

Diplomarbeit

Epilepsie im Kindes- und Jugendalter

eingereicht von

Maxine Heyl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.⁽ⁱⁿ⁾ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.März 2024

Maxine Heyl eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner Familie bedanken für die nichtendende Unterstützung innerhalb und außerhalb des Studiums.

Ein weiterer großer Dank gilt meinem Freund Alexander, der mir seit Jahren mit Rat und Tat zur Seite steht.

Auch meinen Freunden, die meine Studienzeit in Graz mit so besonderen und unvergesslichen Erinnerungen füllten danke ich.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinem Betreuer Herrn Professor Gallistl für die Überlassung des Themas bedanken.

Zusammenfassung

Epilepsie stellt die häufigste chronische neurologische Erkrankung der Kindheit dar, mit einer Prävalenz zwischen 0,5-1%. Die kumulative Inzidenz im Laufe des Lebens einen epileptischen Anfall zu erleiden liegt zwischen 2-5%.

Der erste Häufigkeitsgipfel liegt innerhalb der ersten Lebensjahre. Pädiatrische Epilepsieformen sind vielgestaltig und können unterschiedlich schwere Verläufe nehmen, von selbst-limitierenden Formen, welche keinen Therapiebedarf haben, hin zu Verläufen mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen oder sogar letalem Ausgang.

Diese Arbeit stellt einen Überblick über die häufigsten pädiatrischen Epilepsieformen dar, von den ersten Lebenstagen bis hin zur Jugend. Sie untersucht aktuelle Erkenntnisse zu Ätiologie, Symptomatik und Therapie, wobei einzelne pharmakologische Optionen und Interventionen separat besprochen werden.

Anerkannte Hypothesen bezüglich physiologischer und pathophysiologischer Ursachen für epileptische Anfälle werden als Grundlage für diese Arbeit präsentiert.

Durch signifikante wissenschaftliche Fortschritte hat die genetische Untersuchung innerhalb der letzten Jahrzehnte enorm an Stellenwert gewonnen, und personalisierte Therapieansätze bei bisheriger Medikamentenresistenz könnten in naher Zukunft entwickelt werden.

Dies kann maßgeblichen Einfluss auf das Leben und die Lebenserwartung der einzelnen Patienten haben.

Abstract

Epilepsy is the most common chronic neurological disorder in childhood, with a prevalence of 0.5-1%. The lifetime cumulative incidence of experiencing an epileptic seizure is between 2-5%.

The initial frequency peak of epilepsy is in the early years of life. The forms of pediatric epilepsy are diverse and range in severity from self-limiting conditions that do not require therapy to those causing severe cognitive impairments or potentially fatal outcomes.

This work provides a comprehensive overview of the most prevalent types of pediatric epilepsy, covering the period of infancy through adolescence. It explores current research on etiology, symptoms and therapy, separately discussing individual pharmacological options and interventions.

Recognized hypotheses about physiological and pathophysiological causes are presented as the basis for epileptic seizures.

With significant scientific advancements and increasing importance of genetic testing in recent decades, personalized therapy approaches for patients with resistance to medication may emerge in the near future. This could have a significant impact on the lives and life expectancy of patients.

Inhaltsverzeichnis	Seite
Eidesstattliche Erklärung	2
Zusammenfassung	4
Abstract	5
Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1 Einleitung	10
2 Theoretischer Rahmen	12
2.1 Definition	12
2.2 Klassifikation	13
2.3 Ätiologie	15
2.4 Physiologische Grundlagen	16
2.5 Pathophysiologie epileptischer Anfälle	18
2.6 Diagnostik	21
2.6.1 Elektroenzephalografie	21
2.6.2 Magnetresonanztomografie	25
2.7 Formen der Epilepsie	26
2.7.1 Epilepsieformen bei Neugeborenen	26
2.7.2 Epilepsieformen mit Beginn in der Kindheit	29
2.7.3 Epilepsieformen mit Beginn in der Jugend	35
2.7.4 Epileptische Reaktionen	36
2.7.5 Nicht-epileptische Anfälle	36
3 Material und Methoden	38
4 Ergebnisse	39
4.1 Therapieoptionen der Epilepsie	39
4.1.1 Medikamentöse Therapie	39
4.1.2 Operative und invasive Verfahren	44
4.2 Monogenetische Epilepsiesyndrome	46
4.3 Komorbiditäten	49
5 Diskussion	51
6 Literaturverzeichnis	53

Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge:

ACh:	Acetylcholin
ACTH:	Adrenocorticotropin
ADHS:	Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung
AMPA:	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure
AMWF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ATP:	Adenosintriphosphat
Ca ²⁺ :	Calcium
CT	Computertomografie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG:	Elektroenzephalografie
EPSP:	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
GABA:	γ -Aminobuttersäure
GEFS+:	Genetische Epilepsie mit Fieberkrämpfen
GOF:	Gain of function
ILAE:	International League against Epilepsy
IPSP:	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
K ⁺ :	Kalium
LOF:	Loss of function
Mg ²⁺ :	Magnesium
MRT	Magnetresonanztomografie
Na ⁺ :	Natrium
NMDA:	N-Methyl-D-Aspartat
PDS:	Paroxysmaler Depolarisationsshift (engl. Paroxysmal depolarisation shift)
Rez.:	Rezeptor
SUDEP:	Sudden unexpected death in epilepsy
VNS:	Vagusnervstimulation

Abbildungsverzeichnis	Seite
Abbildung 1: Klassifikation epileptischer Anfälle	13
Abbildung 2: Aktionspotenzial einer Nervenzelle	16
Abbildung 3: Sequenz der Signalübertragung am synaptischen Spalt	17
Abbildung 4: Physiologisches Aktionspotenzial und Bursts bei Absencen	20
Abbildung 5: Delta-Welle	21
Abbildung 6: Theta-Welle	22
Abbildung 7: Alpha-Welle	22
Abbildung 8: Beta-Welle	22
Abbildung 9: Normales EEG	23
Abbildung 10: Sharp-waves	23
Abbildung 11: Sharp-and-slow-waves	23
Abbildung 12: Spikes	24
Abbildung 13: Spike-and-waves	24
Abbildung 14: Polyspike-and-waves	24
Abbildung 15: Hypsarrhythmien eines Säuglings	30
Abbildung 16: Medikamentöse Wirkung an der exzitatorischen Synapse	42
Abbildung 17: GABA _A -Rezeptor mit Bindungsstellen	42
Abbildung 18: Medikamentöse Wirkung an der inhibitorischen Synapse	43

Tabelle 1: Generalisierte Anfallsformen	14
Tabelle 2: Ätiologie epileptischer Anfälle	15
Tabelle 3: Beispiele genetischer Mutationen von Kanälen und Rezeptoren	18
Tabelle 4: Ursachen von Neugeborenenanfällen	26
Tabelle 5: Neonatale Epilepsiesyndrome	27
Tabelle 6: Epilepsiesyndrome der frühen Kindheit	29
Tabelle 7: Epilepsiesyndrome der Kindheit	32
Tabelle 8: Epilepsiesyndrome der Jugend	35
Tabelle 9: Formen von Fieberkrämpfen	37
Tabelle 10: Monogenetische Epilepsieformen und Therapieansätze	46

1 Einleitung

Epilepsie ist eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen. Die kumulative Inzidenz im Verlauf des Lebens einen epileptischen Anfall zu erleiden, liegt zwischen 2-5%. (1)

Eine Inzidenz für Epilepsie ist signifikant abhängig vom Lebensalter, mit einem Gipfel in der frühen Kindheit, der im Erwachsenenalter absinkt und ab dem 60. Lebensjahr einen zweiten Höhepunkt erreicht.

Epilepsien manifestieren sich im Kindesalter etwa zur Hälfte vor dem 10. und zu 2/3 vor dem 20. Lebensjahr. (2, 3)

Aufgrund der hohen Prävalenz im Kindesalter, die zwischen 0,5-1% liegt, haben epileptische Anfälle einen besonderen Stellenwert in pädiatrischen Abteilungen.(2)

Darüber hinaus sollten Eltern ausreichend aufgeklärt werden, um Veränderungen und Warnsignale erkennen zu können und frühzeitig ärztlichen Rat einzuholen.

Diese Arbeit soll eine Übersicht verschiedener Epilepsieformen von Neugeborenen bis hin zu Jugendlichen geben.

Um dies zu veranschaulichen, werden die Epilepsieformen im Einzelnen betrachtet, untergliedert in Ätiologie, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten. Da die Prognosen in Abhängigkeit zu den jeweiligen Syndromen variieren können, werden auch diese analysiert.

Der Schwerpunkt liegt auf neuesten Erkenntnissen bezüglich genetischer Mutationen und der Frage, inwieweit sich dadurch für Patient*innen personalisierte Therapieansätze ergeben können.

Da es im Bereich der Neuropädiatrie eine Vielzahl altersspezifischer Epilepsiesyndrome gibt, welche vereinzelt mit einer schlechten Prognose und Pharmakoresistenz einhergehen, können Erkenntnisse im genetischen Bereich möglicherweise neue Therapieoptionen anbieten und eine Anfallsreduktion ermöglichen.

Da Epilepsien im Kindesalter sehr vielgestaltig sein können, wird in dieser Arbeit der Fokus auf die häufigsten Syndrome der kindlichen Entwicklungsperioden, vom Neugeborenen bis hin zur Jugend eingegangen.

Für die Recherche zur Thematik wurde eine systematische Literaturreview durchgeführt. Diese wurde initial mit gängigen Lehrbüchern der Neurologie und Neuropädiatrie durchgeführt und im Verlauf durch aktuelle Leitlinien und Publikationen der letzten 5 Jahre ergänzt.

Zur Behandlung des Themas Epilepsie im Kindesalter folgt diese Arbeit dem folgenden Aufbau:

zunächst werden Begriffe wie Epilepsie, epileptische Anfälle und Krampfanfälle voneinander abgegrenzt, um Unklarheiten in der Kommunikation zu vermeiden.

Im weiteren Verlauf werden die physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen beleuchtet, welche an der Entstehung epileptischer Anfälle beteiligt sind.

Da die Klinik vor allem bei Neugeborenen häufig nicht eindeutig ist, werden diagnostische Methoden wie die Elektroenzephalografie und Magnetresonanztomografie gesondert behandelt.

Die Formen der Epilepsien werden altersspezifisch unterteilt in Neugeborenenanfälle, Epilepsieformen der Kindheit und der Jugend.

Die Behandlungsformen werden in medikamentöse und interventionelle Möglichkeiten unterteilt.

Bis dato gesicherte genetische Ursachen für epileptische Anfälle werden im Einzelnen besprochen und die Möglichkeiten personalisierter Therapieansätze erörtert.

Da Epilepsien nicht nur für die betroffenen Patient*innen, sondern auch die Familien eine besondere Herausforderung darstellen können, wird abschließend das Leben mit Epilepsie und die Komorbiditäten verdeutlicht.

2 Theoretischer Rahmen

2.1 Definition

Der Begriff Epilepsie kann gleichermaßen von dem lateinischen Wort „*epilēpsia*“ sowie dem altgriechischen Wort „*epilēpsía*“ (*ἐπιληψία*) abgeleitet werden, welches „das Ergriffensein (von einer Krankheit) bzw. (Krankheits-)Anfall“ bezeichnet. (4)

Die Begriffe Krampfanfall, epileptischer Anfall und Epilepsie sind eng miteinander verbunden, jedoch ist eine Differenzierung notwendig.

Ein Krampfanfall ist ein unkontrollierter Anspannungs- und Entspannungszustand der Muskeln. Dieser kann durch Epilepsie, neurologische Störungen, Infektionen, Vergiftungen oder Traumata ausgelöst werden.

Ein epileptischer Anfall ist eine spezifische Form des Krampfanfalls, welcher durch eine Funktionsstörung im Gehirn verursacht wird. Diese Störung führt zu abnormen elektrischen Entladungen im Gehirn und kann zu verschiedenen Arten von Symptomen führen, unter anderem Muskelkontraktionen, Veränderungen des Bewusstseins oder sensorische Phänomene. (3)

Während epileptische Anfälle bei vielen Erkrankungen oder Störungen ein Symptom sein können, versteht man unter dem Begriff der Epilepsie wiederkehrende epileptische Anfälle ohne direkt erkennbare Ursache.

Für die Definition einer Epilepsie müssen mindestens zwei nicht-provozierte Krampfanfälle, mehr als 24 Stunden voneinander getrennt auftreten, oder ein epileptischer Anfall bei Patient*innen mit sehr hohem Risiko eines erneuten Anfalls innerhalb von 10 Jahren.

Das erhöhte Risiko lässt sich anhand von EEG-Befunden oder klinischen Merkmalen feststellen. (5)

Ein Status epilepticus bezeichnet einen epileptischen Anfall, der länger als 15 Minuten andauert und mit Veränderungen des Bewusstseins einhergehen kann. Ein Status

epilepticus kann konvulsiv und nichtkonvulsiv sein, wobei letzterer aufgrund der unterschwelligeren Symptomatik, wie Stupor oder Dämmerzustand, in einigen Fällen nur durch das EEG diagnostiziert werden kann.

Ein Status epilepticus ist ein neurologischer Notfall und benötigt eine stationäre Behandlung und sofortige Anfallsunterbrechung, um zerebrale Schädigungen zu vermindern. (2)

2.2 Klassifikation

Die Einteilung epileptischer Anfälle und Epilepsien wurde 2017 durch die ILAE (International League Against Epilepsy) standardisiert.

Diese Klassifikation stellt eine Einordnung auf drei Ebenen dar, wie in Abbildung 1 dargestellt ist.

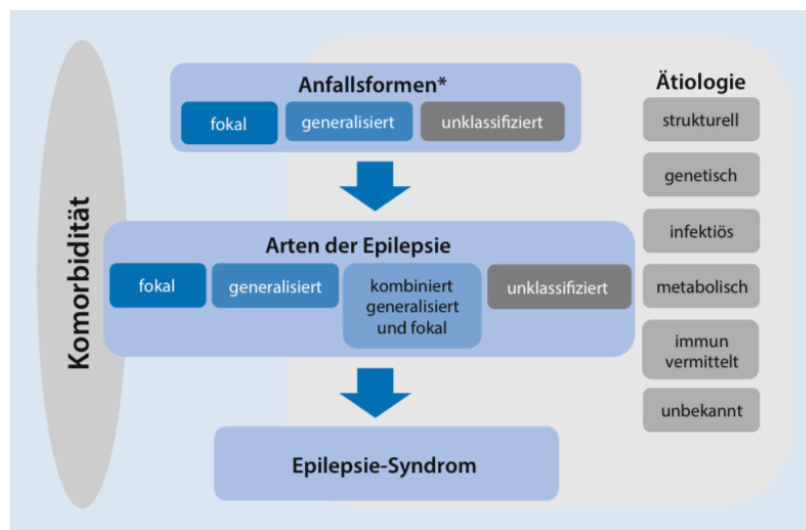


Abbildung 1: Klassifikation epileptischer Anfälle (6)

Die erste Stufe beschreibt die Anfallsform, dies impliziert, dass die Diagnose „Epileptischer Anfall“ schon gestellt wurde.

Eine Einteilung kann aufgrund des Beginns in fokal, generalisiert oder einen Anfall mit unbekanntem Beginn erfolgen.

Die zweite Stufe ist die Art der Epilepsie, was eine Diagnosesicherung der Epilepsie voraussetzt.

Eine weitere Einteilung hierzu sind generalisierte, fokale, kombinierte generalisierte und fokale oder unklassifizierte Epilepsien. (6)

Die dritte Stufe ist die Diagnose eines Epilepsiesyndroms.

Die Klassifikation epileptischer Syndrome bezieht sich auf das Gesamtbild der Epilepsie, einschließlich klinischer Merkmale, Altersgruppe und EEG-Befunde sowie der zugrunde liegenden Ursache.

Dies umfasst eine Vielzahl an Syndromen, welche von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter auftreten können. (6)

Bei generalisierten epileptischen Anfällen können unterschiedliche Anfallsformen isoliert oder gemeinsam auftreten, wie in Tabelle 1 beschrieben.

Bezeichnung	Beschreibung
Absence	Plötzlich einsetzende Bewusstseinspause von 15-30 Sekunden, die ebenso plötzlich endet
Myoklonisch	Blitzartige symmetrische Muskelzuckungen, meist die obere Extremität betreffend
Atonisch (astatisch)	Plötzlicher kurzanhaltender Tonusverlust; es kommt häufig zu Stürzen
Tonisch	Wenige Sekunden anhaltende symmetrische Muskelverkrampfungen, mit Beugung des Kopfes und Anheben der Arme
Klonisch	Symmetrische rhythmische Muskelkontraktionen, längere Dauer als Myoklonien
Tonisch-klonisch	Initial tonische Phase gefolgt von klonischer Phase; nach Abklingen der Klone kommt es zu Erschöpfung und meist tiefem Schlaf

Tabelle 1: Generalisierte Anfallsformen (2)

2.3 Ätiologie

Die Ursachen von epileptischen Anfällen und Epilepsien sind vielfältig und müssen durch eine umfassende Diagnostik bestätigt werden, nicht zuletzt, um eine mögliche Grunderkrankung feststellen bzw. ausschließen zu können.

Eine Klärung der Ursache ist bei epileptischen Anfällen unerlässlich, da dies unmittelbare Auswirkungen auf die Therapie haben kann. (6)

Die Tabelle 2 stellt die häufigsten Ursachen für epileptische Anfälle dar.

Ätiologie	Beispiele
Mutationen	Einzelne Gene: <ul style="list-style-type: none"> - KCNQ2, - SCN2A Chromosomale Abnormalitäten: <ul style="list-style-type: none"> - Trisomie 21, - Angelman-Syndrom
Metabolisch	Porphyrie Urämie
Strukturell	<u>Erworben:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Schädel-Hirn-Traumata - Insulte - Infektionen <u>Angeboren:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung
Raumforderungen	Neurokutane Syndrome Tuberöse Sklerose
Tumoren	Metastasen Glioblastom
Infektionen	HIV Tuberkulose Zytomegalie-Virus
Zerebrovaskuläre Störungen	Malformationen Aneurysmen
Immunologische Störungen	Autoimmunenzephalitis

Tabelle 2: Ätiologie epileptischer Anfälle (6, 7)

2.4 Physiologische Grundlagen

Die Grundlage für schnelle Erregungsbildung an Neuronen bilden Aktionspotentiale. Es handelt sich dabei um schnelle Änderungen des Membranpotenzials, welche stets nach einem einheitlichen Muster ablaufen:

das Ruhemembranpotenzial liegt bei ca. -75mV .

Bei Eintreffen eines Aktionspotenzials kommt es zur Öffnung schneller spannungsabhängiger Natriumkanäle. Der Einstrom von Kationen in die Zelle verbunden mit einem Anstieg des Membranpotentials ist die Folge. Mit Erreichen eines Schwellenpotenzials von -60mV öffnen sich weitere Natriumkanäle, was durch einen steilen Anstieg gekennzeichnet ist.

Ist das Spitzenpotential von bis zu $+30\text{mV}$ erreicht, schließen die Natriumkanäle und es kommt zum Öffnen von spannungsabhängigen Kaliumkanälen; Kalium wird freigesetzt. Das Membranpotenzial nähert sich dem Ruhemembranpotenzial wieder an. (8)

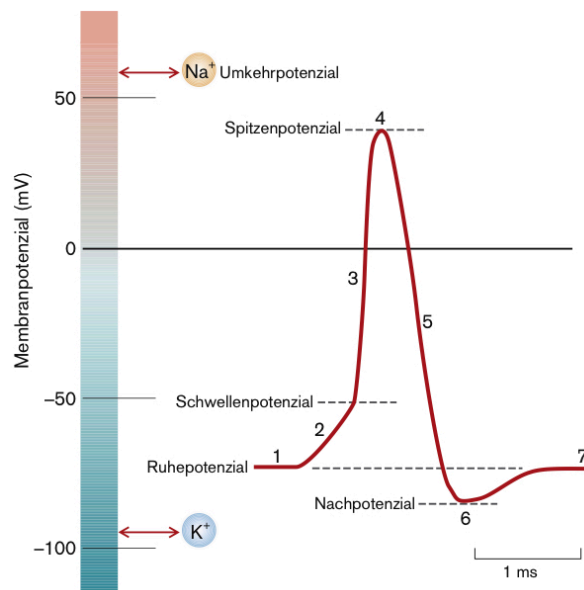


Abbildung 2: Aktionspotenzial einer Nervenzelle (8)

Neurone können mit anderen Neuronen über chemische Botenstoffe, sogenannte Neurotransmitter, kommunizieren. Diese werden über die präsynaptische Membran in den synaptischen Spalt freigesetzt und binden an Rezeptoren der postsynaptischen Membran. Die Neurotransmitter werden Ca^{2+} -abhängig freigesetzt, somit kommt es bei Depolarisation der präsynaptischen Membran durch Aktionspotenziale zur Öffnung

spannungsabhängiger Calciumkanäle, und Freisetzung der transmittergefüllten Vesikel in den synaptischen Spalt. (8)

Nach Exozytose werden Vesikel durch Endozytose zurückgewonnen. Es herrscht somit ein stetes Gleichgewicht von Fusion und Rückgewinnung.

Neurotransmitter werden hinsichtlich der Effekte, welche sie an der postsynaptischen Membran auslösen, differenziert.

Zu den exzitatorischen Transmittern zählt unter anderem Glutamat, was eine Depolarisation an der postsynaptischen Membran verursacht.

Zu den inhibitorischen Transmittern gehört unter anderem γ -Aminobuttersäure (GABA), und Glycin, die eine Hyperpolarisation zur Folge haben und dadurch hemmend wirken.

(8, 9)

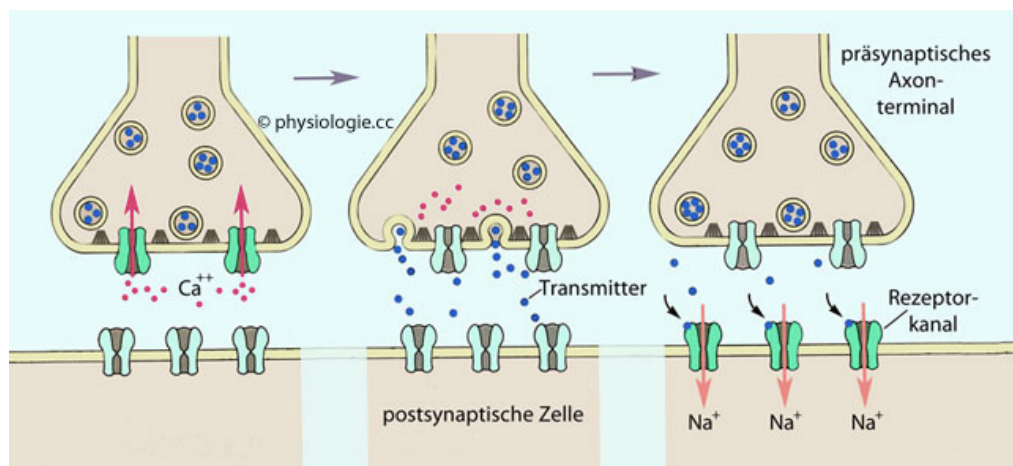


Abbildung 3: Sequenz der Signalübertragung am synaptischen Spalt (9)

Eine Berücksichtigung der physiologischen Grundlagen ist für das Verständnis der genetischen Mutationen von Ionenkanälen und Rezeptoren und daraus resultierende Therapieoptionen von elementarer Bedeutung.

Epilepsie	Gen	Protein	Erbgang
Benigne familiäre neonatale Krampfanfälle	KCNQ2	Spannungsgesteuerter K ⁺ -Kanal	Autosomal dominant
Benigne familiäre infantile Krampfanfälle	SCN2A	Na ⁺ -Kanal (Typ 2)	Autosomal dominant
GEFS+	GABRG2	GABA-Rezeptor (Untereinheit γ -2)	Autosomal dominant
Frühbeginnende epileptische Enzephalopathie	GRIN2B	Glutamat-Rezeptor (NMDA 2B)	Autosomal dominant
Nächtliche Frontallappen-Epilepsie	CHRNA4	Neuronale nikotinerge ACh-Rez. Alpha 4	Autosomal dominant

Tabelle 3: Beispiele genetischer Mutationen von Kanälen und Rezeptoren (7)

2.5 Pathophysiologie epileptischer Anfälle

Epileptogenese

Ursächlich für die Entstehung einer epileptischen Aktivität ist die anfallsartige synchrone Entladung von Neuronen, der sogenannte paroxysmale Depolarisationsshift (PDS).

Bei dem PDS kommt es in potenziell epileptogenem Hirngewebe, meistens im Kortex, zu schnellen, rezidivierenden Membrandepolarisationen. Grund für diese abnorme zerebrale Erregungssteigerung ist die Stabilität der Membranpotenziale beteiligter Nervenfasern. Die Erregbarkeit wird durch exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP) und inhibitorische postsynaptische Potenziale (IPSP) geregelt, wobei EPSP steigernd und IPSP hemmend wirken. (10)

Infolge einer Übererregbarkeit der Nervenzelle kommt es zu einer raschen und abnormen Serie von Aktionspotenzialen, sogenannten Bursts, kombiniert mit einem verlängerten Einstrom von Ca²⁺ in das Zellinnere und einer anschließend verlängerten Refraktärzeit. Dadurch ist die Membran für kurze Zeit nicht mehr erregbar. Die Ca²⁺-Wellen breiten sich über Gap Junctions von Gliazellen aus und wenn genügend benachbarte Neuronen erregt werden, kommt es zu einem epileptischen Anfall. (10, 11)

Diese Bursts lassen sich oberflächlich im EEG ableiten, je mehr Nervenzellen synchron beteiligt sind, umso höher wird die Amplitude der steilen Welle. (10)

Der PDS kann zum einen durch eine **pathologische Erregung** in Nervenzellen oder eine **fehlende Begrenzung der Erregung** stattfinden.

Zu Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit können Störungen an spannungsgesteuerten Ionenkanälen (Na^+ , Ca^{2+} , K^+) oder Rezeptoren von Neurotransmittern beteiligt sein, welche durch genetische Mutationen entstehen.

Durch solche Dysfunktionen kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen neuronaler Erregung und Hemmung zugunsten der Exzitabilität. Der wichtigste Neurotransmitter mit erregender Wirkung, also eine Depolarisation an der postsynaptischen Membran bewirkend, ist Glutamat, wohingegen GABA zu einer Hyperpolarisation führt und dadurch inhibitorisch wirkt. (3, 12)

Auch durch strukturelle Veränderungen, z. B. durch erworbene oder angeborenen Schädigungen, kann es zu neuronaler Hyperexzitabilität und Dysfunktion neuronaler Netzwerke kommen.

Fokale Anfälle

Bei fokalen Anfällen kommt es im Kortex und innerhalb einer begrenzten Kortexregion zu kreisförmigen Verschaltungen von Neuronen. Je nach betreffender Hirnregion treten unterschiedliche Symptome auf.

Die meisten fokalen Anfälle gehen aus dem Hippocampus hervor, einer Region, die sehr vulnerabel ist gegenüber Schädigungen, z.B. durch Hypoxie oder Entzündungen, was wiederum zu einer verminderten Hemmung führen kann. Durch lokale Zelluntergänge, z.B. durch hypoxische Zellschädigung oder durch epileptische Anfälle, kommt es zu neuronalen Reparaturvorgängen, wodurch wiederum die Neigung zu epileptischen Anfällen verstärkt werden kann. (12)

Primär generalisierte Anfälle

Bei primär generalisierten Anfällen geht man von einer Fehlfunktion zwischen Neuronen des Zwischenhirns und des Kortex beider Hemisphären aus. (12)

Absencen

Konkreter hingegen sind die Hypothesen bezüglich der Entstehung von Absencen. So nimmt man an, dass sie von thalamo-kortikalen Neuronen der Großhirnrinde ausgehen, welche als Schrittmacherzellen fungieren.

Diese Neuronen können nach zwei unterschiedlichen Mustern feuern, die in Abhängigkeit zum jeweiligen Ruhemembranpotential stehen. (12)

1) Ruhemembranpotential: -60mV (physiologisch)

Bei einem Ruhemembranpotential löst ein Depolarisationsreiz durch Aktivierung spannungsabhängiger Na^+ -Kanäle ein langsames, gleichförmiges Feuern von Aktionspotentialen aus. (12)

2) Ruhemembranpotential: -80mV

Bei einem Ruhemembranpotential von -80mV kommt es zur Aktivierung von T-Typ Ca^{2+} -Kanälen. Bei Depolarisation erfolgt ein Einstrom von Ca^{2+} , was zu einer verstärkten Depolarisation führt, und kurze, hochfrequente Salven auslösen kann (sog. Bursts).

Wenn ein Depolarisationsreiz auf ein hyperpolarisiertes Neuron trifft, entsteht eine Salve hochfrequenter Aktionspotenziale.

Anschließend kommt es durch Öffnung spannungsabhängige Kaliumkanäle zur Repolarisation. Hyperpolarisationen und Bursts können in Folge weiterhin auftreten.

Da GABA zu einer Hyperpolarisation führt, sind Medikamente, die eine Verstärkung der GABA-Wirkung als Folge haben nicht bei Absencen einzusetzen, da diese die Absencen verlängern können. Stattdessen hat sich gezeigt, dass Ethosuximid, ein Ca^{2+} -Kanalblocker vom T-Typ, sehr erfolgreich bei Absencen wirkt. (1, 12)

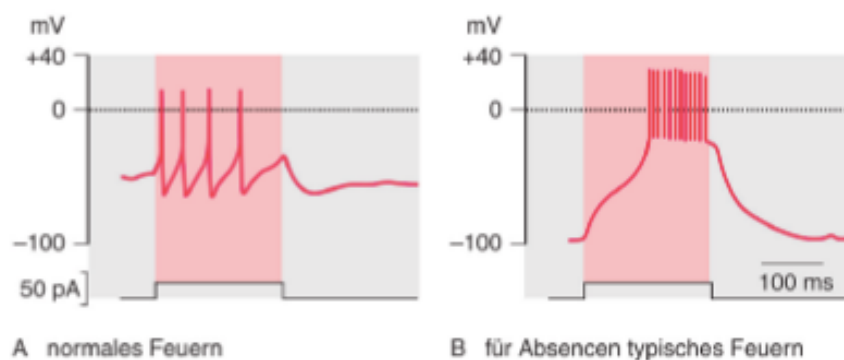


Abbildung 4: Physiologische Aktionspotenziale (links) und Bursts bei Absencen (rechts) (12)

2.6 Diagnostik

Für die Diagnosestellung epileptischer Anfälle ist die Fremdanamnese, mit Symptomen und Begleitumständen eine wichtige Säule. Ferner können der EEG-Befund und bildgebende Verfahren zur Demarkierung zerebraler Auffälligkeiten Aufschluss geben.

2.6.1 Elektroenzephalografie (EEG)

Mit einem EEG lassen sich elektrische Impulse von Neuronen im Gehirn nachweisen. Dazu werden Elektroden am Kopf befestigt, welche, an einen Computer angeschlossen, die Hirnaktivität über einen bestimmten Zeitraum aufzeichnen.

Über Frequenz und Amplitude der elektrischen Impulse können häufig Rückschlüsse auf neurologische Störungen oder Epilepsien gezogen werden. (13)

Das EEG stellt die Basis der Epilepsie-Diagnostik dar und reicht bei bestimmten Epilepsiesyndromen wie etwa dem West-Syndrom häufig zur Diagnosesicherung aus.

Das EEG lässt sich aufgrund unterschiedlicher Frequenzen in sogenannte Frequenzbänder und Wellen einteilen. (14)

Delta-Wellen:

Delta-Wellen sind durch niedrige Frequenzen (0,1 bis <4 Hz) gekennzeichnet, und können in Tiefschlafphasen oder während einer Hypnose auftreten. Bei Neugeborenen und Säuglingen können sie auch im Wachzustand physiologisch sein.

Treten diese EEG-Zeichen beim Erwachsenen im Wachzustand auf, ist dies pathologisch und kann Zeichen einer Hirnläsion, z. B. durch Blutungen oder Insulte sein. Auch bei einer Temporallappenepilepsie sind intermittierend Delta-Wellen im EEG sichtbar. (14)



Abbildung 5: Delta-Wellen (1)

Theta-Wellen:

Theta-Wellen haben eine Frequenz zwischen 4 und 8 Hz und sind im EEG bei Schläfrigkeit sichtbar. Im Kleinkinderalter sind sie auch im Wachzustand physiologisch. Bei Erwachsenen können sie im Wachzustand ähnlich wie bei Delta-Wellen hinweisend

auf Hirnfunktionsstörungen sein. (14)



Abbildung 6: Theta-Wellen (1)

Alpha-Wellen:

Alpha-Wellen haben einen Frequenzbereich zwischen 8 und 13 Hz und werden mit leichter Entspannung assoziiert, in der Regel bei geschlossenen Augen. (14)



Abbildung 7: Alpha-Wellen (1)

Beta-Wellen:

Beta-Wellen haben einen Frequenzbereich zwischen 13 und 30 Hz und können in 8% der Fälle physiologisch vorkommen.

Haben die Wellen eine niedrige Amplitude, sind sie oft mit Konzentration oder Anspannung verbunden. Sie können auch nach Einnahme bestimmter Medikamente auftreten. (14)



Abbildung 8: Beta-Wellen (1)

Grundaktivität:

In den ersten Lebensmonaten stellen Delta-Wellen die dominierende Frequenz dar und werden bei einer normalen Entwicklung im 5. – 6. Lebensjahr durch Theta-Wellen abgelöst.

Diese nimmt nach dem 6. Jahr ab und die Alpha-Aktivität wird von nun an die dominierende Frequenz. Bei fast allen Kindern ist Beta-Aktivität nachweisbar. (14)

Beispiel eines normalen EEGs:

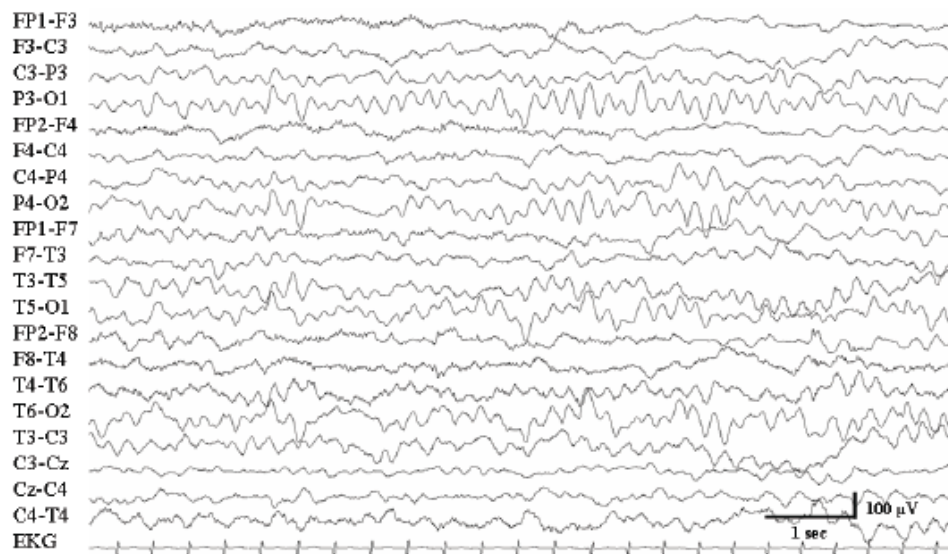


Abbildung 9: Normales EEG eines 3 Monate alten Säuglings (13)

Typische iktale und interiktale Muster:

Sharp-waves:

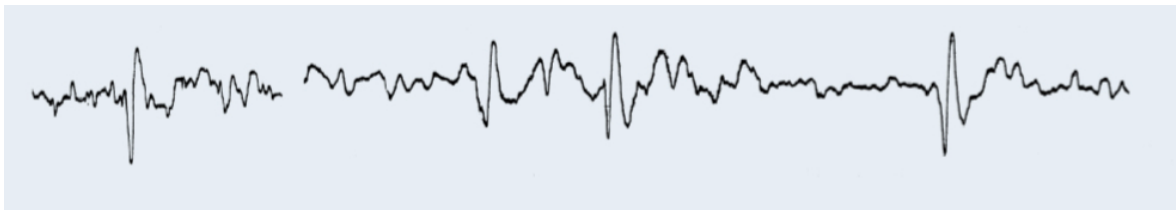


Abbildung 10: Sharp-waves (1)

Scharfe bzw. steile Wellen die häufig bei fokalen Anfällen wie z.B. Temporallappenepilepsie auftreten.

Sharp-and-slow-waves:

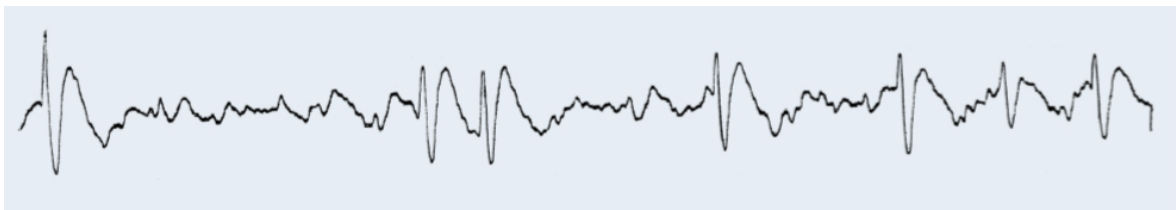


Abbildung 11: Sharp-and-slow-waves (1)

Biphasische scharfe Wellen mit langsam abfallenden Wellen, welche häufig bei myklonisch-astatischen Anfällen wie bei Lennox-Gastaut-Syndrom zu sehen sind. (1)

Spikes:

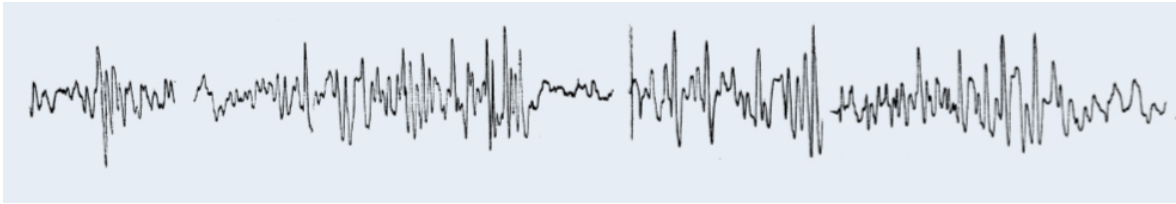


Abbildung 12: Spikes (1)

Hochfrequente und hochamplitudinale Spikes, welche typischerweise zu Beginn von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu sehen sind. (1)

Spike-and-waves:

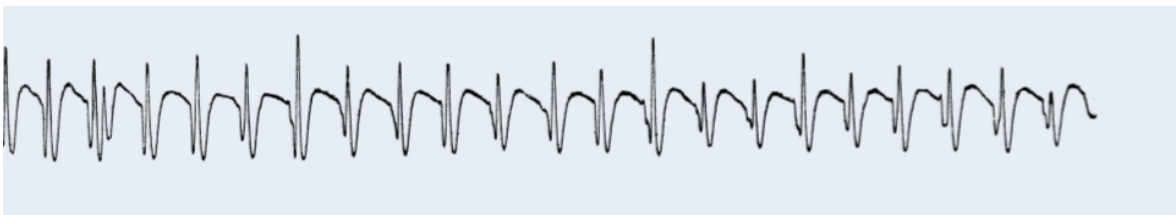


Abbildung 13: Spike-and-waves (1)

Diese Komplexe sind typisch für Absencen des Schulalters. (1)

Polyspike-and-waves:

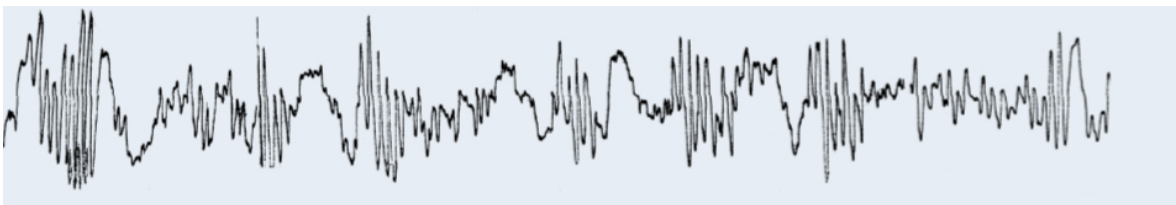


Abbildung 14: Polyspike-and-waves (1)

Salven initialer Spitzen mit nachfolgenden langsamen Wellen, häufig bei Janz-Syndrom.

(1)

2.6.2 Magnetresonanztomografie (MRT)

In der Akutsituation wird zum Ausschluss zerebraler Blutungen oder Insulte meist eine Computertomografie (CT) durchgeführt, da sie eine höhere Sensitivität für aktive Blutungen hat und deutlich schnellere Ergebnisse liefert.

Im weiteren Verlauf bietet die MRT eine sensitivere Methode, um strukturelle Veränderungen darzustellen. (15)

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren, welches Schnittbilder erzeugen kann und keine Röntgenstrahlung verwendet.

Es hat im Vergleich zur CT und Röntgenstrahlung den höchsten Weichteilkontrast und eignet sich dadurch am besten zur Beurteilung des Gehirns. (16)

Für Epilepsie gibt es ein spezielles MRT-Protokoll, welches unterschiedliche Sequenzen und Ebenen enthält und die Schichtdicke vorgibt.

Die Sequenzen können je nach Alter der betroffenen Person variieren, was durch den unterschiedlichen Wassergehalt des Gehirns bedingt ist.

Aus der MRT können Informationen bezüglich Reifung des Gehirns, Raumforderungen, narbige Läsionen und Malformationen gezogen werden.

Auch lassen sich Hinweise auf ödematöse Aufschwemmungen erkennen. (15)

Eine MRT-Untersuchung bildet eine wichtige diagnostische Ergänzung, da sich zerebrale Veränderungen demarkieren lassen und weitere Aufschlüsse über Epilepsie geben können.

2.7 Formen der Epilepsie

2.7.1 Epilepsieformen bei Neugeborenen

Die Häufigkeit epileptischer Anfälle bei Neugeborenen wird bei Reifgeborenen auf etwa 2 bis maximal 5 pro 1000 Lebendgeburten angegeben. Je nach Gestationsalter ist die Häufigkeit bei Frühgeborenen höher, mit einer Inzidenz von 10 bis 15 pro 1000 Lebensgeburten. Diese Anfälle als solche zu erkennen, stellt eine Herausforderung dar. (3)

Das unreife Gehirn Neugeborener zeigt einige Unterschiede zu dem des Erwachsenen auf, welche es anfälliger für epileptische Krampfanfälle macht.

Bei ersteren bestehen von Natur aus eine gesteigerte Exzitation und verminderte Inhibition. Dies soll neuronales Wachstum und synaptische Vernetzungen fördern.

Der Neutransmitter GABA, der im reifen Gehirn durch einen Chlorid Einstrom und daraus resultierende Hyperpolarisation hemmend wirkt, führt bei Neugeborenen jedoch zu einem Chlorid-Ausstrom und einer Depolarisation. Die Folge ist eine Erregung an der postsynaptischen Membran. (7, 17)

Anfälle im Neugeborenenalter sind meist symptomatischer Genese. (3)

Die untenstehende Tabelle 4 zeigt die häufigsten Ursachen für Krampfanfälle bei Neugeborenen, allen voran hypoxisch bedingte Enzephalopathien.

Ätiologie	Beginn
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	Innerhalb der ersten 24 h
Ischämischer Insult	Erste Lebenswoche
Intrakranielle Hämorrhagie	Erste Lebenswoche
Genetische Syndrome	In utero bis einige Wochen postpartal
Intrazerebrale Infektion	Tage bis Wochen
Zerebrale Malformation	Variabler Beginn
Metabolisch	Erste Tage

Tabelle 4: Ursachen von Neugeborenenanfälle (17)

Neonatale Epilepsiesyndrome

Syndrom	Merkmal	Beginn	Ätiologie/ Genmutation	Prognose
Selbst-limitierende Anfälle	Klonische Anfälle (ein- bis zweiseitig)	4. bis 6. Lebenstag	Meistens unbekannt; Selten: KCNQ2	Gut, meist innerhalb 48h regredient
Selbst-limitierende familiäre neonatale Epilepsie	Fokale tonische Anfälle, häufig mit Apnoe	2. bis 3. Tag	KCNQ2, KCNQ3, SCN2A	Gut, meist regredient bis zum 6. Monat; selten Übergang in andere Epilepsiesyndrome
Ohtahara Syndrom (frühe infantile epileptische Enzephalopathie)	Tonische Anfälle, epileptische Spasmen	Ersten zwei Lebenswochen	Strukturelle Malformation; u.a. betreffend: KCNQ2, SCN2A,	hohe frühzeitige Mortalität, schwere Entwicklungsstörungen; Progression zu West-Syndrom möglich
Frühe myoklonische Enzephalopathie	Multifokale Myoklonien	Stunden bis Monate	Metabolisch; GABRA1, TBC1D24	Hohe frühzeitige Mortalität, schwere Entwicklungsstörungen
Epilepsie im Säuglingsalter mit migrierenden fokalen Anfällen	Fokale klonische und/oder tonische, wandernd	Tage bis Monate	u. a. Variationen in KCNT1, SCN2Q, SCN1A, TBC1D24	Schlecht, refraktäre Anfälle, schwere Entwicklungsstörungen

Tabelle 5: Neonatale Epilepsiesyndrome (7, 17, 18)

Diagnostik

Selbst erfahrene Mediziner*innen können epileptische Anfälle bei Neugeborenen nicht mit Sicherheit erkennen, vor allem bei fokalen Anfällen mit sensorischen Phänomenen ist dies nahezu unmöglich.

Umso wichtiger ist es, bei Neugeborenen mit einem hohen Risiko, wie einer perinatalen Asphyxie, Chorioamnionitis oder maternaler HPV-Infektion, großzügiges Monitoring mit kontinuierlicher EEG-Überwachung für mindestens 24 Stunden anzuordnen. (17)

Von zentraler Bedeutung ist es reversible Ursachen wie Hypoglykämie oder Elektrolytentgleisungen beim Auftreten von Krampfanfällen auszuschließen.

Bei Verdacht auf zerebrale Anomalien oder Malformationen sollten zerebrale Magnetresonanztomografie-Untersuchungen durchgeführt werden. (17)

Therapie

Erstlinientherapie:

- Phenobarbital,
- Fosphenytoin: oft in Kombination mit Phenobarbital, wenn dies allein nicht ausreicht,
- Levetiracetam,
- Hypothermie: bei hypoxisch-ischämischen Anfällen wird es zur Neuroprotektion eingesetzt; wirkt antikonvulsiv. Jedoch sollte während einer Hypothermie und nachfolgender Erwärmung eine kontinuierliche EEG-Kontrolle erfolgen, um mögliche Anfälle frühzeitig zu erkennen. (17)

Prognose

Trotz großer Fortschritte in der intensivmedizinischen Versorgung von betroffenen Neugeborenen ist die Sterblichkeit im Krankenhaus noch sehr hoch, bei Frühgeborenen bis zu 35% und bei Reifgeborenen 15%.

Anfälle in diesem Lebensabschnitt können zu Veränderungen der neuronalen und synaptischen Verbindungen führen und im späteren Leben die Ursache motorischer und kognitiver Einschränkungen sein. Je länger die Anfälle andauern desto gravierender sind die Auswirkungen. (17)

2.7.2 Epilepsieformen mit Beginn in der Kindheit

1) Beginn in der frühen Kindheit

Die Neugeborenenperiode endet per definitionem nach der 4. Lebenswoche. Um die Epilepsiesyndrome der Kindheit besser aufzuschlüsseln zu können, werden die Formen mit Manifestationsalter im ersten Lebensjahr gesondert beschrieben.

Syndrom	Merkmal	Ätiologie	Therapie	Prognose
Myoklonische Epilepsie des Säuglingsalters	Myoklonien (oft durch Geräusche oder Berührung getriggert)	Vermutlich genetisch	Valproinsäure	Günstig, ca. 10-20% können Epilepsie entwickeln
Selbst-limitierende familiäre frühkindliche Epilepsie	Fokal mit sekundärer Generalisierung möglich	Genetisch: <i>PRRT2</i> <i>SCN2A</i> <i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>	Carbamazepin	Günstig, meist spontane Remission
Myoklonische Epilepsie ohne fortschreitende Störung	Myoklonisch	Genetisch: Angelman Wolf-Hirschhorn	Valproinsäure, Levetiracetam, Benzodiazepine Ethosuximid ACTH	Abhängig von der Grunderkrankung

Tabelle 6: Epilepsiesyndrome der frühen Kindheit (7, 18, 19)

West-Syndrom

Das West-Syndrom, früher auch Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (BNS) genannt, ist eine epileptische Enzephalopathie, welche sich innerhalb des ersten Lebensjahrs durch Krampfanfälle manifestiert. (7)

Die Anfälle treten meist in der Aufwachphase auf, und haben den Namen BNS durch die typische Präsentation:

- Blitz-Anfall: Myoklonie („zuckt wie vom Blitz getroffen“)
- Nick-Anfall: Nickende Bewegung des Kopfes und Beugung nach vorne
- Salaam-Anfall: gleichzeitig zum Nicken kommt es zur Anhebung der Arme „wie beim orientalischen Friedensgruß“ (13)

Die Spasmen sind in Einzelfällen diskret und dauern mitunter nur etwa 1 Sekunde. Sie treten oft in Clustern auf, bis zu 100 Spasmen nacheinander.

Im EEG lassen sich die charakteristischen **Hypsarrhythmien** erkennen, gesteigerte unregelmäßige und variable Aktivitäten mit vielen Spikes, welche in multiplen Ableitungen zu sehen sind. (13)

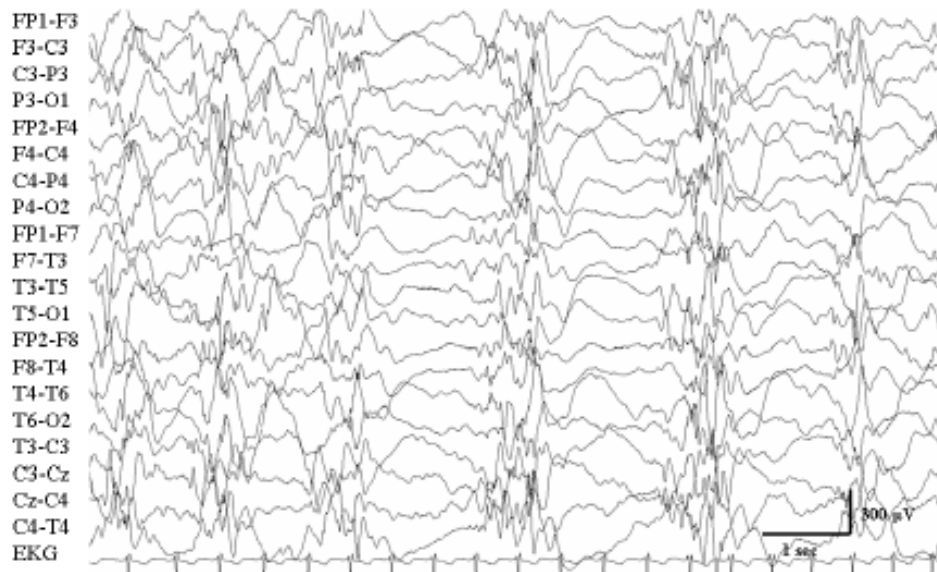


Abbildung 15: Hypsarrhythmien eines Säuglings (13)

Das West-Syndrom kann eine Vielzahl von Ursachen haben. Häufig liegt eine Hirnschädigung zu Grunde, wie beispielweise eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie oder Tuberöse Sklerose. Aber auch metabolische Ursachen sind möglich. Ebenso besteht im Rahmen genetischer Syndrome wie z.B. Trisomie 21 ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines West-Syndroms. (7)

Eine Therapie mit Hormonen wie ACTH oder Prednisolon als Mono- oder Kombinationstherapie mit Vigabatrin hat die höchsten Erfolgchancen. Wenn angesichts der Grunderkrankung keine Therapie mit Hormonen indiziert ist, sollte eine primäre Therapie mit Vigabatrin erfolgen. Bei medikamentenresistenten Formen sollten frühzeitig chirurgische Verfahren in Erwägung gezogen werden.

Eine ketogene-Diät oder eine Therapie mit Cannabinoiden hat eine schwache Empfehlung. (7, 13)

Die Prognose des West-Syndroms ist maßgeblich abhängig von der zugrunde liegenden Störung und dem Ansprechen auf die Therapie.

Häufig entwickeln sich weitere Formen von Anfällen und in 90% der Fälle haben die Kinder Entwicklungsstörungen mit Intelligenzminderung.

Die Mortalität bis zum 5. Lebensjahr beträgt 20%, ca. 50% entwickeln im weiteren Verlauf das Lennox-Gastaut-Syndrom. ([1](#), [7](#), [13](#))

Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom wurde früher auch als schwere myoklonische Epilepsie des Säuglingsalters bezeichnet und macht etwa 1,5% aller kindlichen Epilepsieformen aus. Der Beginn ist häufig durch Fieber getriggert und gekennzeichnet durch unterschiedliche Anfallsformen. Oftmals kommt es zu einem Status epilepticus. ([3](#), [7](#))

In den folgenden Jahren entwickeln sich meist vielgestaltige Anfälle mit Myoklonien und atypischen Absencen, welche mehrmals am Tag auftreten können.

Im EEG zeigt sich mit der Zeit eine Verlangsamung der Grundaktivität und Spike-waves und Polyspike-waves über beiden Hemisphären.

In 75% der Fälle kann ein Defekt im SCNA1-Gen nachgewiesen werden. Weitere belegte Mutationen sind CHD2, GABRA1 und STXBP1. Die medikamentöse Therapie beinhaltet Valproinsäure, Levetiracetam, Topiramat und Benzodiazepine.

Das Dravet-Syndrom hat eine schlechte Prognose bezüglich der kognitiven Entwicklung und es kommt häufig zu Medikamentenresistenzen. ([3](#), [7](#), [20](#))

2) Beginn nach dem ersten Lebensjahr

Syndrom	Anfallsform	Ätiologie	Therapie	Prognose
Absencen in der Kindheit	Absencen	Vermutlich genetisch	Gutes Ansprechen: Ethosuximid, Valproinsäure	95% Remission bis zur Pubertät
Selbstlimitierende fokale Epilepsie der Kindheit (Panayiotopoulos-Syndrom)	Autonom (Synkopen, Erbrechen)	Vermutlich genetisch	Gutes Ansprechen: Levetiracetam, Lamotrigin	Remission meist innerhalb von 5 Jahren
Genetische Epilepsie mit Fieberkrämpfen (GEFS+)	Initial Fieberkrämpfe im Verlauf fokal oder generalisiert	Genetisch: <i>SCN1A</i> <i>SCN1B</i> <i>SCN2A</i>	Gutes Ansprechen, Therapie abhängig von Anfallsform	Normale kognitive Entwicklung; Remission möglich
Autosomal dominante nächtliche Frontallappen-epilepsie	Nächtliche Dystonie und Affektion	Genetisch: <i>CHRNA2</i> <i>CHRNA4</i> <i>CHRN2</i>	33% Medikamenten-resistenz	Meistens normale kognitive Entwicklung; Remission variabel
Epilepsie mit myoklonischen Absencen	Absencen mit Myoklonien	Assoziation mit genetischen Syndromen: Angelman, Trisomie 21	33% gutes Ansprechen: Valproinsäure, Topiramat, Levetiracetam	Meist Entwicklungsstörungen
Photosensitive Epilepsie (Sonnenblumen-Syndrom)	Handwinken vor den Augen, Absencen, Myoklonien möglich	Unbekannt	Meistens medikamenten-resistent: Levetiracetam, Ethosuximid, Valproinsäure	Meistens normale kognitive Entwicklung
Landau-Kleffner-Syndrom	Fokal	Unbekannt	Hochdosis-Benzodiazepine, Kortikosteroide, ACTH, Valproinsäure	Sprachstörungen, Aphasie bei Beginn; Meistens permanente Störungen
Selbstlimitierende Epilepsie der Kindheit mit zentro-temporalen Spikes (Rolando)	Halbseitige Gesichtskloni, tonisch-klonische Anfälle möglich, meist im Schlaf	Vermutlich genetisch	Nicht immer Therapie notwendig, gutes Ansprechen: Levetiracetam, Lamotrigin	Remission bis zur Pubertät; Häufig persistierende Lernschwäche

Tabelle 7: Epilepsiesyndrome in der Kindheit (7, 18, 21)

Doose-Syndrom

Das Doose-Syndrom wird auch als Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen bezeichnet, und ist durch generalisierte myoklonische, atonische und myoklonisch-atonische Anfälle gekennzeichnet. Es kann auch zu generalisierten tonisch-klonischen Anfällen kommen und ebenso wie das Dravet-Syndrom durch Fieber getriggert sein. Das Doose-Syndrom macht ca. 2-4% der kindlichen Epilepsien aus und betrifft Jungen häufiger als Mädchen (2:1). (3, 7)

Es sind bisher noch keine spezifischen Genmutationen festgestellt worden. Jedoch gibt es eine familiäre Häufung an epileptischen Anfällen und Fieberkrämpfen.

Durch myoklonisch-atonische Anfälle kann es häufig zu Stürzen kommen, und in ca. 30% der Fälle wird ein non-convulsiver Status beobachtet, der Stunden bis Tage andauern kann. (3, 7)

Im Rahmen des Syndroms können demenzielle Entwicklungen und neurologische Auffälligkeiten auftreten.

Auch bei dieser Erkrankung ist das schnelle Einleiten einer Therapie notwendig.

Valproinsäure ist das erste Mittel der Wahl und wird häufig in Kombination mit Ethosuximid oder Lamotrigin eingesetzt.

Die Prognose ist abhängig von dem medikamentösen Erfolg, der Anzahl und Dauer der Anfälle und Status. Es kann zu gutem Ansprechen und Spontanremission aber auch zu anhaltender Pharmakoresistenz und schweren Enzephalopathien kommen. (3, 7)

Lennox-Gastaut-Syndrom

Das Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) gehört zur Gruppe der epileptischen Enzephalopathien und tritt mit einer Häufigkeit von 3-11% der kindlichen Epilepsien im Alter von 2-8 Jahren auf. (3)

Ursächlich finden sich in den meisten Fällen prä- und perinatale Schädigungen, Residualzustände nach Enzephalitiden oder genetische Mutationen. Auch kann sich ein LGS aus einem West-Syndrom oder einem Ohtahara-Syndrom entwickeln.

Patient*innen mit LGS haben immer mehrere Anfallstypen, wie tonische, atonische, myoklonische fokale und generalisierte Anfälle mit Absencen. Bei bis zu zwei Drittel der Patient*innen kommt es zu einem Status epilepticus, sehr häufig zu einem Absencestatus.

Bei zusätzlicher psychomotorischer Retardierung kann es lange dauern, bis dieser bemerkt wird, mitunter bis zu Wochen. (3, 7)

Die Prognose ist in den meisten Fällen schlecht und intellektuelle Beeinträchtigungen sind häufig schon vor Beginn der Erkrankung zu beobachten.

Selbst wenn Anfallsfreiheit erreicht werden kann, zeigen sich meist gravierende geistige Retardierungen. Darüber hinaus besteht eine hohe Therapieresistenz. (3)

Die Therapie besteht meist aus Valproinsäure als Mono- oder Kombinationstherapie mit Topiramate oder Lamotrigin. Ähnlich wie beim West-Syndrom ist beim LGS frühzeitig an eine chirurgische Intervention zu denken oder eine Vagusnervstimulation. (7, 20, 22)

2.7.3 Epilepsieformen mit Beginn in der Jugend

Syndrom	Anfallsform	Ätiologie	Therapie	Prognose
Juvenile Absence	Absencen	Vermutlich genetisch	Pharmakoresponsiv: Ethosuximid, Valproinsäure, Lamotrigin, Levetiracetam	Meist gut kontrollierbar, selten spontane Remission
Juvenile myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom)	Generalisiert tonisch-klonisch, Myoklonien	Vermutlich genetisch	Pharmakoresponsiv: Levetiracetam, Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramat	Meist gut kontrollierbar, selten spontane Remission
Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen in der Aufwachphase	Generalisiert tonisch-klonisch, Myoklonien	Vermutlich genetisch	Pharmakoresponsiv: Levetiracetam, Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramat	Meist gut kontrollierbar, selten spontane Remission

Tabelle 8: Epilepsiesyndrome der Jugend (3, 7)

Progressive Myoklonusepilepsien

Bei den Progressiven Myoklonusepilepsien (PME) handelt es sich um eine Gruppe schwerer neurodegenerativer Erkrankungen mit autosomal rezessivem Erbgang. Der Beginn liegt meist zwischen dem 6. und 16. Lebensjahr und ist durch Myoklonien, hervorgerufen durch sensorische Reize mit Übergang in tonisch-klonische Anfälle und teilweise Absencen gekennzeichnet. (3)

Im weiteren Verlauf entwickeln sich zerebelläre Symptome wie Gangataxie, Dysarthrie und teilweise Demenz.

Diese Gruppe macht 1% aller Epilepsien des Kindes- und Jugendalters aus. Sie hat eine schlechte Prognose mit schweren körperlichen Behinderungen und einem letalen Verlauf innerhalb von 5-20 Jahren nach Erkrankungsbeginn.

Die Therapie erfolgt mit Valproinsäure, da es unter anderen Antikonvulsiva wie Carbamazepin zu Verschlimmerung der Myoklonien kommen kann.

Formen der PME sind die Unverricht-Lundborg-Krankheit, PME vom Typ Lafora und die Mitochondriale Enzephalopathie mit Ragged-red Fasern. (3, 4, 7)

2.7.4 Epileptische Reaktionen

Reflex-Epilepsie

Reflex-Epilepsien sind nicht spezifisch altersgebunden und bezeichnen eine Gruppe von Epilepsien, welche durch spezifische Reize ausgelöst werden. Diese Auslöser können auditiv, visuell, taktil oder komplex sein.

Auch durch einen überraschenden Reiz können Anfälle ausgelöst werden, dies bezeichnet man als Startlepilepsie. Häufig sind Reflexepilepsien assoziiert mit strukturellen Abnormalitäten.

In den meisten Fällen können Anfälle durch Vermeiden des Triggers verhindert werden. [\(3, 7\)](#)

2.7.5 Nicht-epileptische Anfälle

Fieberkrämpfe

Fieberkrämpfe sind mit 50% die häufigste Form der Gelegenheitskrämpfe und treten meist im Alter zwischen dem 3. Lebensmonat und dem 5. Lebensjahr auf. Häufig kommt es während des Fieberanstiegs zu einem Anfall, welcher meist generalisiert tonisch-klonisch abläuft.

Pathophysiologisch wird es als Reaktion des noch unreifen Gehirns auf einen signifikanten Temperaturanstieg verstanden. Eine familiäre Häufung ist in 25% der Patient*innen anzutreffen. Die Rezidivrate nach einem Fieberkrampf liegt bei 30%.

Man unterscheidet zwischen unkompliziertem und kompliziertem Fieberkrampf, abhängig von Manifestationsalter, Dauer und dem Vorhandensein von postiktalen Zeichen.

Wichtig ist es eine intrazerebrale Infektion differentialdiagnostisch auszuschließen. [\(1, 2\)](#)

Im EEG zeigen sich häufig Slow-waves. Wenn diese länger als 72h vorhanden sind, spricht man von einem komplizierten Fieberkrampf.

Kinder mit komplizierten Fieberkrämpfen haben ein erhöhtes Risiko später an Epilepsie zu erkranken. [\(3, 7\)](#)

	Einfach (70%)	Kompliziert (30%)
Klinik	Primär generalisiert Symmetrisch zerebraler Anfall	Fokaler Anfallsverlauf Postiktale Lähmung, Dysarthrie
Dauer und Häufigkeit	Dauer < 5 Minuten Max. 1 Anfall innerhalb 24h	Dauer > 5 Minuten Wiederholter Anfall innerhalb 24h
Alter	6 Monate bis 5 Jahre	Jünger als 6 Monate oder älter als 5 Jahre

Tabelle 9: Einfacher und komplizierter Fieberkrampf (23)

Sobald ein Kriterium der Tabelle erfüllt ist, spricht man von einem komplizierten Fieberkrampf.

Psychogene Anfälle

Psychogene Anfälle können manchmal schwer von epileptischen Anfällen abgegrenzt werden. Charakteristisch ist ein reaktives, situationsgebundenes Auftreten. Häufig sind seitengleiche Beugebewegungen sichtbar, und die Augen sind meistens geschlossen.

Im Gegensatz zu epileptischen Anfällen liegt keine Erhöhung des Prolaktin-Spiegels vor.

(2)

3 Material und Methodik

Zur Erfassung der Inhalte dieser Diplomarbeit wurde eine systematische Literaturrecherche in deutscher und englischer Sprache durchgeführt.

Zu Beginn wurden grundlegende Informationen aus aktuellen Lehrbüchern der Neurologie, Pädiatrie, Physiologie und Pharmakologie gewonnen, um das Grundgerüst für diese Arbeit zu erstellen.

Nach Anfertigung der Gliederung wurden spezifische Lehrbücher herangezogen über EEG und Pädiatrische Epilepsien, welche u. a. über das online Angebot der Medizinischen Universität frei zugänglich waren.

Im weiteren Verlauf wurden Onlinedatenbanken durchsucht.

Vor allem PubMed und Google Scholar wiesen eine immense Menge an Publikationen über Epilepsie aus. Zur Einschränkung der Suchergebnisse wurden zu den Suchbegriffen „*pediatric*“ und „*epilepsy*“ systematisch Begriffe beigestellt, um Daten für die einzelnen Kapitel zu sammeln wie zum Beispiel: „*genetic*“, „*therapy*“, „*comorbidity*“ und viele weitere.

Um möglichst neue Veröffentlichungen herauszufiltern wurde der Zeitraum der Publikationen auf die letzten 5 Jahre eingegrenzt.

Neben Lehrbüchern und Onlinedatenbanken wurden ebenso aktuelle Leitlinien der AWMF, DGN und ILAE zur Informationsextraktion herangezogen.

Nicht in die Diplomarbeit eingeflossen sind einzelne Studien, deren Resultate keine klare Empfehlung bezüglich der Therapieoptionen offerieren.

4 Ergebnisse

4.1 Therapieoptionen der Epilepsie

4.1.1 Medikamentöse Therapie

In den Kapiteln 2.4 und 2.5 wurden die physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen sowie zellulären Vorgänge beschrieben, welche an der Entstehung von Epilepsien beteiligt sind. Dieses Wissen bildet das Fundament für medikamentöse Therapieansätze. Das Ziel der antiepileptischen (antikonvulsiven) Therapie ist eine Erregbarkeit von Neuronen und eine Erregungsausbreitung zu unterbinden.

Dies kann durch Modulation an spannungsgesteuerten Ionenkanälen, Rezeptoren von Neurotransmittern oder deren Konzentration erreicht werden. (12)

Die meisten Medikamente setzen an mehreren dieser Ausgangspunkte an.

1. Spannungsgesteuerte Ionenkanäle

Spannungsgesteuerte Natriumkanäle

Um die Entstehung von Aktionspotenzialen zu hemmen und um die sogenannten Bursts zu vermindern, werden Inhibitoren von spannungsgesteuerten Na⁺-Kanälen eingesetzt. Diese binden an Na⁺-Kanäle im offenen oder inaktivierten Zustand, und können weder die Dauer noch die Amplitude des Aktionspotenzials maßgeblich beeinflussen.

Stattdessen wird die Fähigkeit der Neurone, hochfrequente Salven zu feuern gehemmt. (12)

Diese Form der Na⁺-Kanäle kommt ubiquitär im menschlichen Körper vor, die Gene, welche an der Expression von Untereinheiten der spannungsgesteuerten Natriumkanälen im menschlichen Gehirn vorkommen sind folgende:

SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN5A, SCN8A (24)

Na⁺-Kanalhemmer werden vor allem bei fokalen Epilepsieformen mit möglicher sekundärer Generalisierung eingesetzt, können jedoch bei Absencen zu einer Verschlechterung derselben führen. (12)

Zu den Wirkstoffen der Na⁺-Kanalblocker zählen **Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Lacosamid**. Wirkstoffe, welche u. a. am Na⁺-Kanal wirken sind **Valproinsäure, Topiramat und Zonisamid**. ([12](#))

Spannungsgesteuerte Kalziumkanäle:

Eine Inhibition von spannungsgesteuerten Ca²⁺-Kanälen, prä- und postsynaptisch, ist Wirkansatz einer weiteren Gruppe der Antikonvulsiva. So wirkt die Blockade von spannungsabhängigen Ca²⁺-Kanälen vom T-Typ bei thalamischen Neuronen dem Entstehen von Salven mit hochfrequenter Depolarisationen entgegen.

Dies ist in der Behandlung von Absencen sehr erfolgreich und findet bei anderen Formen wenig Einsatz. Bei reinen Absencenepilepsien ist **Ethosuximid** die erste Therapie der Wahl. ([3](#), [12](#))

Valproinsäure bewirkt unter anderem ebenso eine Blockade dieser Ca²⁺-Kanäle ist aufgrund des höheren Nebenwirkungsprofils bei Absencen nur Mittel der zweiten Wahl. ([25](#))

2. Rezeptoren der Neurotransmitter

Wie in Kapitel 2.4 beschrieben, sind die wichtigsten Neurotransmitter, welche an der Entstehung epileptischer Anfälle beteiligt sind, Glutamat mit exzitatorischer und GABA mit inhibitorischer Wirkung postsynaptisch. ([26](#))

Glutamat

Glutamat als Neurotransmitter löst an der postsynaptischen Membran bei Bindung an einen Glutamat-Rezeptor eine Depolarisation aus und wirkt dadurch erregend. Ein antikonvulsiver Effekt wird durch antagonistische Bindung an die Rezeptoren verursacht. Es lassen sich drei Arten ionotroper Glutamat-Rezeptoren unterscheiden:

a) **NMDA**: N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor

Bei Bindung an den Rezeptor kommt es zur Öffnung und dem nicht-selektiven Kationenfluss in die postsynaptische Zelle. Neben der Bindungsstelle für Glutamat besitzen sie eine weitere Bindungsstelle für Glycin als Ko-Agonist. Im Gegensatz zu AMPA und Kainat-Rezeptoren sind sie spannungsabhängig und benötigen zur

Aktivierung eine Depolarisation der postsynaptischen Membran um die Blockade durch Mg^{2+} zu lösen, welche im Ruhezustand herrscht. Diese Depolarisation kann zum Beispiel durch Bindung von Glutamat an AMPA- oder Kainat-Rezeptoren erfolgen. (9)

Gene, welche an der Expression von NMDA-Rezeptoren beteiligt sind:

GRIN1, GRIN2A-D, GRIN3 (27)

Ein Medikament, welches am NMDA-Rezeptor ansetzt und dort eine antagonistische Wirkung hat ist **Felbammat**.

b) **AMPA:** α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isopropionsäure

Eine Aktivierung des AMPA-Rezeptors hat postsynaptisch eine Leitfähigkeitsänderung der Membran zur Folge, welche die schnelle Öffnung von Kationenkanälen und Depolarisation der postsynaptischen Zelle verursacht.

Für welche Kationen die Kanäle durchlässig sind, ist abhängig von den Untereinheiten aus denen sie aufgebaut sind. Die AMPA-Rezeptoren sind wichtig für synaptische Plastizität, was ihre hohe Dichte erklärt. (9)

Gene, die an der Expression von AMPA-Rezeptoren beteiligt sind:

GRIA1, GRIA2, GRIA3, GRIA4 (27)

Topirammat und **Perampanel** wirken antagonistisch an diesem Rezeptor. (12)

c) **Kainat**

Kainat-Rezeptoren befinden sich an der prä- und postsynaptischen Membran und bei Bindung durch Glutamat kommt es zur Konformitätsänderung und gesteigerter Leitfähigkeit von Na^+ und K^+ , weniger für Ca^{2+} .

Sie sind ähnlich wie AMPA an der Entstehung exzitatorischer postsynaptischer Potenziale (EPSP) beteiligt, vor allem bei der Verarbeitung von Schmerz. (9)

Es sind derzeit keine antiepileptischen Medikamente bekannt, welche am Kainat-Rezeptor wirken.

Die Wirkungen an der exzitatorischen postsynaptischen Membran sind eine Blockade depolarisierender Ionenkanäle, antagonistische Effekte an Glutamat-Rezeptoren und eine Hemmung der Freisetzung von Glutamat aus den postsynaptischen Speichervesikeln.

(11)

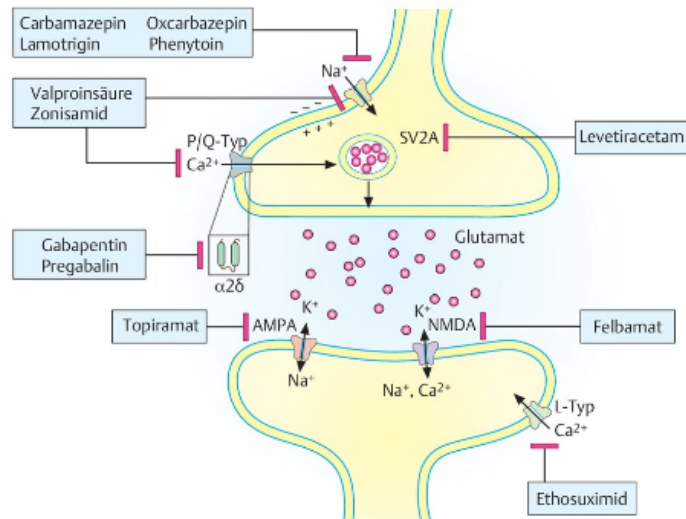


Abbildung 16: Medikamentöse Wirkungen an der exzitatorischen Synapse (11)

γ-Aminobuttersäure (GABA)

GABA bewirkt an der postsynaptischen Membran eine Hyperpolarisation, also eine Hemmung, was die antikonvulsive Wirkung von GABA-Agonisten erklärt.

GABA_A-Rezeptoren:

GABA_A-Rezeptoren sind Liganden-aktivierte Ionenkanäle und durchlässig für Cl⁻ und HCO₃⁻. Neben einer Bindungsstelle für GABA besitzen sie eine allosterische Bindungsstelle für Benzodiazepine, Barbiturate und Steroide.

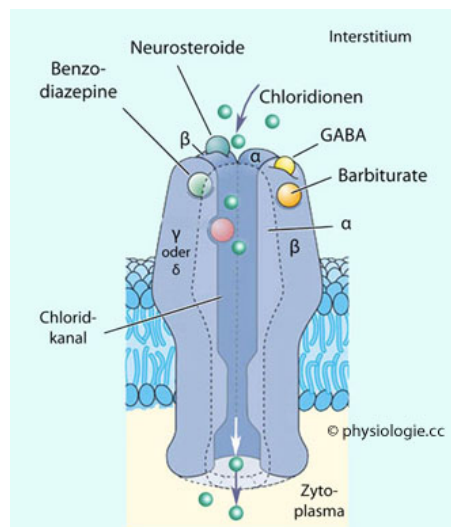


Abbildung 17: GABA_A-Rezeptor mit Bindungsstellen (9)

Bei Bindung an die GABA-Bindungsstelle kommt es zur Öffnung des Ionenkanals mit Einstrom von Cl⁻-Ionen, was ein Inhibitorisches postsynaptisches Potenzial (IPSP) verursacht. Während **Benzodiazepine** die Öffnungsfrequenz des Cl⁻-Kanals erhöhen, wirken **Barbiturate** verlängernd auf die Dauer der Öffnung von Cl⁻-Kanäle. Auch **Topiramamat** wirkt agonistisch am GABA_A-Rezeptor. (12)

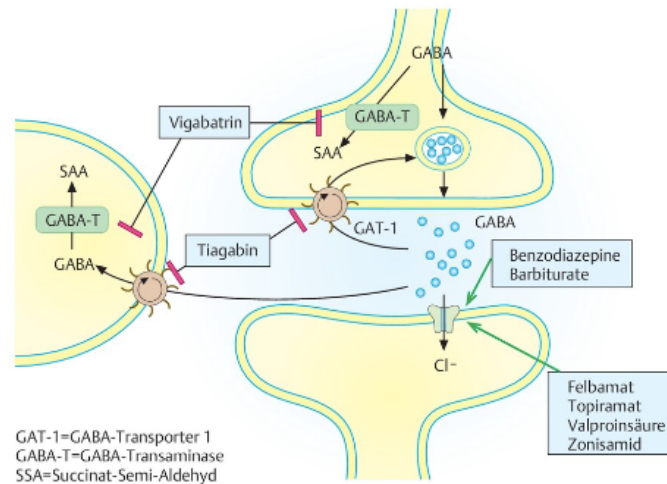


Abbildung 18: Medikamentöse Wirkung an der inhibitorischen Synapse (11)

Verstärkung der GABA-Wirkung

Valproinsäure hat neben den bereits erwähnten Wirkungen an Ionenkanälen auch eine Hemmung GABA-abbauender Enzyme zu Folge. So bewirkt es eine Hemmung der GABA-Transaminase und steigert gleichzeitig die Aktivität der Glutamat-Decarboxylase, das Schlüsselenzym für die GABA-Synthese.

Auch **Vigabatrin** hemmt die GABA-Transaminase und dadurch den Abbau von GABA. (12)

Gabapentin steigert die Glutamat-Decarboxylase und öffnet neuronale ATP-abhängige K⁺-Kanäle. (12)

Hemmung der Freisetzung von Glutamat

Levetiracetam beeinflusst das Vesikelprotein SV2A, in dem es sich in den rezirkulierenden Vesikeln ansammelt und so die Transmitterfreisetzung von Glutamat hemmt. Levetiracetam findet sowohl bei fokalen als auch bei generalisierten Anfällen Anwendung. (11) (12)

4.1.2 Operative Verfahren

Für Patient*innen mit einer therapie-refraktären Epilepsie kann eine Operation in Betracht gezogen werden. Als therapie-refraktär wird nach Definition der ILAE das Versagen zweier adäquater Therapieversuche als Mono- bzw. Kombinationstherapie, welche für die jeweilige Form der Epilepsie zulässig ist, bezeichnet. (6, 22)

Während durch Antikonvulsiva oftmals eine deutliche Verminderung der Anfälle und Steigerung der Lebensqualität erreicht werden kann, bleibt ca. ein Drittel der Patient*innen therapie-refraktär. Nach Versagen zweier Antikonvulsiva liegt die Wahrscheinlichkeit, durch ein drittes eine Anfallsfreiheit zu erreichen nur bei 10%.

Durch operative Verfahren wie z.B. einer Temporallappen-Resektion kann es in bis zu 50% der Fälle und bei einer extratemporalen Resektion in bis zu 40% zu einer Anfallsfreiheit kommen. (22)

Nicht nur eine Anfallsfreiheit auch eine Verminderung der Mortalität z.B. durch einen plötzlichen Tod (englisch: sudden death in epilepsy) kann erreicht werden. (28)

Man kann die Verfahren unterteilen in einen kurativen Ansatz, mit dem Ziel einer Anfallsfreiheit, und einen palliativen Ansatz, mit dem Ziel einer Reduktion der begleitenden Beschwerden.

Weiterhin können die Operationen gegliedert werden in **Resektionen**, dazu gehört Läsionektomie, eine chirurgische Entfernung der Läsion, welche die epileptischen Anfälle auslöst, z.B. Tumore oder andere fokale kortikale Läsionen. (22)

Auch Lobektomien sind möglich und vor allem eine Temporallappenresektion ist von großem Erfolg geprägt. In wenigen Fällen ist es ratsam mehr als einen Lobus zu entfernen. Anatomische Hemisphärektomien sind heute selten. Einen ähnlichen Effekt haben **durchtrennende Eingriffe** wie eine Corpus Callosotomie. Hier ist eine partielle oder komplette Trennung beider Hemisphären möglich, was bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom sinnvoll sein kann. Dies soll die Überleitung epileptischer Aktivität auf die zweite Gehirnhälfte verhindern. (22)

Eine weitere Möglichkeit invasiv Einfluss zu nehmen ist eine **Neuromodulation**. Sie zählt zu den palliativen Ansätzen, und beinhaltet eine Vagusnervstimulation. Eine direkte intrakranielle Stimulation, wie sie bei Erwachsenen zugelassen ist, kommt bei Kindern nicht zur Anwendung.

Wichtig ist es durch vorausgehende Untersuchungen wie MRT mit Epilepsieprotokoll, Video-EEG und PET-Scan Untersuchungen möglichst genau die epileptogene Zone darzustellen. ([22](#), [28](#))

Es sind jedoch immer Nutzen und Risiko abzuwägen, besonders bei operativen Eingriffen am Gehirn.

4.1.3 Vagusnervstimulation (VNS)

Bei therapieresistenten oder inoperablen Epilepsien kann eine transkutane oder invasive Stimulation des linken Nervus vagus zur Anfallsprophylaxe angewendet werden.

Es werden elektrische Impulse über den Nervus vagus, welcher parasympathisch wirkt, an das Gehirn weitergeleitet. Dort kommt es zu einer Beeinflussung von Neurotransmittern wie GABA, was eine Hemmung epileptischer Aktivität zur Folge hat.

Neue Geräte können neben den eingestellten Stimulationsintervallen auf einen Anstieg der Herzfrequenz, als Ankündigung eines epileptischen Anfalls, reagieren und stimulieren.

([22](#), [28](#), [29](#))

Eine schwache Empfehlung bei therapie-refraktärer Epilepsie hat eine ketogene-Diät.

([13](#))

4.2 Genetische Epilepsien und personalisierte Therapieansätze

Genotyp	Phänotyp	Präzisionsansatz	Rationale	Evidenz
ADARB1	Maligne migrierende Säuglingsepilepsie	Perampanel	GOF des AMPA-Rez.	Explorativ
GRIN1 GRIN2A GRIN2B GRIN2D	GRIN1: Landau-Kleffner-Syndrom, Epilept. Enzephalopathie GRIN2B: West-Syndrom	Memantin, Ketamin für GOF Serin für LOF	Modulation am NMDA-Rezeptor	Explorativ, Einzelfallberichte, in-vitro-Daten
CAD	Epileptische Enzephalopathie	Uridin	Störungen im Pyrimidin-Stoffwechsel	Belegte Wirksamkeit
CHRNA4 CHRNA2 CHRNA2	Autosomal-dominante familiäre Frontallappenepilepsie	Nikotin	Desensibilisierung des nikotinergen ACh-Rez.	Empirie, Einzelfallberichte
GNAO1	Ohtahara-Syndrom Epileptische Enzephalopathie mit Dystonie	Tiefenhirnstimulation	Etablierte Dystonotherapie	Einzelfallberichte
KCNA2	Epileptische Enzephalopathie	Aminopyridine (für GOF)	GOF des „Shaker-like“ Kalium Kanals	Explorativ, in-vitro
KCNT1	Maligne migrierende Säuglingsepilepsie	Chinidin	Blocker des Kaliumkanals mit GOF	Einzelfallberichte
KCNQ2 KCNQ3	Benigne familiäre Neugeborenenanfälle	Retigabin, Gabapentin, Na ⁺ -Kanalblocker	Retigabin oder Gabapentin als K ⁺ -Kanalöffner	Empirische Daten für Na ⁺ -Blocker
SCN1A	Dravet-Syndrom	Vermeiden von Natriumblockern	LOF des Na ⁺ -Kanals (V1.1)	Empirische Evidenz, in-vitro-Daten
SCN2A	Otahara-Syndrom	Natriumkanalblocker	GOF in NaV1.2	Empirische Evidenz, in-vitro-Daten
SCN8A	Selbst-limitierende familiäre infantile Anfälle	Natriumkanalblocker	GOF des Na ⁺ -Kanals	Empirische Evidenz
SCC2A1	Glucosetransporterdefekt	Ketogene Diät	Alternatives Energiesubstrat	Belegte Wirksamkeit
TSC1 TSC2	Tuberöse Sklerose	Sirolimus, Everolimus	Hemmung des aktivierten Signalwegs	Belegte Wirksamkeit

Tabelle 10: Monogenetische Epilepsien und personalisierte Therapieansätze (25, 30)

Die Tabelle 10 zeigt einen Teil diagnostizierter genetischer Mutationen bei den jeweiligen Epilepsieformen, inwieweit ein personalisierter Therapieansatz vorhanden ist und mit welcher Evidenz dieser belegt werden kann.

Die Rationale erklärt die Funktionsänderung der betroffenen Mutation, insofern diese bereits geklärt ist.

Monogenetische Epilepsien

SCN1A (Nav1.1)

Das Gen SCN1A kodiert für die α -Untereinheit des spannungsgesteuerten Natriumkanals. Dieser ist wie in Kapitel 2.4 beschrieben maßgeblich an der Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen beteiligt.

Ein Defekt dieses Gens mit verminderter Gen-Expression wurde beim Dravet-Syndrom, GEFS+ und der Epilepsie im Säuglingsalter mit migrierenden fokalen Anfällen festgestellt, und geht mit einer Loss-of-Function des Kanals einher.

Ein personalisierter Therapieansatz bestand aus dem Vermeiden von Na⁺-Kanalblockern um die restlichen funktionsfähigen Na⁺-Kanäle nicht zu blockieren und somit zu einer Anfallsverschlechterung zu führen.

In Tierversuchen gab es bereits vielversprechende Erfolge für eine Gentherapie bei SCN1A-Mutationen.

Mittels „targeted augmentation of nuclear output“ (TANGO) und “Antisense-oligonucleotide”-Technik kann die SCN1A-mRNA heraufreguliert werden und damit auch die Expression des Natriumkanals. ([30](#), [31](#))

SCN2A (Nav1.2)

Das SCN2A Gen kodiert die spannungsabhängige Untereinheit 2 des Natriumkanals Nav1.2.

Mutationen von SCN2A sind beim West-Syndrom, Ohtahara-Syndrom, GEFS+ und bei selbst-limitierenden familiären Epilepsien festgestellt worden.

Studien zufolge liegt bei der Manifestation einer Epilepsie in den ersten 3 Lebensmonaten häufig eine Gain-of-Function-Mutation zugrunde, während bei einem Epilepsiebeginn nach dem 3. Lebensmonat häufig eine Loss-of-Function-Mutation vorliegt. ([30](#))

Bei den GOF-Mutationen zeigen sich Natriumkanalblocker effektiv in der Anfallsbekämpfung und bei den LOF führen diese wiederum zu einem Anstieg der Anfallsfrequenz. (30, 32)

KCNA2 (Kv1.2)

Das Gen KCNQ2 kodiert für den spannungsabhängigen Kaliumkanal Kv1.2. Eine Mutation des Gens kann bei epileptischer Enzephalopathie die Ursache sein und zu einer LOF oder GOF führen. Der klinische Verlauf ist bei LOF milder mit fokalen Anfällen, wohingegen eine GOF-Mutation meist mit generalisierten Anfällen und einer schwierigen Therapieeinstellung einhergeht.

Bei Patienten mit einer GOF-Mutation gibt es Berichte über einen positiven Effekt bezüglich des Einsatzes vom Kaliumkanalblocker Amitryptilin. (30)

KCNQ2

Das Gen KCNQ2 kodiert einen spannungsabhängigen Kaliumkanal. Eine Mutation wurde bei selbst-limitierenden familiärer Neugeborenenanfällen und vereinzelt bei epileptischer Enzephalopathie festgestellt.

Dem genetischen Defekt entgegenwirkend kann Gabapentin eingesetzt werden, um ATP-abhängige K⁺-Kanäle zu öffnen. (30)

GRIN2A

Das GRIN2A Gen kodiert die GluN2A-Untereinheit des NMDA-Rezeptors. Eine Mutation wurde beim Landau-Kleffner-Syndrom festgestellt, welches in vielen Fällen Pharmakoresistenz zeigt. Bei einzelnen Patienten mit einer GOF Mutation kann mit dem NMDA-Antagonisten Memantin, welches in der Alzheimer-Therapie verwendet wird, eine Anfallsreduktion erreicht werden.

Bei einer LOF-Mutation gibt es positive in-vitro-Daten zur Therapie mit Serin. (30, 33)

4.3 Komorbiditäten

Ein Leben mit Epilepsie hat viele Auswirkungen auf das Leben der Patient*innen selbst sowie deren Familien.

So kann Epilepsie mit vielen Komorbiditäten einhergehen, wobei die Entstehung der Erkrankung gegensätzlich durch viele andere Pathologien begünstigt werden kann. (34)

Komorbiditäten

Kinder mit Epilepsie haben neben den Anfällen und der Grunderkrankung einige begleitende Komplikationen durchzustehen.

Epilepsie kann mit einer Vielzahl an Komorbiditäten einhergehen, wobei die meisten psychiatrischer Art sind, wie etwa Depressionen, Lernstörungen und ADHS.

Eine Abgrenzung was auf die Grunderkrankung zurückzuführen bzw. den Nebenwirkungen der Medikamente geschuldet ist, ist nicht immer leicht zu treffen.

Fast ein Drittel der Kinder mit Epilepsie hat im Vergleich zu gesunden Geschwistern mit Depression, Angststörungen und Verhaltensauffälligkeiten zu kämpfen.

Je höher die Frequenz der Krampfanfälle und die Pharmakoresistenz ist, desto höher ist das Risiko für psychiatrische Erkrankungen. (35)

Epilepsie und Störungen des Autismus-Spektrums haben ein gehäuftes gemeinsames Auftreten. Bei etwa 25% der Kinder mit Epilepsie finden sich Formen kognitiver Einschränkungen und 50% leiden unter einer Lernschwäche. (18)

Viele Patient*innen mit Epilepsie leiden unter Schlafstörungen, welche wiederum epileptische Anfälle triggern können. Neurologische Schädigungen können zu zentraler Apnoe führen.

Zur Unterstützung des Schlafzyklus kann Melatonin gegeben werden. (18, 34)

Durch verminderte körperliche Aktivität kann es zu einer Verminderung der Knochengesundheit kommen, auch Vitamin-D-Mangel und Antikonvulsiva können dies verschlimmern. Vitamin D Mangel sollte ausgeglichen werden, um dem entgegenzuwirken.

Je nach Begleiterkrankungen kann es zu motorischen Störungen kommen, von Bewegungsstörungen bis hin zur Zerebralsklerose.(18)

Die schlimmste Komplikation einer Epilepsie ist der plötzliche unerwartete Tod (SUDEP= sudden unexpected death in epilepsy). Dieser tritt etwa bei 1 von 4.000 Kindern mit Epilepsie auf, bei Erwachsenen bei 1 von 1.000 Erkrankten.

Bei SUDEP ist der Tod nicht durch einen Unfall oder Ertrinken zu begründen, sondern die Patient*innen werden meistens im Bett tot aufgefunden. (18) (36)

Ab der Jugend sind es zusätzlich andere Probleme oder Einschränkungen, die Patienten mit Epilepsie erwartet.

Für Menschen mit bestehender Epilepsie ist es schwierig eine Fahrerlaubnis zu erhalten, in Österreich muss eine Anfallsfreiheit seit mindestens 5 Jahren ohne die Einnahme von Antikonvulsiva bestehen. (37)

Für Frauen mit Epilepsie bringen die hormonellen Veränderungen während und nach der Pubertät einige Probleme mit sich. Zum einen kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva durch Antikonvulsiva herabgesetzt sein. Im Gegenzug ist die Wirkung von Lamotrigin durch Östrogenpräparate reduziert. Valproinsäure hat zudem teratogene Nebenwirkungen. Auch kann es durch die Periode zur Triggerung epileptischer Anfälle kommen, sogenannte katameniale Epilepsie. (18)

Während der Schwangerschaft besteht ein Risiko für den Fetus durch die Medikation. Eine Anpassung der Medikation kann notwendig sein.

Krampfanfälle während der Schwangerschaft bergen ein großes maternales und fetales Risiko durch Stürze und Traumata aber auch durch eingeschränkte Sauerstoffzufuhr zum Fetus, wodurch es intrauterin zu hypoxischen Schäden kommen kann. (38)

Neben den Risiken für die Patient*innen selbst, ist die Belastung der Erkrankung für die Familie nicht zu vernachlässigen. Je nach Ausmaß der Grunderkrankungen kann es kontinuierliche Pflege und Aufmerksamkeit bedeuten, was zusätzlich zur emotionalen eine massive finanzielle Belastung darstellen kann, vor allem in Ländern ohne gesetzliche Krankenversicherung.

5 Diskussion

In den letzten Jahrzehnten wurde viel zu den genetischen Auffälligkeiten bei epileptischen Anfällen geforscht.

Es wurden einige genetische Mutationen festgestellt, mit gehäuftem Auftreten bei bestimmten Epilepsiesyndromen.

Die Mutationen betreffen in den meisten Fällen Ionenkanäle oder Neurotransmitter-Rezeptoren, welche an der Entstehung und/ oder Weiterleitung von Aktionspotenzialen beteiligt sind.

Eine Differenzierung der Mutationen lässt sich nach der Funktionsstörung in Gain-of-Function, also gesteigerte Funktion, oder Loss-of-Function, mit Funktionsminderung oder komplettem Verlust, vornehmen.

Diese Unterteilung bietet Ansätze für Pharmakotherapeutika.

So kann bei GOF-Mutationen ein Antagonist am jeweiligen Kanal oder Rezeptor eingesetzt werden, während bei LOF dieser Antagonist zu einer Verschlechterung führen kann.

Zurzeit gibt es in den meisten Fällen noch keine klare Empfehlung, da es an reproduzierbaren Daten mangelt, jedoch wird es in den nächsten Jahren sicher zu weiteren Erkenntnissen und Empfehlungen kommen.

Standardmäßige Durchführungen genetischer Untersuchungen sind nicht zur Diagnosestellung indiziert, da viele Epilepsiesyndrome aufgrund der klinischen Symptome, EEG-Befunde und Entwicklungen diagnostizierbar sind.

Jedoch könnten solche Untersuchungen in Zukunft bei therapierefraktären Epilepsien Aufschluss geben und Therapieanpassungen erlauben.

Epilepsiesyndrome sind in der Neuropädiatrie häufig und können mit massiven Einschränkungen für das Leben von Patient*innen und deren Familien einhergehen. Auf der anderen Seite gibt es selbst-limitierende Epilepsiesyndrome, welche keine Therapie benötigen und ohne Residuen abheilen.

Durch die enorme Bandbreite an pädiatrischen Epilepsieformen, ist das Wissen zu den häufigsten Syndromen mit Klinik und möglichem Verlauf nicht nur für Pädiater von

Bedeutung, sondern kann für Eltern und Familien eine frühzeitige ärztliche Konsultation ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. Marianne MKFN. Duale Reihe Neurologie. Bob ABK, editor. Stuttgart: Thieme; 2007.
2. Todt H. Epilepsie. Pädiatrie 2019. p. 169-77.
3. Berlit P. Epilepsien und anfallsartige Störungen. In: Berlit P, editor. Klinische Neurologie. 4. Berlin: Springer 2020. p. 1519-82.
4. al WPe. DWDS – Digitales Wörterbuch der deutschen Sprache Berlin-Brandenburg: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften; 1993- [Das Wortauskunftssystem zur deutschen Sprache in Geschichte und Gegenwart]. Available from: <https://www.dwds.de/wb/Epilepsie>.
5. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. Semin Neurol. 2020;40(6):617-23.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-21.
7. Dredge DC. Handbook of Pediatric Epilepsy: Springer; 2022. 256 p.
8. Draguhn A. Membranpotenzial und Signalübertragung in Zellverbänden. In: Pape, Kurtz, Silbernagl, editors. Physiologie. 9. Stuttgart: Thieme; 2019. p. 95-109.
9. Hinghofer-Szaikay. Eine Reise durch die Physiologie- Wie der Körper des Menschen funktioniert [website]. 2014 [Available from: <http://physiologie.cc/II.11.htm>].
10. Wellach I. Grundlagen epileptischer Erregungssteigerungen. In: Wellach I, editor. Praxisbuch EEG. 1. Stuttgart: Thieme; 2011.
11. L. H, J. F. Epilepsie. In: L. H, J. F, editors. Taschenatlas Pharmakologie. 8. Stuttgart: Thieme; 2019.
12. K. A, U. F, F. H, K. S. Antikonvulsiva, Konvulsiva- Pharmakotherapie der Epilepsien. In: Forth W. HD, Rummel W. , editor. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12. München: Elsevier 2017. p. 249- 58.
13. B. S. Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom). Gesellschaft für Neuropädiatrie. 2021;3.0:27.
14. Schmitt B, Wohlrab G. EEG in der Neuropädiatrie. Heidelberg: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2013 2013. 93 p.
15. Serles W BC, Feichtinger M, Felber S, Feucht M Podreka I, Prayer D. Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen in Österreich. Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie. 2003;3:2-13.
16. Reiser M KF, Debus J. Magnetresonanztomografie. In: Reiser M KF, Debus J, editor. Duale Reihe Radiologie. 4. Stuttgart: Thieme; 2017.
17. Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal Seizures: Diagnosis, Etiologies, and Management. Semin Neurol. 2020;40(2):246-56.
18. Fine A, Wirrell EC. Seizures in children. 2019.
19. Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet. 2006;367(9509):499-524.
20. Katyayan A, Diaz-Medina G. Epilepsy: Epileptic Syndromes and Treatment. Neurol Clin. 2021;39(3):779-95.
21. Park JT, Shahid AM, Jammoul A. Common pediatric epilepsy syndromes. Pediatr Ann. 2015;44(2):e30-5.
22. Madaan P, Gupta A, Gulati S. Pediatric Epilepsy Surgery: Indications and Evaluation. Indian J Pediatr. 2021;88(10):1000-6.

23. Feucht M, Glatter S, Pimpel B. Fieberkrämpfe – Diagnostik und Behandlung. *Zeitschrift für Epileptologie*. 2021;34(4):383-9.
24. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Genet*. 2001;106(2):146-59.
25. V. MAN. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children. *Continuum Journal*. 04/2019;25, No. 2(Epilepsy):381-407.
26. Stefan Silbernagl, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart: Thieme; 2013. 428 p.
27. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):405-96.
28. Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Pract Neurol*. 2020;20(1):4-14.
29. Bello-Espinosa LE, Olavarria G. Epilepsy Surgery in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2021;68(4):845-56.
30. von Stülpnagel C, Kluger G. Genetische Epilepsien im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2021;169(9):791-804.
31. Eric R. Wengert, Pravin K. Wagley, Samantha M. Strohm, Nuha Reza, Ian C. Wenker, Ronald P. Gaykema, et al. Targeted Augmentation of Nuclear Gene Output (TANGO) of Scn1a rescues parvalbumin interneuron excitability and reduces seizures in a mouse model of Dravet Syndrome. *Brain Research* 2022;1775.
32. Wolff M, Brunklaus A, Zuberi SM. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. *Epilepsia*. 2019;60 Suppl 3:S59-S67.
33. Krey I, von Spiczak S, Johannesen KM, Hikel C, Kurlmann G, Muhle H, et al. L-Serine Treatment is Associated with Improvements in Behavior, EEG, and Seizure Frequency in Individuals with GRIN-Related Disorders Due to Null Variants. *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):334-41.
34. Boleti APA, Cardoso PHO, Frihling BEF, de Moraes L, Nunes EAC, Mukoyama LTH, et al. Pathophysiology to Risk Factor and Therapeutics to Treatment Strategies on Epilepsy. *Brain Sci*. 2024;14(1).
35. Dagar A, Falcone T. Psychiatric Comorbidities in Pediatric Epilepsy. *Curr Psychiatry Rep*. 2020;22(12):77.
36. Tenney JR. Epilepsy-Work-Up and Management in Children. *Semin Neurol*. 2020;40(6):638-46.
37. Baumgartner C PS, Mamoli B, Soukop W, Dobesberger J Feichtinger M, Feucht M, Graf M, Haberlandt E, Luef G Patariaia E, Rauscher C, Schlachter K, Trinkka E Unterberger I, Zimprich F. Richtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie zur gesundheitlichen Eignung zum Lenken von Kraftfahrzeugen bei Personen mit epileptischen Anfällen Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie. 2014(12).
38. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28(1):34-54.