayiotopoulos CP (2007): The birth and evolution of the concept of Panayiotopoulos syndrome. Epilepsia 48, 1041–1043

Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Wheless WJ (Hrsg.): Pellock's Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy. 4. Auflage; Demos Medical, New York, 2016

Russ SA, Larson K, Halfon N (2012): A National Profile of Childhood Epilepsy and Seizure Disorder. Pediatrics 129, 256–264

Sillanpää M, Lastunen S, Helenius H, Schmidt D (2011): Regional differences and secular trends in the incidence of epilepsy in Finland: a nationwide 23-year registry study. Epilepsia 52, 1857–1867

Theodore WH, Spencer SS, Wiebe S, Langfitt JT, Ali A, Shafer PO, Berg AT, Vickrey BG (2006): Epilepsy in North America: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the

International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. Epilepsia 47, 1700–1722

Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T, Takaesu E, Aso K, Furune S, Takahashi I (1987): Benign complex partial epilepsies in infancy. Pediatr Neurol 3, 208–211

Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LCL, Nickels KC (2011): Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. Epilepsy Res 95, 110–118

Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. med. Knut Brockmann, Ärztlicher Leiter des Sozialpädiatrischen Zentrums der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen, für die stets freundliche und konstruktive Unterstützung.
Professor Brockmann stand mir vom Beginn der Datensammlung bis zur Vollendung der Dissertation zur Seite, war für mich immer ansprechbar und hat mir damit sehr geholfen.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei den Medizinisch-technischen Assistentinnen für Funktionsdiagnostik (MTAF) des EEG-Labors der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen bedanken, die mir durch professionelle Führung des EEG-Buches Basisinformationen für die weitere Datenermittlung zur Verfügung stellten.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, Leiter der Abteilung Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Beratung zur statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Hanousek, Jugendhilfeplanerin des Landkreises Northeim, Herrn Lottmann, Stabstellenleiter der Stabsstelle Öffentlichkeitsarbeit des Landkreises Göttingen sowie den Kollegen des „Göttinger Statistischen Informationssystems“ (GÖSIS) für die Übermittlung entscheidender Daten zur Berechnung der Inzidenz von Epilepsien im Kindes- und Jugendalter für die Region Göttingen und Umgebung.

Lebenslauf

Mara Elena Isenberg, geboren am 17.09.1990 in Hamburg

Nach dem Abitur im Juni 2010 am Gymnasium am Kattenberge in Buchholz in der Nordheide (Notendurchschnitt: 1,3) begann ich im Wintersemester 2010/11 mein Studium der Humanmedizin in Göttingen.

Im August 2012 absolvierte ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand ich Im April 2016. Nach meinem Praktischen Jahr an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) schloss ich im Mai 2017 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab (Gesamtnote: 1,3).

Ich belegte von Oktober 2013 bis Januar 2014 das Wahlfach „Einführung in die klinische Neuropädiatrie“ an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG). Das Blockpraktikum Pädiatrie folgte im Wintersemester 2014 /15 in der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.

Meine pädiatrischen Famulaturen erfolgten als einmonatige Famulatur im Sozialpädiatrischen Zentrum der UMG und in einer Praxis für Kinder- und Jugendmedizin in Hamburg. Darüber hinaus famulierte ich in folgenden Kliniken der Universitätsmedizin Göttingen: in der Klinik für Neurologie, in der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie sowie in der Klinik für Dermatologie.

Mein Wahltertial des Praktischen Jahres absolvierte ich in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) in der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sowie in der Poliklinik.