

S1 Leitlinie**AWMF-Register-Nr. 022/007 Klasse S1****Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie zur Zeit überarbeitet****Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien des Kindesalters**

Autoren: Bernd A. Neubauer, Andreas Hahn

Beteiligte Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE),
Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ), Deutsche
Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Konsensusfindung: Die Konsensusfindung innerhalb der repräsentativ
zusammengesetzten Expertengruppe der Fachgesellschaften erfolgte per Email mit
mehrfacher Abstimmung der beteiligten Experten und der Vorstände der
Fachgesellschaften.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Bernd A. Neubauer

Prof. Dr. med. Andreas Hahn

Abteilung Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie und Epileptologie

Zentrum Kinderheilkunde des UKGM

Justus-Liebig-Universität

Feulgenstrasse 12; D-35385 Giessen

Tel. 0641 9943481; Fax. 0641 9943489

Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Prof. Dr. Bernd Neubauer, Prof. Dr. Andreas Hahn

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Prof. Dr. Hajo Hamer

Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ), Dr. Karen Müller-Schlüter

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Prof. Dr. Regina Trollmann

Kurzfassung

- Die Betreuung eines Kindes mit Epilepsie oder Verdacht darauf sollte durch einen auf dem Gebiet der Epilepsie versierten Kinderneurologen erfolgen.
- Bei der diagnostischen Abklärung müssen Alter, neurologischer Untersuchungsbefund, psychomotorischer Entwicklungsstand, Anfallstyp und Epilepsiesyndrom bedacht werden.
- Initial und im Verlauf sollte unabhängig vom Epilepsiesyndrom eine entwicklungsneurologische und psychologische Diagnostik zur Erfassung und evtl. Behandlung komorbider Störungen angestrebt werden.
- EEG-Ableitungen im Kindesalter sollten eine Schlafphase beinhalten, da sich hierdurch die Sensitivität einer EEG-Ableitung bezüglich des Nachweises epilepsietypischer Potentiale deutlich erhöht (Mizrahi 1989).
- Eine MRT-Untersuchung ist prinzipiell bei allen Kindern mit neu aufgetretener Epilepsie indiziert. Sie ist eventuell entbehrlich bei Kindern mit typischer Absenceepilepsie des Schul- oder Jugendalters, Juveniler Myoklonischer Epilepsie und Rolando-Epilepsie (Gaillard et al. 2009). Für eine MRT-Untersuchung bei Kindern mit medikamentös nicht zufrieden stellend behandelbarer Epilepsie mit dem Ziel der Aufdeckung einer bisher unbekannten Läsion gelten besondere Anforderungen.
- Eine Blutentnahme zur Bestimmung von Blutzucker, Natrium, Kalzium und Magnesium ist bei Neugeborenen und Säuglingen nach einem ersten epileptischen Anfall aufgrund des hohen Anteils symptomatischer Anfälle immer erforderlich. Eine Lumbalpunktion gehört in der Regel nicht zur Abklärung eines ersten afebrilen Anfalls jenseits der ersten 6 Lebensmonate (Hirtz et al. 2000)
- Eine genetische Diagnostik (Chromosomenanalyse, SNP-Array, Paneldiagnostik) sollte bei allen Epilepsien unklarer Ätiologie erwogen werden.
- Stoffwechseldefekte oder autoimmunologische Erkrankungen sind selten Ursache von epileptischen Anfällen. An einen Stoffwechseldefekt oder eine Autoimmunenzephalitis muss aber immer bei unklarer Ätiologie und Therapieresistenz von Anfällen gedacht werden.

- 1 • Bei Epilepsien mit sich abzeichnendem therapierefraktären Verlauf ist eine
- 2 Zuweisung zu epilepsiechirurgischen Diagnostik notwendig und sollte
- 3 frühzeitig erwogen werden

4

5

1. Einleitung

Ein **epileptischer Anfall** kann definiert werden als eine paroxysmale Veränderung von Bewusstsein, Kognition, Psyche, Motorik, autonomer oder sensorischer Wahrnehmung, hervorgerufen durch Entladung zentraler Neurone mit exzessiv gesteigerter Frequenz und abnormer Synchronie (Neubauer und Hahn 2014).

Epilepsie ist eine Störung des Gehirns, die durch eine dauerhafte Neigung zur Entwicklung epileptischer Anfälle sowie durch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen gekennzeichnet ist (Fisher et al. 2005). Für praktische Zwecke war dies viele Jahre gleichbedeutend mit dem Auftreten von mindestens zwei unprovzierten epileptischen Anfällen in einem Abstand von mehr als 24 Stunden. Mehrere Anfälle, die in einem Zeitraum von 24 Stunden auftreten, werden wie ein einzelner Anfall gezählt. Kürzlich wurde diese Definition revidiert (Fisher et al. 2014). Danach kann die Diagnose einer Epilepsie auch bereits nach einem ersten Anfall gestellt werden, wenn die Wahrscheinlichkeit für weitere Anfälle in den nächsten 10 Jahren mehr als 60% beträgt, oder wenn ein spezifisches Epilepsiesyndrom diagnostiziert wurde (z.B. Rolando-Epilepsie) (Fisher et al. 2014). Eine Epilepsie liegt nicht mehr vor, wenn die Diagnose eines altersabhängigen Epilepsiesyndrom gestellt wurde und der Patient nicht mehr dem entsprechenden Altersbereich zugehörig ist oder wenn er seit mindestens 10 Jahren anfallsfrei ist und seit fünf oder mehr Jahren nicht mehr mit einem Antiepileptikum behandelt wird (Fisher et al. 2014).

Es müssen Anfallstypen und Epilepsiesyndrome unterschieden werden. Die **Klassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsiesyndromen** ist schwierig und nur unvollkommen gelöst. 2001 wurde ein aktualisiertes Glossar zur Beschreibung von Anfällen publiziert (Blume et al. 2001). Epilepsiesyndrome wurden früher als **idiopathisch** bezeichnet, wenn sie genetischen Ursprungs und die Betroffenen sonst neurologisch unauffällig waren. Als **symptomatisch** bezeichnete man Epilepsien mit belegbarer Ursache und als kryptogen solche, bei denen ein Auslöser wahrscheinlich erschien, aber nicht sicher bewiesen werden konnte. Nach erneuter Revision der Terminologie von Epilepsien bzw. Epilepsiesyndromen 2010 ersetzen nun die Begriffe „genetisch“, „strukturell-metabolisch“ und „unklar“ die Bezeichnungen „idiopathisch“, „symptomatisch“ und „vermutlich symptomatisch/kryptogen“ (Berg et al. 2010). Eine online verfügbare aktuelle Definition der Anfallstypen und Epilepsiesyndrome ist über den Link (<http://www.ilae->

1 epilepsy.org) erhältlich. **Strukturell-metabolische Epilepsien** können entweder
2 läsionell (z.B. Trauma, Tumor, Entzündung, Fehlbildung) oder durch genetische
3 Systemerkrankungen ausgelöst werden. Während einige Epilepsien monogene
4 Erkrankungen darstellen, sind die häufigen **genetischen Epilepsiesyndrome** auf
5 das komplexe Zusammenwirken mehrerer genetischer Faktoren und modifizierende
6 Einflüsse von Umweltfaktoren zurückzuführen (Neubauer und Hahn 2016).
7 Strukturell-metabolische und genetische Epilepsien sind im Kindesalter etwa gleich
8 häufig (Mulley et al. 2005, Hauser 1995).

9 Die Inzidenz kindlicher Anfälle beträgt 60-90/100.000 und die Prävalenz 3-7/1000.
10 Hierbei handelt es sich in 59 % der Fälle um fokale und in 29 % um generalisierte
11 Epilepsien. In 12 % der Fälle kann keine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden
12 Gruppen getroffen werden. Die häufigsten Epilepsiesyndrome sind die Absence-
13 Epilepsien mit 12 % und die Rolando-Epilepsie mit 10 % (Berg et al. 1999).
14 Insgesamt machen Kinder einen Anteil von ca. 25 % aller Neuerkrankten aus
15 (Camfield et al. 1996). Epilepsien gehören somit zu den häufigsten chronischen
16 Erkrankungen des Kindesalters. Das Risiko für das Auftreten einer Epilepsie ist im
17 ersten Lebensjahr am größten (Doose und Sitepu 1983).

18 Zwar sind etwa 2/3 aller Kinder mit Epilepsie kognitiv normal entwickelt, doch ist eine
19 mentale Retardierung ($IQ < 70$) eine häufige Komorbidität (Annegers et al. 1996).
20 Psychiatrische Probleme und nicht Anfallsfreiheit oder Schwere der Epilepsie
21 korrelieren eng mit der langfristigen Lebensqualität (Baca et al. 2011, Ferro et al.
22 2013). Ein Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom mit oder ohne Hyperaktivität und
23 mangelnder Impulskontrolle, auch andere psychiatrische Störungen wie z.B.
24 Störungen des Sozialverhaltens, emotionale Entwicklungsstörungen, Angststörungen
25 und autistische Verhaltensstörungen finden sich deutlich häufiger als in der
26 Normalbevölkerung.

27
28 Diese Leitlinie gibt einen Überblick über diagnostische Prinzipien bei Kindern mit
29 Epilepsie. Einen allgemeingültigen diagnostischen Algorithmus, der auf jedes Kind
30 mit Epilepsie oder erstem epileptischen Anfall anwendbar ist, existiert aber nicht.
31 Vielmehr müssen bei der diagnostischen Abklärung Alter, neurologischer
32 Untersuchungsbefund, psychomotorischer Entwicklungsstand, Anfallstyp und
33 Epilepsiesyndrom bedacht werden.

2. Diagnostische Maßnahmen bei Kindern mit Epilepsie

2.1 Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung und Anfallsbeobachtung

Eine genaue Anamneseerhebung einschließlich Familienanamnese ist von größter Bedeutung für die korrekte Einordnung von epileptischen Anfällen. Diese sollte - wenn irgend möglich - durch einen auf dem Gebiet der Epileptologie erfahrenen Arzt erfolgen, da viele Anfallssymptome gezielt erfragt werden müssen. So werden z.B. bei der Juvenilen Myoklonischen Epilepsie die charakteristischen frühmorgendlichen Myoklonien oft nicht spontan berichtet, da sie durch die Betroffenen und ihre Familien nicht als pathologisch erkannt werden. Auch auf die Erfassung des genauen Anfallshergangs sollte großen Wert gelegt werden. Symptome wie z.B. forcierte Kopfversion vor sekundärer Generalisation oder postiktale Dysphasie können wichtige Lokalisations- und Lateralisationshinweise geben (Neubauer und Hahn 2014). Ggf. muss versucht werden, die Anamnese durch Angaben von Schulkameraden, Lehrern oder weiteren Familienangehörigen zu ergänzen. Nicht selten werden Anfälle oder anfallsverdächtige Zustände mit dem Handy oder der Videokamera dokumentiert, was deren Einordnung erheblich erleichtern kann. Falls dies nicht geschehen ist, sollten die Eltern dazu ermuntert werden.

Auch eine komplette internistische und neuropädiatrische Untersuchung ist wichtig, da diese nicht selten eindeutige Hinweise auf die Ätiologie einer Epilepsie (z.B. Hautauffälligkeiten bei neurokutanen Erkrankungen) liefert. Zudem sollte initial und ggf. im Verlauf unabhängig vom Epilepsiesyndrom eine entwicklungsneurologische und psychologische Diagnostik zur Erfassung und evtl. Behandlung komorbider Störungen angestrebt werden (Parisi et al. 2010, Baca et al. 2011, Jackson et al. 2013, Almane et al. 2014).

2.2 Elektroenzephalographie (EEG)

Das EEG ist das wichtigste diagnostische Instrument sowohl bei Verdacht auf eine Epilepsie als auch in der Verlaufsuntersuchung. Eine Übersicht über Indikationen zur EEG-Ableitung bei Kindern mit Epilepsie gibt Tabelle 1. Das EEG bei Kindern mit und ohne Epilepsie weist vor allem im Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindalter viele Besonderheiten auf, die sich bei Erwachsenen nicht finden. Für eine adäquate Beurteilung ist daher eine EEG-Auswertung durch einen auf dem Gebiet der Epilepsie versierten Kinderneurologen erforderlich.

Die technische Durchführung des EEGs soll nach den Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (DGKN) erfolgen (DGKN 2013). Gefordert wird eine artefaktfreie Registrierung einschließlich Durchführung von Aktivierungsmethoden (Hyperventilation und Fotostimulation) über mindestens 20 Minuten. Bei Neugeborenen wird eine Ableitedauer von einer Stunde angestrebt. Die Elektrodenplatzierung erfolgt nach dem 10-20-System auf der Kopfhaut. Eine reduzierte Elektrodenzahl kann bei Neu- oder Frühgeborenen sowie schwer kranken Kindern angezeigt sein. Invasive Ableitemethoden bleiben der prächirurgischen Epilepsiediagnostik vorbehalten.

Im Kindesalter sollte das EEG möglichst eine Schlafphase beinhalten. Dadurch und durch Durchführung der Provokationsmethoden Fotostimulation und Hyperventilation verdoppelt sich die Sensitivität einer EEG-Ableitung im Kindesalter bezüglich des Nachweises epilepsietypischer Potentiale (Mizrahi 1989). Dabei ist die Wahrscheinlichkeit epilepsietypische Potentiale im EEG nachzuweisen am höchsten in den ersten 24 Stunden nach einem Anfall (King et al. 1998).

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Epilepsie kann dieser durch Registrierung eines epileptischen Anfalls gesichert werden. In den meisten Fällen gelingt dies aber nicht. Werden stattdessen im EEG epilepsietypische Potentiale aufgezeichnet, wird das Vorliegen epileptischer Anfälle aber ebenfalls als sehr wahrscheinlich angenommen. Es ist jedoch wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass auch rund 3% aller gesunden Kinder im Ruhe-EEG epilepsietypische Potentiale zeigen (Eeg-Olofsson et al. 1971). Somit beweist die Registrierung epilepsietypischer Potentiale nicht in jedem Fall das Vorliegen einer Epilepsie. Umgekehrt schließt das Fehlen epilepsietypischer Potentiale auch bei mehrmaliger EEG-Ableitung eine Epilepsie nicht aus. So werden z.B. bei einigen frühkindlichen generalisierten Epilepsiesyndromen typischerweise erst später im Verlauf epilepsietypische Potentiale im EEG sichtbar (Dooze et al.

1 1998). Zudem kann in etwa 20 % d. F. von symptomatischen fokalen Epilepsien auch
2 durch mehrfache EEG-Untersuchungen zunächst keine hypersynchrone Aktivität
3 nachgewiesen werden (Gilbert et al. 2003).

4 Die EEG-Ableitung nach einem ersten unprovokierten Anfall unklarer Ätiologie hat in
5 Grenzen auch prognostische Bedeutung. So hatten Kinder mit auffälligem EEG in ca.
6 55 % ein Anfallsrezidiv, während dies bei Kindern mit normalem EEG nur bei rund 25
7 % der Fall war (Shinnar et al. 1996).

8 **Wachableitung:** Hierdurch können Grundaktivität, Blockierungseffekt durch
9 Augenöffnung u.v.m. beurteilt werden. Bei Verdacht auf Epilepsie hat sie das Ziel
10 einen epileptischen Anfall aufzuzeichnen (iktale Ableitung) oder im Intervall
11 epilepsietypische Potentiale abzuleiten (interiktale Ableitung).

12
13 **Hyperventilation:** Durch forcierte Atmung in Ruhe kommt es zur Hypokapnie mit
14 Vasokonstriktion zerebraler Gefäße. Daher stellen mögliche zerebrovaskuläre
15 Erkrankungen wie z.B. intrakranielle oder subdurale Blutung, Moya-Moya-Syndrom,
16 Sichelzellanämie und schwere Form einer Migräne, sowie auch intrakranielle
17 Drucksteigerung und kurz zurückliegendes Schädelhirntrauma Kontraindikationen
18 dar (Staudt 2014).

19 Ziel der Hyperventilation ist die Provokation oder Aktivierung fokaler oder
20 generalisierter epilepsietypischer Potentiale sowie das Sichtbarmachen einer fokalen
21 oder generalisierten Verlangsamung. So lassen sich beispielsweise in ca. 80% der
22 Fälle bei unbehandelten Patienten mit Absenceepilepsie im Routine-EEG durch
23 Hyperventilation typische 3-Hz-Spike-Slow-Wave-Muster hervorrufen (Dalby 1968).
24 Die Sensitivität in der Aktivierung fokaler epilepsietypischer Potentiale ist hingegen
25 mit etwa 10 % deutlich geringer (Miley und Forster 1977).

26
27 **Fotostimulation:** Diese dient dem Nachweis einer sog. Photoparoxysmalen
28 Reaktion (PPR), d.h. dem Auftreten epilepsietypischer Potentiale bei Reizung mit
29 Flickerlicht. Die PPR wird in 4 Typen untergliedert. Generalisierte Spike-Wave-
30 Entladungen (PPR Typ IV) sind mit einem hohen Epilepsierisiko von über 70%
31 assoziiert. Betrachtet man aber alle vier Typen der PPR zusammen, ist das
32 Epilepsierisiko kaum erhöht und beträgt etwa 3% (Doose und Waltz 1993). Das
33 Maximum der PPR findet sich bei Stimulationsfrequenzen zwischen 10 und 20 Hz.
34 Durch die PPR können insbesondere nach zusätzlichem Schlafentzug generalisierte

1 tonisch-klonische Anfälle provoziert werden. Gelegentlich können auch myoklonische
2 Anfälle, Absencen oder fokale Anfälle meist okzipitalen Ursprungs ausgelöst werden
3 (Trenite 2006).

4 Patienten mit progressiver Myoklonusepilepsie (z.B. Lafora-Body-Disease,
5 Unverricht-Lundborg'sche Erkrankung) zeigen im Verlauf oft eine ausgeprägte
6 Photosensibilität. Bei der Neuronalen Zeroidlipofuszinose Typ 2 findet sich häufig
7 anfänglich eine relativ charakteristische Reaktion auf Einzelblitze
8 (Stimulationsfrequenz $\leq 1\text{Hz}$). Unter den genetisch determinierten
9 Epilepsiesyndromen gehen das Jeavons-Syndrom (100%, da Einschlusskriterium),
10 das Dravet-Syndrom (40-50%), das Doose-Syndrom (30–40%) und die Juvenile
11 Myoklonische Epilepsie (ca. 30%) am häufigsten mit einer Fotosensibilität einher
12 (Neubauer et al. 2005).

13
14 **Schlafableitung:** Im Schlaf schwinden die bei Wachableitungen häufig störenden
15 Muskel- und Bewegungsartefakte. Herdbefunde werden oft aktiviert und okzipitale
16 Spitzenpotentiale werden manchmal aufgrund der sich beim Einschlafen auflösenden
17 Grundaktivität besser erkennbar. Meist reicht eine kurze Schlafphase von 10-30
18 Minuten aus, um die höhere Sensitivität einer Schlafableitung auszuschöpfen (So et
19 al. 1994). Bei fokalen Epilepsien, insbesondere bei idiopathischen Partialepilepsien,
20 kommt es oft zur Aktivierung der hypersynchronen Aktivität im Schlaf. In bis zu 20-
21 30% d.F. zeigen sich fokale epilepsietypische Potentiale, die im Wach-EEG nicht zur
22 Darstellung kamen (Niedermeyer und Rocca 1972).

23
24 **Schlafentzugs-/Schlafableitung:** Bei idiopathisch generalisierten Epilepsien werden
25 vor allem nach vorangegangenen Schlafentzug bilateral synchrone Spike-Wave-
26 Paroxysmen in der Einschlafphase aktiviert oder nicht selten überhaupt erst sichtbar.

27
28 **Langzeitableitung / 24-Stunden-EEG:** Mit Hilfe dieser Verfahren können
29 Anfallshäufigkeit und Ausmaß epilepsietypischer Potentiale erfasst werden. Ihr
30 Einsatz erhöht zudem die Wahrscheinlichkeit einen epileptischen Anfall
31 aufzuzeichnen oder nur gering ausgeprägte epilepsietypischer Potentiale überhaupt
32 zu erfassen.

- 1 **Polygraphie / Videotelemetrie:** Diese Untersuchungen helfen bei der Abgrenzung
- 2 nicht-epileptischer Phänomene und sind nützlich für die genaue Anfallsklassifikation
- 3 bei ictalen Ableitungen.

4

2.3 Bildgebende Untersuchungen

Wichtigstes bildgebendes Verfahren bei Kindern mit Epilepsie ist die Magnetresonanztomographie (MRT) (Commission on Neuroimaging of the ILAE 1997, Gaillard et al. 2009). Die Magnetresonanzspektroskopie kann bei Kindern mit Verdacht auf eine neurometabolische Epilepsie (z.B. Kreatinmangelsyndrome) indiziert sein. Auf weitere Verfahren wie funktionelle MRT (fMRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT), die vorrangig in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik Anwendung finden, soll im Weiteren nicht eingegangen werden.

Die MRT besitzt eine wesentlich bessere anatomische Auflösung und Charakterisierung pathologischer Prozesse ermöglicht als die Computertomographie (CT). Insbesondere fokale kortikale Dysplasien, mesiale temporale Sklerosen, kleinere Tumoren (Oligodendrogliome, Gangliogliome) und vaskuläre Malformationen (Arteriovenöse Malformationen, Kavernöse Angiome) werden mit der CT überhaupt nicht oder mit deutlich geringerer Häufigkeit erfasst (Kuzniecky et al. 2002, Gaillard et al. 2009). Vorteile der CT sind aber breite Verfügbarkeit, rasche Durchführbarkeit und geringerer Sedierungsbedarf, so dass ein Einsatz in Akutsituationen (z.B. Abklärung von Blutungen bei Status epilepticus) noch immer sinnvoll sein kann. Evtl. sind zudem Blutungen oder Verkalkungen minimaler Größe auch heute noch im CT besser nachweisbar.

2.3.1 Bildgebung bei neu aufgetretener Epilepsie

Gemäß den Leitlinien eines Komitees der ILAE ist eine MRT-Untersuchung bei allen Kindern mit neu aufgetretener Epilepsie indiziert (Gaillard et al. 2009). Sie wird lediglich als entbehrlich angesehen bei Kindern mit typischer Absenceepilepsie des Schul- oder Jugendalters, Juveniler Myoklonischer Epilepsie und Rolando-Epilepsie. Bei atypischen Verläufen oder phänotypischen Besonderheiten dieser Epilepsiesyndrome (z.B. Aktivierung epilepsietypischer Potentiale im Schlaf bei Atypischer Benigner Partialeepilepsie) wird hingegen ebenfalls eine MRT-Diagnostik empfohlen (Gaillard et al. 2009). Zudem sollte eine Bildgebung ebenfalls auch bei Kindern mit anscheinend typischer Rolando-Epilepsie erfolgen, die nach Einleitung einer Behandlung mit dem ersten Antiepileptikum nicht anfallsfrei werden.

Bei Kindern mit erstem afebrilen Anfall finden sich bei etwa einem Drittel Auffälligkeiten in der Bildgebung (Hirtz et al. 2000). Allerdings beeinflussen diese

1 zumeist nicht das akute therapeutische Vorgehen. Gemäß Empfehlungen der
2 Amerikanischen Neurologischen Akademie sollte aber eine notfallmäßige Bildgebung
3 unabhängig vom Alter erfolgen bei einem postiktalen neurologischen Defizit
4 (Todd'sche Parese), das sich nicht innerhalb weniger Stunden (etwa 2-3 h)
5 zurückbildet, oder wenn der Vigilanzzustand des Kindes nach wenigen Stunden nicht
6 wieder dem vor dem Anfall entspricht (Hirtz et al. 2000). Bei noch offener Fontanelle
7 kann auch eine Sonographie des Schädels erfolgen und die MRT dann zu einem
8 späteren Zeitpunkt nachgeholt werden. Eine nicht notfallmäßige MRT ist ernsthaft zu
9 erwägen bei jedem Kind mit relevanten kognitiven oder motorischen Auffälligkeiten
10 unklarer Ätiologie, anderweitig nicht erklärten Auffälligkeiten in der neurologischen
11 Untersuchung, einem Anfall mit fokaler Symptomatik, einem EEG, dass keine
12 Veränderungen im Sinne einer Rolando- oder einer primär generalisierten Epilepsie
13 zeigt, und bei Kindern jünger als ein Jahr (Hirtz et al. 2000).

15 **2.3.2 Bildgebung bei pharmakorefraktärem Verlauf**

16 Eine MRT-Untersuchung bei Kindern mit medikamentös nicht zufrieden stellend
17 behandelbarer Epilepsie erfolgt entweder zum Ausschluss der Progredienz einer
18 bereits bekannten Ursache oder aber zur Aufdeckung einer bisher unbekannten
19 Läsion (z.B. fokale kortikale Dysplasie, kleiner Tumor, vaskuläre Fehlbildung), oft im
20 Hinblick auf eine mögliche epilepsiechirurgische Maßnahme. Wenn möglich sollte die
21 Durchführung in einem MRT-Gerät mit einer Feldstärke von 3 Tesla erfolgen. Zwar
22 gibt es keine allgemein verbindlichen Empfehlungen für spezifische MRT-Protokolle
23 bei Kindern mit Epilepsie, doch besteht Konsens, dass folgenden Sequenzen
24 mindestens erstellt werden sollten: dünn-schichtige volumetrische T1-gewichtete
25 Gradienten-Echo-Sequenzen zur besten anatomischen Darstellung, axiale und
26 koronare T2-gewichtete Sequenzen, axiale und koronare FLAIR-Sequenzen, sowie
27 hoch auflösende schräge/angulierte koronare T2-gewichtete Bilder des Hippocampus
28 (schnelle oder Turbo-Spin-Echo-gewichtete Sequenzen). Die Schichtdicke sollte
29 maximal 1 Millimeter betragen. Zudem ist eine dreidimensionale Volumenakquisition
30 erforderlich, um subtile kortikale Fehlbildungen darzustellen. Neuere Methoden wie
31 das Susceptibility Weighted Imaging (SWI) helfen, Verkalkungen oder
32 Blutabbauprodukte zu erkennen. Mit Hilfe des Diffusion Weighted Imaging können
33 Faserverläufe und Bahnen im zentralen Nervensystem visualisiert werden, was für
34 die Operationsplanung von großer Bedeutung sein kann.

1 Bei Kindern jünger als zwei Jahre werden aufgrund der noch nicht abgeschlossenen
2 Myelinisierung abweichende Sequenzen empfohlen. Zusätzlich zu einem 3D-
3 Datensatz sollten sagittale, axiale und koronare T1-gewichtete Sequenzen erstellt
4 werden, wohingegen volumetrische T1-gewichtete Sequenzen aufgrund der
5 ungenügenden Myelinisierung bei Kindern unter einem Jahr weniger informativ sind.
6 Bei jungen Säuglingen können insbesondere hochauflösende T2-gewichtete
7 Sequenzen helfen, kortikale oder subkortikale Dysplasien zu erkennen (Kuzniecky et
8 al. 2002, Gaillard et al. 2009). Bei Kindern mit negativem MRT-Befund, aber
9 persistierenden Anfällen, sollten Verlaufsuntersuchungen in 6-monatigen Abständen
10 erwogen werden. Mindestens sollte aber ein MRT nach dem Alter von 24-30
11 Monaten erfolgen. Eine Kontrastmittelgabe ist nicht routinemäßig erforderlich,
12 sondern bleibt Fällen mit Tumoren, vaskulären Fehlbildungen, Entzündungen oder
13 Infektionen vorbehalten.

14 Es ist wünschenswert, dass die Befundung durch Ärzte mit spezieller Expertise in der
15 Beurteilung von MRT-Bildern bei Kindern mit Epilepsie erfolgt. Die Befundung sollte
16 standardisiert erfolgen und sich an klassischen Vorgehensweisen aus der
17 Neuroradiologie orientieren. Die Interpretation der MRT-Befunde sollte zudem stets
18 im klinischen Kontext erfolgen (Commission on Neuroimaging of the ILAE 1997,
19 Gaillard et al. 2009).

20

21

22

2.4 Labordiagnostik

2.4.1 Blutentnahme nach erstem Anfall

Eine Blutentnahme zur Bestimmung von Blutzucker, Natrium, Kalzium und Magnesium ist bei Neugeborenen und Säuglingen nach einem ersten epileptischen Anfall aufgrund des hohen Anteils symptomatischer Anfälle immer erforderlich. Zudem sollte gerade bei Neugeborenen und Säuglingen aufgrund der eventuell hohen therapeutischen Relevanz zumindest eine basale neurometabolische Diagnostik erwogen werden (siehe Tabelle 6, Plecko 2012). Bei älteren Kindern, die nach einem ersten epileptischen Anfall zum Zeitpunkt der Vorstellung noch nicht das Bewusstsein wiedererlangt haben oder in ihrer Vigilanz bzw. Reaktivität eingeschränkt sind, ist mindestens die Bestimmung von Blutzucker, Natrium und Kalzium sowie ein Drogenscreening unerlässlich. Auch bei Kindern, die sich wieder in unbeeinträchtigtem Allgemeinzustand befinden, werden diese Analysen empfohlen (Turnbull et al. 1990, Hirtz et al. 2000).

2.4.2 Konzentrationsbestimmungen von Antiepileptika

Plasmaspiegelbestimmungen von Antiepileptika sind in jedem Fall bei einem Anfallsrezidiv nach länger bestehender Anfallsfreiheit sinnvoll. Ansonsten gibt es wenig Daten zur Indikation von Antiepileptikakonzentrationsbestimmungen im Kindesalter (Harden 2000). Konzentrationsbestimmungen sollten in folgenden Situationen erwogen werden:

- Auftreten von Nebenwirkungen

- Mangelnde Wirkung

- Polytherapie

- Interkurrente Erkrankungen

- Nach Eindosierung (mindestens 5 Halbwertszeiten abwarten)

- Nach Dosisänderung (oder deutlicher Gewichtsveränderung).

2.4.3 Laborkontrollen zur Erfassung von organspezifischen Nebenwirkungen

Laborkontrollen sind bei klinisch unauffälligen Kindern unter Antiepileptikatherapie ohne Grund- oder Vorerkrankung in der Regel nicht indiziert. Ob Abweichungen von dieser Regel notwendig sind, muss der behandelnde Arzt aber für jedes von ihm verschriebene Präparat individuell neu überprüfen.

1 Bei Patienten mit **Oxcarbazepintherapie** können Hyponatriämien auftreten.
2 Elektrolytkontrollen sollten aber nur bei klinischen Auffälligkeiten oder bei Verdacht
3 darauf erfolgen.

4 Die Indikation zur Behandlung mit Valproat ist streng zustellen. Unter einer
5 **Valproattherapie** kann es insbesondere bei Kindern jünger als zwei Jahre zu
6 irreversiblen Leberschäden kommen. Neben dem jungen Alter sind eine nicht
7 diagnostizierte Stoffwechselerkrankung (insbesondere Mutationen im POLG1-Gen),
8 eine Polytherapie und eine bereits bestehende Lebererkrankung oder Erhöhung der
9 Transaminasen auf das mehr als Dreifache des Normalwertes Risikofaktoren für das
10 Auftreten eines valproatassoziierten Leberversagens (König et al. 1998). Apathie,
11 Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Abneigung gegen gewohnte Nahrungsmittel
12 oder Valproat, Anfallszunahme und vermehrte Blutungsneigung können Symptome
13 dafür sein. Eine Früherkennung durch Laborkontrollen ist nicht sicher möglich. Eine
14 mögliche Grunderkrankung oder eine Stoffwechselerkrankung müssen vor Beginn
15 der Valproattherapie möglichst abgeklärt werden (König et al. 1998).

16 Bei neurologisch unauffälligen und normal entwickelten Kindern sollte vor Beginn der
17 Behandlung mindestens eine Bestimmung von Blutbild, GOT, GPT, Bilirubin,
18 Amylase, Quick und PTT erfolgen. Diese Untersuchungen sollten nach 4 Wochen
19 wiederholt werden. Bei klinisch unauffälligen Patienten mit pathologischen
20 Laborwerten sollten Kontrollen dreimal im Abstand von maximal 2 Wochen und dann
21 1-mal pro Monat bis zum 6. Behandlungsmonat erfolgen. Vor Operationen sollten
22 ebenfalls die genannten Laborparameter bestimmt werden. Zusätzlich zu den
23 üblichen Gerinnungsparametern sollte auch eine Messung der Blutungszeit sowie
24 eine Diagnostik auf ein Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom erfolgen. Toleriert werden
25 können bei fehlender Progredienz eine Erhöhung von GOT, GPT oder Amylase auf
26 maximal das Dreifache der Norm, eine Erniedrigung des Quick auf minimal 60% und
27 eine Verlängerung der PTT auf das bis zu 1.5-fache des oberen Grenzwertes. Eine
28 Hepatopathie manifestiert sich am häufigsten 4–12 Wochen nach Therapiebeginn.
29 (König et al. 2006). Es ist zu beachten, dass auch bei klinisch unauffälligen Patienten
30 in bis zu 15% der Fälle unter Valproat ein leichter Anstieg der Transaminasen, des
31 Ammoniaks, der alkalischen Phosphatase und anderer Parameter auftritt, ohne dass
32 dies für das Vorliegen einer Hepatopathie spricht.

33 Bei retardierten Kindern ist ein möglichst umfassender Ausschluss eines
34 Stoffwechseldefektes erforderlich. Hierfür sollte zusätzlich zu den o.g. Blutwerten

1 zumindest eine Bestimmung von Laktat, BGA, Harnsäure, Ammoniak, Blutzucker,
2 Acylcarnitinen und Aminosäuren im Plasma, sowie organischen Säuren im Urin
3 erfolgen. Aufgrund der möglicherweise gravierenden Folgen einer Hepatopathie bei
4 Kindern mit bisher nicht bekanntem Alpers-Huttenlocher-Syndrom ist eine genetische
5 Abklärung zum Ausschluss einer POLG1-Mutation zu erwägen.

6 In einem kürzlich (Dezember 2014) verschickten Rote-Hand-Brief wurde nochmals
7 auf das hohe Risiko für Fehlbildungen und Entwicklungsdefizite bei Kindern von
8 Frauen, die in der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, und die sich
9 daraus ergebende Aufklärungspflicht für den Arzt hingewiesen. Dies muss auch
10 bedacht werden, wenn Valproat weiblichen Jugendlichen verordnet wird.

12 **2.4.4 Labormethoden zur Sicherung der Diagnose eines epileptischen Anfalls**

13 Prolactin wird bei generalisierten Anfällen und seltener bei fokalen Anfällen
14 freigesetzt (Chen et al. 2005). Absencen führen nicht zu einer Prolactinerhöhung.
15 Auch nach dissoziativen Anfällen bleiben die Werte normal. So kann eine
16 Prolactinbestimmung innerhalb einer Stunde nach anfallsverdächtigem Ereignis
17 helfen, zwischen einem psychogenen und einem tatsächlichen epileptischen Anfall
18 zu differenzieren. Wichtig ist, zu wissen, dass Prolactin aber auch nach hypoxischen
19 Ereignissen und sogar nach Synkopen freigesetzt werden kann. Eine Kreatinkinase
20 (CK)-Erhöhung findet sich häufig nach einem längeren generalisierten tonisch-
21 klonischen Anfall. Während die Bestimmung dieser beiden Parameter gelegentlich
22 von klinischem Nutzen ist, erfolgt die Messung anderer Serum- und Liquormarker
23 derzeit vorwiegend aus wissenschaftlichem Interesse (Chen et al. 2005).

25 **2.4.5 Liquordiagnostik**

26 Eine Lumbalpunktion gehört in der Regel nicht zur Abklärung eines ersten afebrilen
27 Anfalls jenseits der ersten 6 Lebensmonate (Hirtz et al. 2000). Eine solche Punktion
28 sollte aber erfolgen bei jedem Verdacht auf eine Entzündung des Zentralen
29 Nervensystems als Ursache eines epileptischen Anfalls oder einer Epilepsie sowie
30 auch bei Kindern mit komplexen Fieberkrämpfen (Hirtz et al. 2000, Capovilla et al.
31 2009).

2.5 Genetische Diagnostik

Eine genetische Diagnostik sollte bei allen Epilepsien unklarer Ätiologie erwogen werden. Dies gilt insbesondere bei zusätzlich bestehender mentaler Retardierung oder morphologischen Auffälligkeiten. Bei Kindern mit Chromosomenabberationen können dysmorphe Stigmata eindrücklich und charakteristisch sein. Sie können aber auch nur gering ausgeprägt und unspezifisch sein, oder gar völlig fehlen. Eine Übersicht über Fehlbildungssyndrome, die häufiger mit Epilepsie einhergehen oder spezifische elektroklinische Charakteristika aufweisen, gibt Tabelle 2. Prinzipiell können zytogenetische und molekulargenetische Diagnostikverfahren zum Einsatz kommen.

Durch eine **Chromosomenanalyse** oder **konventionelle Karyotypisierung** kann das Genom eines Kindes mit Epilepsie auf Veränderungen untersucht werden. Das Auflösungsvermögen beträgt 5 bis 10 Megabasen (Mb). Daher werden nur numerische und größere strukturelle Abweichungen erfasst. Diese Untersuchung kann um eine **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)** ergänzt werden. Hierbei handelt es sich um eine Technik, bei der spezifische, mit Fluoreszenzfarbstoffen markierte DNA-Proben an bestimmte Zielsequenzen (z.B. Region 15q13) gebunden werden. Liegt ein Mikrodeletionssyndrom 15q13 vor, dann ist statt zwei Leuchtpunkten nur ein fluoreszierendes Signal nachweisbar, da das andere Chromosom in diesem Bereich deletiert ist.

Durch Einsatz der sog. Mikroarray-Technologie, die auch als molekulare Karyotypisierung bezeichnet wird, ist eine deutlich genauere Analyse möglich. Die **SNP-Array-Diagnostik** verwendet Polymorphismen des menschlichen Genoms (Einzelnukleotidpolymorphismen, SNPs), um es hochauflösend auf Deletionen und Duplikationen zu untersuchen. Hierdurch können genomische Veränderungen bis zu einer minimalen Größe von etwa 10 Kilobasen (Kb) sichtbar gemacht werden. Dieses Verfahren ist insbesondere geeignet, um die Ätiologie bei Patienten mit Epilepsie und Retardierung ohne nennenswerte weitere somatische oder neurologische Auffälligkeiten abzuklären.

Ergibt sich aufgrund des elektroklinischen Bildes der Verdacht auf das Vorliegen eines spezifischen Epilepsiesyndroms (z.B. Dravet-Syndrom), welches regelhaft durch Mutationen in nur einem Gen verursacht wird, ist eine **Einzel-Gen-Diagnostik** (z.B. SCN1A) sinnvoll (Ebach et al. 2005).

1 Auch einige hoch epileptogene ZNS-Fehlbildungen haben monogenetische
2 Ursachen. Hier können typische MRT-Befunde den Weg für die weitere genetische
3 Diagnostik weisen. Als Beispiel seien zwei Formen der Lissencephalien genannt.
4 Beim Miller-Dieker-Syndrom (LIS1) mit okzipital betonter Lissencephalie handelt es
5 sich um ein Mikrodeletionssyndrom mit einer kritischen Region von 350 Kb auf
6 17p13.3. Die Deletion lässt sich mittel FISH-Technik routinemäßig untersuchen. Bei
7 der X-chromosomal vererbten Lissencephalie (XLIS) führen Mutationen des
8 Doublecortin-Gens auf Xq22.3-q23 bei (hemizygoten) Jungen zu einer frontal
9 betonten (meist schweren) Lissencephalie und bei (heterozygoten) Mädchen zur
10 subkortikalen Band-Heterotopie (Dobyns et al. 1999).

11 Bei einigen Epilepsiesyndromen wie z.B. den Benigen Familiären
12 Neugeborenenkrämpfen (KCNQ2- und KCNQ3-Mutationen in ca. 40% der Fälle)
13 oder den Malignen Migrierenden Partialanfällen des Säuglingsalters (KCNT1-Defekte
14 in ca. 50% der Fälle) ist der Prozentsatz der Kinder, bei dem durch Analyse eines
15 Gens oder einiger weniger Gene nacheinander die elektroklinische Diagnose
16 bestätigt werden kann, deutlich geringer als bei Patienten mit Dravet-Syndrom.

17 Durch große Fortschritte auf dem Gebiet der Molekulargenetik wurden in den letzten
18 Jahren mittlerweile mehr als 300 Gene identifiziert, bei denen Defekte zum Auftreten
19 von epileptischen Anfällen oder zur Manifestation einer epileptischen
20 Enzephalopathie führen können (Lemke et al. 2012, McTague et al. 2016, Nieh und
21 Sherr 2014, Mastrangelo und Leuzzi 2012). Auch hat sich gezeigt, dass Defekte in
22 einzelnen Genen mit sehr unterschiedlichen Phänotypen assoziiert sein können. Als
23 Beispiel seien Defekte im ARX-Gen angeführt, die so verschiedene Krankheitsbilder
24 wie X-gebundene Lissenzephalie mit Genitalanomalien, X-gebundenes West-
25 Syndrom, X-gebundene myoklonische Epilepsie mit Spastik + Intelligenzminderung,
26 Partington Syndrom (mentale Retardierung, Ataxie + Dystonie) oder Nicht-
27 syndromale mentale Retardierung verursachen können (Mastrangelo und Leuzzi
28 2012).

29 Zudem ist vielfach das elektroklinische Bild von Kindern mit Epilepsie wenig
30 spezifisch, so dass eine Einzel-Gen-Diagnostik kaum oder gar nicht
31 erfolgversprechend ist. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Manifestation einer
32 Epilepsie oder einer epileptischen Enzephalopathie im Neugeborenen-, Säuglings-
33 oder frühen Kleinkindalter (Lemke et al. 2012, Nieh und Sherr 2014); also in einem

1 Alter, in dem vielfach vorrangig der Grad der Hirnreifung das Epilepsie-Syndrom
2 prägt (z.B. Ohtahara-Syndrom, West-Syndrom) (Nieh und Sherr 2014).

3 In solchen Fällen bietet sich als neues diagnostisches Instrument, das **Targeted**
4 **Next-Generation-Sequencing (NGS)** an, zu dem auch die **Paneldiagnostik** gehört.
5 Beim NGS erfolgt eine massive parallele Sequenzierung von Millionen DNA-
6 Fragmenten in einem einzigen Sequenzierlauf. Mittlerweile existieren Gen-Panels,
7 die eine simultane Sequenzierung von mehreren Dutzend (bis hundert) mit Epilepsie
8 assoziierten Genen ermöglichen. Bei Nachweis einer pathogenen Veränderung wird
9 diese dann mittels Sanger-Sequenzierung oder anderen konventionellen Methoden
10 validiert (Lemke et al. 2012).

11 Bei den häufigen idiopathischen Epilepsiesyndromen wie z.B. der Rolando-Epilepsie,
12 den Absence-Epilepsien oder der Juvenilen Myoklonischen Epilepsie, die durch das
13 komplexe Zusammenspiel mehrerer genetischer Faktoren und die modifizierenden
14 Einflüsse von Umweltfaktoren bedingt sind, konnten bisher nur bei einem sehr
15 kleinen Teil der Betroffenen genetische Defekte gefunden werden. So gelang es z.B.
16 durch Anwendung moderner Sequenziertechniken einige der genetischen
17 Hintergründe der Epilepsien mit zentro-temporalen („rolandischen“) Spikes
18 aufzuklären. Es konnten bei rund 12% der untersuchten Probanden mit typischer und
19 atypischer Rolando-Epilepsie genetische Defekte nachgewiesen werden (Neubauer
20 und Hahn 2016). Der bedeutsamste und spezifischste Befund war dabei der
21 Nachweis von Mutationen in *GRIN2A*-Gen, welches für eine Untereinheit eines
22 NMDA-Rezeptors, also eines exzitatorischen Glutamatrezeptors kodiert. Diesem
23 Rezeptor wird eine wichtige Funktion in der Synaptogenese und der synaptischen
24 Plastizität zugeschrieben (Lemke et al. 2013). Zwar haben die neuesten
25 molekulargenetischen Befunde dazu beigetragen, die Ursachen dieser häufigen
26 idiopathischen Epilepsien etwas besser zu verstehen, doch ist eine routinemäßige
27 genetische Diagnostik derzeit noch nicht sinnvoll.

28

29

30

2.6 Stoffwechseldiagnostik

Stoffwechselerkrankungen sind eine seltene Ursache von epileptischen Anfällen. Die Diagnosestellung solcher metabolischen Epilepsien ist aber wichtig, da einige behandelbar sind. An einen Stoffwechseldefekt muss immer bei unklarer Ätiologie und Therapieresistenz von Anfällen gedacht werden. Das Neugeborenenenscreening in Deutschland erfasst nur einige wenige metabolische Epilepsien (Phenylketonurie, Biotinidasemangel und D-2-Hydroxyglutarazidurie). Die anderen müssen durch geeignete Untersuchungsmethoden aktiv diagnostiziert werden (Plecko et al. 2005, Plecko 2012).

Neurometabolische Erkrankungen mit epileptischen Anfällen als erstem und zunächst einzigem Manifestationszeichen kommen überwiegend im Neugeborenenalter vor (Poll-The 2004). Bei späterem Beginn sind epileptische Anfälle in aller Regel nicht einziges Symptom. Anfallssemiologie und EEG-Veränderungen sind zumeist vom Alter bei Manifestation der Epilepsie abhängig. Da unterschiedliche Zellorganellen und Stoffwechselwege betroffen sein können, sind die eventuell erforderlichen diagnostischen Maßnahmen vielfältig (z.B. Muskelbiopsie mit Atmungskettenanalytik, MR-Spektroskopie bei Kreatinmangel-Syndrom, Lumbalpunktion mit Aminosäurenbestimmung bei Non-ketotischer Hyperglyzinämie). Die Tabellen 3 + 4 geben einen Überblick über metabolische Epilepsien und ihre Leitbefunde bei Manifestation im Neugeborenenalter sowie bei Beginn im Säuglings-, Kleinkind- und Schulalter. Bei Verdacht auf metabolische Epilepsie sollte eine erweiterte Routinediagnostik erfolgen (Bestimmung von Blutbild, Differenzialblutbild, Blutzucker, Blutgasanalyse, Elektrolyte, Transaminasen, Creatinkinase, Laktat-Dehydrogenase, Harnsäure, Kreatinin im Urin, Ammoniak, Laktat und Pyruvat sowie Ketonkörpern im Urin). In Tabelle 5 sind weiterführende selektive Stoffwechseluntersuchungen, die eine Abklärung auf das Vorliegen von Störungen in verschiedenen Stoffwechselwegen oder Defekten von unterschiedlichen Zellorganellen erlauben, aufgelistet (Plecko 2012).

Zu den gut oder teilweise behandelbaren Krankheitsbildern gehören typische und atypische Phenylketonurie, Serinbiosynthesedefekte, Biotinidasemangel, Pyridoxin- und Pyridoxalphosphatabhängige Epilepsien, Molybdenkofaktormangel Typ A, Kobalamin-C- + -D-Defekte, Glukosetransporterdefekt Typ I und zwei Formen von Kreatinsynthesedefekten (GAMT + AGAT) (Plecko et al. 2012, Kurlemann 2014, Hahn 2014).

1 Von großer praktischer Bedeutung sind die Pyridoxin- und Pyridoxalphosphat-
2 abhängigen Anfälle sowie der Glukose-Transporterdefekt. Pyridoxin- und
3 Pyridoxalphosphat-abhängige Anfälle manifestieren meist im Neugeborenenalter und
4 zeigen im EEG in der Regel ein sog. „burst suppression“ Muster. Die Behandlung mit
5 Pyridoxin oder Pyridoxalphosphat führt oft zu Anfallsfreiheit oder deutlicher
6 Besserung (Mills et al. 2005 + 2006). Bei Pyridoxin-abhängigen Anfällen findet sich
7 laborchemisch eine Erhöhung der Pipecolinsäure und des Alpha-Amino-Adipin-
8 Semialdehyds in Urin, Plasma und Liquor (Plecko et al. 2000). Molekulargenetisch
9 lassen sich Defekte im sog. Antiquitin-Gen (ALDH7A1) zeigen (Mills et al. 2006). Bei
10 Pyridoxalphosphat-abhängigen Anfällen finden sich Defekte im PNPO-Gen
11 (Pyridoxamin-Phosphat-Oxidase-Gen) (Mills et al. 2005).

12 Der Glukose-Transporterdefekt (GLUT1) führt zu einem erniedrigten Glukoseangebot
13 im Gehirn. Klinische Manifestationen sind Krampfanfälle im ersten Lebensjahr,
14 Entwicklungsverzögerung, Muskelhypotonie, Spastik, Ataxie und Dystonie. In einigen
15 Fällen treten Anfälle bevorzugt präprandial auf und bessern sich nach
16 Nahrungsaufnahme. In schweren Fällen entwickelt sich eine Mikrozephalie. Die
17 Diagnose lässt sich durch eine isolierte Hypoglykorrhachie in einer Nüchtern-
18 Lumbalpunktion (Liquor/Serum Glukose Gradient $< 0,35$) stellen und
19 molekulargenetisch bestätigen. Da Ketonkörper für das ZNS eine alternative
20 Energiequelle darstellen, ist die ketogene Diät derzeit Therapie der Wahl bei dieser
21 Erkrankung (Klepper und Leiendecker 2007). Leichtere Formen gehen mit späterer
22 Manifestation und milderer Symptomatik einher.

23 Auch für den Molybdenkofaktor-Mangel Typ A und das Menkes-Kinky-Hair-Syndrom
24 bestehen bei frühzeitiger Diagnosestellung Therapieoptionen (Plecko 2012).

25 Metabolische Epilepsien mit Manifestation im Jugendalter verlaufen meist unter dem
26 klinischen Bild einer progressiven Myoklonusepilepsie (Tabelle 6). Dies umfasst
27 nicht-epileptische Myoklonien, epileptische Anfälle, Visusminderung, mentalen
28 Abbau sowie weitere neurologische Symptome. Die neurophysiologische Diagnostik
29 zeigt oft stark überhöhte SEP oder VEP (Riesen-SEP oder -VEP). Charakteristische
30 Befunde bei Untersuchung des Augenhintergrunds sind Opticusatrophie,
31 Retinopathia pigmentosa oder kirschroter Makulafleck (Goebel et al. 2004, Genton
32 et al. 2012, Poll-The 2004).

33

34

35

2.7 Autoimmundiagnostik

Neben viralen oder bakteriellen Entzündungen des Zentralen Nervensystems können auch immunologische Mechanismen Enzephalitiden und/oder Epilepsien verursachen. Es handelt sich dann um **Epilepsien bei Autoimmunenzephalitiden**. Hierbei können bei Betroffenen häufig Antikörper gegen intrazelluläre oder Zelloberflächen-Antigene neuronaler Strukturen (**Antineuronale Antikörper**) nachgewiesen werden. Bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern kann es sich um paraneoplastische Phänomene handeln. Je nach nachgewiesenem Antikörper ist daher in einem unterschiedlich hohen Prozentsatz mit dem Vorliegen von Tumoren zu rechnen, so dass diese ausgeschlossen werden müssen. An das Vorliegen einer Autoimmunenzephalitis ist insbesondere zu denken, wenn zusätzliche Symptome wie Wesensänderung, Merkfähigkeits- oder Bewusstseinsstörung vorliegen. Die Liquor- und MRT-Diagnostik kann Auffälligkeiten zeigen, die die Verdachtsdiagnose stützen, kann jedoch auch normal ausfallen. Die Antikörperbestimmung erfolgt zunächst im Serum. Bei negativem Befund, aber weiter bestehendem Verdacht auf eine solche Erkrankung, kann ggf. eine Bestimmung im Liquor erfolgen. Findet sich kein Tumor, wird neben einer antikonvulsiven Therapie meist eine immunsuppressive Behandlung erforderlich (Hacohen et al. 2013, Suleiman et al. 2013).

Antikörper, die gegen die NR1-Untereinheit des N-Methyl-D-Aspartat-(**NMDA**)-Rezeptors gerichtet sind, führen zu einem relativ charakteristischen klinischen Bild. Nach einem grippeähnlichen Prodromalstadium kommt es zu Unruhe, Schlaf- und Appetitlosigkeit sowie Verwirrtheit. Dann zeigen sich weitere psychiatrische Auffälligkeiten wie Agitiertheit, bizarres Verhalten, Wahn- und Angstvorstellungen sowie Halluzinationen. Innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen treten zumeist auch Krampfanfälle, Sprachstörungen, eine Bewegungsstörung mit Dyskinesien, autonome Symptome mit Hypoventilation, Blutdruck-, Herzrhythmus- und Temperaturschwankungen sowie eine Bewusstseinsstörung auf. Die Symptome bilden sich nach einer Dauer von oft mehreren Wochen zumeist in umgekehrter Weise wieder zurück. Die Krampfanfälle können pharmakoresistent sein. Eine Manifestation als fokaler Status epilepticus ist möglich (Florance-Ryan und Dalmau 2010).

Antikörper gegen den spannungsabhängigen Kaliumkanal (**VGKC**) oder assoziierte Strukturen (**LGI1** oder **CASPR2**) gehen häufig mit dem klinischen Bild einer Limbischen Enzephalitis einher. Neben einer Störung des Kurzzeitgedächtnisses

bestehen häufig therapieresistente Temporallappenanfälle mit olfaktorischer Aura und sog. pilomotorischen Phänomenen wie Frösteln bei hoher Anfallsfrequenz. Hyponatriämie, autonome Dysfunktion sowie Schlafstörungen und psychiatrische Symptome sind weitere Auffälligkeiten. Patienten mit LGI 1 (Leucin-rich Glioma-Inactivated 1 Protein) Antikörpern können als typische Anfallsform sog. fazio-brachiale dystone Anfälle zeigen. Hierbei handelt es sich um meist weniger als 10 Sekunden andauernde Anfälle mit Bewusstseinsbeschränkung, Verziehen einer Gesichtshälfte und dystonem Anheben des ipsilateralen Arms zeigen (Irani et al. 2013).

Weitere Antikörper, die bei Patienten mit Epilepsie und Enzephalopathie nachweisbar sein können sind in Tabelle 7 aufgeführt. Erkrankungen, die ebenfalls mit epileptischen Anfällen und der Bildung von Autoantikörpern einher gehen, die aber nicht spezifisch gegen neuronale Strukturen gerichtet sind, sind die Steroid-Responsive Enzephalopathie bei Autoimmun-Thyreoiditis (SREAT) und das Zöliakie-Epilepsie-Zerebrale-Verkalkungen-Syndrom (CEC).

An eine Epilepsie auf dem Boden einer Autoimmunenzephalitis sollte auf jeden Fall gedacht werden, wenn klinische Symptome eines spezifischen Autoimmunsyndroms (z.B. NMDA-R Enzephalitis oder limbische Enzephalitis) vorliegen, Zeichen einer entzündlichen ZNS-Erkrankung bei Liquor- oder MRT-Diagnostik gefunden werden, andere Autoimmunerkrankungen bestehen, oder wenn Patienten auf eine Immuntherapie ansprechen (Suleiman et al. 2013).

Autoantikörper können zudem auch bei Kindern mit neu aufgetretener **Epilepsie ohne Zeichen einer Enzephalitis** nachgewiesen werden. Retrospektiv wurden kürzlich die Seren von 178 holländischen Kindern mit Epilepsie in einem Alter von einem Monat bis 16 Jahren aus dem Zeitraum von 1988 bis 92 auf das Vorliegen von NMDA-R-, AMPA-, CASPR2-, LGI 1-, Contactin-2-, GAD- und VGKC-Antikörpern hin untersucht (Wright et al. 2016). Keines dieser Kinder wurde immunsuppressiv behandelt. Es konnten bei 9.5% der Patienten Antikörper nachgewiesen werden, während dies bei nur 2.6% der Kontrollen und somit signifikant seltener der Fall war. Zwar war eine bereits vorher bekannte kognitive Beeinträchtigung häufiger bei Kindern mit als bei solchen ohne Antikörpernachweis, doch unterschieden sich die beiden Gruppen ansonsten nicht signifikant hinsichtlich antiepileptischer Therapie und Prognose. In der Gruppe von 96 Kindern, bei denen Serumproben im Verlauf analysiert werden konnten, waren bei 6 von 7 nach 6 bzw. 12 Monaten keine

1 Antikörper mehr nachweisbar. Umgekehrt wurden bei 7 initial negativen Patienten im
2 Verlauf Antikörper gefunden. Die Autoren schlossen hieraus, dass antineuronale
3 Antikörper zwar bei rund 10% der Kinder mit neu aufgetretener Epilepsie
4 nachweisbar sind, dass diese Antikörper häufig jedoch nicht persistieren, und dass
5 eine routinemäßige Bestimmung bei Kindern mit Epilepsie nicht hilfreich ist (Wright et
6 al. 2016).

7

8

2.8 Diagnostik bei Status epilepticus

Ein **Status epilepticus** kann klassifiziert werden anhand von Anfallssemiologie, Ätiologie, EEG-Veränderungen und Alter bei Auftreten. Während frühere Arbeiten einen Status epilepticus definiert haben, als einen einzelnen Anfall von über 30 Minuten Dauer oder eine Serie von Anfällen länger als 30 Minuten, zwischen denen das Bewusstsein nicht wiedererlangt wurde (Berg et al. 2004), kann nach der neuesten Revision von einem Status bereits nach wesentlich kürzerer Zeit gesprochen werden (Trinka et al. 2015). Danach liegt ein Status vor, wenn ein tonisch-klonischer Anfall mehr als fünf und ein fokaler Anfall mit Bewusstseins Einschränkung länger als 10 Minuten andauert. Langzeitfolgen für das Gehirn müssen befürchtet werden bei tonisch-klonischen Anfällen, die mehr als 30 Minuten dauern, und bei komplex-fokalen Anfällen, die länger als 60 Minuten anhalten. Als Sonderform wird der Absencestatus abgegrenzt. Dieser liegt vor bei einer Anfallsdauer von mehr als 10-15 Minuten (Trinka et al. 2015). Motorische Phänomene können hierbei völlig fehlen und es kann lediglich eine Bewusstseinsstörung unterschiedlichen Ausmaßes vorliegen.

Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei Status epilepticus im Kindesalter sind aufgrund der Heterogenität der Ursachen schwierig zu geben. Die US-amerikanischen Fachgesellschaften für Neurologie und Pädiatrie haben 2006 die verfügbare Literatur zusammengefasst und nach EBM Kriterien ausgewertet (Riviello et al. 2006). In 26% der Fälle führten akute Pathologien (Blutung, Entzündung etc.) zum Status während bei 33% der Patienten länger zurückliegende zerebrale Schädigungen (z.B. Hirnfehlbildung, Zerebralparese) ursächlich waren. Ein febriler Status (Fieberkrampf mit einer Dauer > 30 Minuten) lag bei 22% vor. 15% der Fälle wurden als kryptogen klassifiziert. Die primär durchgeführte Diagnostik richtete sich überwiegend nach gängigen Empfehlungen und beinhaltete die Bestimmung von Elektrolyten, Blutzucker, Blutbild und Harnstoff. Zudem erfolgten zumeist ein Toxikologie-Screening, die Abnahme einer Blutkultur, eine Lumbalpunktion und eine Bildgebung. Die Diagnostik wurde zumeist unabhängig von weiterer klinischer Symptomatik durchgeführt. In 6% der Fälle fanden sich Elektrolytentgleisungen oder Hypoglykämien. Bei Kindern unter Antiepileptikatherapie waren die Serumspiegel in 32% zu niedrig. Intoxikationen konnten bei 3.6% und angeborene Stoffwechselerkrankungen bei 4.2% nachgewiesen werden. Im EEG fand man insgesamt bei 43% epilepsietypische Potentiale. In 8% wurde durch die Bildgebung

(CT oder MRT) eine wahrscheinliche strukturelle Ursache für den Status gefunden. In Ermangelung prospektiver Daten kamen die Autoren zu dem Schluss, dass keine der durchgeführten Maßnahmen als verzichtbar gilt.

Andere Studien im Kindesalter mit größeren Fallzahlen (Hussain et al. 2006, Tully et al. 2015) zeigen eine ähnliche Verteilung der Ursachen für einen Status epilepticus. Bei Kindern mit einem Status epilepticus, dessen Ursache nicht eindeutig erkennbar ist, sollten in Abhängigkeit vom klinischen Bild daher zumindest folgende diagnostischen Maßnahmen erwogen werden:

1. Blutdiagnostik: Na, Ca, Mg, Glukose, Blutbild, CRP, Antiepileptikaspiegel
2. Liquordiagnostik: Zellzahl, Glukose, Kultur, Virusdiagnostik (Herpes-PCR), Laktat
3. Toxikologie-Screening
4. EEG
5. ZNS-Bildgebung
6. Stoffwechselscreening

3. Differentialdiagnose epileptischer Anfälle im Kindesalter

Eine Vielzahl von paroxysmalen Ereignissen kann einem epileptischen Anfall täuschend ähnlich sehen. Die wichtigsten sind in Tabelle 8 zusammengefasst (Neubauer und Hahn 2014). Wichtig sind vor allem die Kenntnis dieser Differentialdiagnosen und eine genaue Anamneseerhebung. Eine weiterführende Diagnostik, insbesondere das Ableiten eines EEGs, kann zum Ausschluss epileptischer Anfälle notwendig sein.

Literaturverzeichnis

- Almane D et al. (2104) The social competence and behavioral problem substrate of new- and recent-onset childhood epilepsy. *Epilepsy Behav* 31:91-96
- Annegers et al. (1996) Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc* 71:570-575
- Baca CB et al. (2011) Psychiatric and medical comorbidity and quality of life outcomes in childhood-onset epilepsy. *Pediatrics* 128:e1532-1543
- Berg AT et al. (1999) Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia* 40:445-452
- Berg AT et al. (2004) Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology* 63:1027-1034
- Berg AT 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. (Autorisierte deutsche Übersetzung: Krämer G (2010) Revidierte Terminologie und Konzepte in *Akt Neurol* 37:120–130
- Blume WT et al. (2001) Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42:1212–1218. (Autorisierte deutsche Übersetzung: Krämer G (2001) *Akt Neurol* 28:448-454
- Camfield CS et al (1996) Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia* 37:19-23
- Chen DK et al. (2005) Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 65:668-675
- Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy (1993) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 34:592-596
- Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy (1997) Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 38:1255-1256
- Dalby MA (1968) The duration of bilaterally synchronous 3 c/sec spike and wave rhythms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24:87

- 1
- 2 Deutsche Gesellschaft für Neurophysiologie: www.dgkn.de 2013
- 3
- 4 Dobyns WB et al. (1999) Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-
- 5 linked lissencephaly. *Neurology* 53:270-277
- 6
- 7 Dooze H, Sitepu B (1983) Childhood epilepsy in a German city. *Neuropediatrics* 14:220–224
- 8
- 9 Dooze H et al. (1998) Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic
- 10 seizures. *Neuropediatrics* 29:229-238
- 11
- 12 Dooze H, Waltz S (1993) Photosensitivity--genetics and clinical significance. *Neuropediatrics* 24:249-
- 13 255
- 14
- 15 Ebach K et al. (2005) SCN1A mutation analysis in myoclonic astatic epilepsy and severe idiopathic
- 16 generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 36:210-213
- 17
- 18 Eeg-Olofsson O et al. (1971) The development of the electroencephalogram in normal children from
- 19 the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity. *Neuropädiatrie* 2:375-404
- 20
- 21 Engel J Jr et al. (2006) Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 47:1558-1568;
- 22 autorisierte deutsche Übersetzung (G. Krämer): Engel J Jr, Andermann F, Avanzini G et al. Bericht
- 23 der Klassifikations-Kerngruppe der Internationalen Liga gegen Epilepsie. *Akt Neurol* 2006; 33:442-452
- 24
- 25 Ferro MA et al. (2013) Trajectories of health-related quality of life in children with epilepsy: a cohort
- 26 study. *Epilepsia* 54:1889-97
- 27
- 28 Fisher RS et al. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International
- 29 League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46:470-472
- 30
- 31 Florance-Ryan N, Dalmau J (2010) Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in
- 32 children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 22:739–744
- 33
- 34 Genton P et al. (2012) Progressive myoclonus epilepsies. In: *Epileptic syndromes in infancy,*
- 35 *childhood and adolescence.* 5th edition. Eds. Bureau M, Genton P, Dravet C et al. John Libbey & Co
- 36 Ltd. 575-606
- 37
- 38 Gilbert DL et al. (2003). Meta-analysis of EEG test performance shows wide variation among studies.
- 39 *Neurology* 60:564-570
- 40

- 1 Goebel HH, Wisniewski KE (2004) Current state of clinical and morphological features in human NCL.
- 2 Brain Pathol 14:61-69
- 3
- 4 Hachon Y et al. (2013) Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory
- 5 investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system
- 6 autoantigens. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84:748–755
- 7
- 8 Hahn A (2014) Metabolische Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. Z Epileptol 27:170-177
- 9
- 10 Harden CL (2000) Therapeutic safety monitoring: what to look for and when to look for it. Epilepsia 41
- 11 Suppl 8:S37-S44
- 12
- 13 Hirtz D et al. (2000) Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the
- 14 quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society,
- 15 and The American Epilepsy Society. Neurology 12;55:616-623.
- 16
- 17 Hussain N et al. (2007) Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive
- 18 care with convulsive status epilepticus: a retrospective 5-year review. Seizure 16:305-312
- 19
- 20 Irani SR et al. (2013) Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure
- 21 control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. Brain 136:3151–3162
- 22
- 23 Jackson DC et al. (2013) The neuropsychological and academic substrate of new/recent-onset
- 24 epilepsies. J Pediatr 162:1047-1053.e1
- 25
- 26 King MA et al. (1998) Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic,
- 27 and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. Lancet 352:1007-1011
- 28
- 29 Klepper J, Leiendecker B (2007) GLUT1 deficiency syndrome--2007 update. Dev Med Child Neurol
- 30 49:707-716
- 31
- 32 Mills PB et al. (2006) Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. Nat
- 33 Med 12:307-309
- 34
- 35 Mills PB et al. (2005) Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene
- 36 encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. Hum Mol Genet 14:1077-1086
- 37
- 38 König et al. (1998) Recommendations for blood studies and clinical monitoring in early detection of
- 39 valproate-associated liver failure. Results of a consensus conferences 9 May - 11 May 1997 in Berlin.
- 40 Nervenarzt 69:835-840.
- 41

- 1 König SA et al. (2006) Valproic acid-induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994 to
- 2 2003. *Epilepsia* 47:2027-2031
- 3
- 4 Kurlmann G (2014) Metabolische Epilepsien in der Neonatalperiode. *Z Epileptol* 27:161-169
- 5
- 6 Lemke JR et al. (2012) Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic
- 7 disorders. *Epilepsia* 53:1387-1398
- 8
- 9 Lemke JR et al. (2013) Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat*
- 10 *Genet* 45:1067-72
- 11
- 12 Leonard JV (2007) Recent advances in amino acid and organic acid metabolism. *J Inherit Metab Dis*
- 13 30:134-138
- 14
- 15 Mastrangelo M et al. (2012) Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to
- 16 phenotype. *Pediatr Neurol* 46:24-31
- 17
- 18 McTague A et al (2016) The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and
- 19 childhood. *Lancet Neurol* 15:304-316
- 20
- 21 Miley CE, Forster FM (1977) Activation of partial complex seizures by hyperventilation. *Arch Neurol*
- 22 34:371-373
- 23
- 24 Mizrahi EM (1984) Electroencephalographic/polygraphic/video monitoring in childhood epilepsy. *J*
- 25 *Pediatr* 105:1-9
- 26
- 27 Mulley JC et al. (2005) Susceptibility genes for complex epilepsy. *Hum Mol Genet* 14:R243-R249
- 28
- 29 Hauser WA (1995) Epidemiology of epilepsy in children. *Neurosurg Clin N Am* 6:419-429
- 30
- 31 Neubauer BA et al. (2005) Photosensitivity: genetics and clinical significance. *Adv Neurol* 95:217-226
- 32
- 33 Neubauer BA, Hahn A. *Dooses Epilepsien im Kindes- und Jugendalter*. 13. Auflage, Springer-Verlag
- 34 2014
- 35
- 36 Neubauer BA, Hahn A. Neue Erkenntnisse in der Entstehung fokaler genetisch bedingter
- 37 Epilepsiesyndrome. *Z Epileptol* 2016, im Druck
- 38
- 39 Niedermeyer E, Rocca U (1972) The diagnostic significance of sleep electroencephalograms in
- 40 temporal lobe epilepsy. A comparison of scalp and depth tracings. *Eur Neurol* 7:119-129
- 41

- 1 Nieh SE, Sherr EH (2014) Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways.
2 Neurotherapeutics. 11:796-806
3
- 4 Parisi P et al. (2010) Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. Brain Dev 32:10-
5 16
6
- 7 Plecko B et al. (2000) Pipecolic acid elevation in plasma and cerebrospinal fluid of two patients with
8 pyridoxine-dependent epilepsy. Ann Neurol 48:121-125
9
- 10 Plecko B et al. (2005) Epilepsie als Leitsymptom angeborener Stoffwechselstörungen. J Neurol
11 Neurochir Psychiatr 5:2-11
12
- 13 Plecko B (2012) Metabolische Epilepsien mit spezifischen Therapieoptionen. Diagnostischer
14 Leitfaden. Monatsschr Kinderheilkd 160:723-733
15
- 16 Poll-The BW (2004) Disorders of metabolism and neurodegenerative disorders associated with
17 epilepsy. In: Epilepsy in children. Eds. Wallace SJ, Farrell K. Arnold Publishers. 65-75
18
- 19 Riviello JJ Jr et al. (2006) Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status
20 epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the
21 American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society.
22 Neurology 67:1542-1550
23
- 24 Shinnar S et al. (1996) The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in
25 childhood: an extended follow-up. Pediatrics 98:216-225
26
- 27 So EL et al. (1994) Yield of sphenoidal recording in sleep-deprived outpatients. J Clin Neurophysiol
28 11:226-230
29
- 30 Staudt F. Kinder-EEG. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2014
31
- 32 Suleiman J et al. (2013) Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for
33 identification. Epilepsia 54:1036-1045
34
- 35 Trenite DG (2006) Photosensitivity, visually sensitive seizures and epilepsies. Epilepsy Res 70 Suppl
36 1:S269-S279.
37
- 38 Tully I et al. (2015) Admissions to paediatric intensive care units (PICU) with refractory convulsive
39 status epilepticus (RCSE): A two-year multi-centre study. Seizure 29:153-161

- 1
- 2 Turnbull TL Et al. (1990) Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new-
- 3 onset seizure. Ann Emerg Med 19:373-377
- 4
- 5 Wright S et al. (2016) Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: Clinical features and long-term
- 6 outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy. Epilepsia (Epub ahead of print)
- 7
- 8

Tabelle 1: Indikationen zur EEG-Ableitung bei Kindern mit Epilepsie

Epilepsiediagnostik

Verdacht auf zerebrale Krampfanfälle

Registrierung von Krampfanfällen (iktales EEG)

Registrierung epilepsietypischer Potenziale (interiktales EEG)

Verlauf bei gesicherter Epilepsie unter antikonvulsiver Therapie

Überprüfung auf Reduktion von Krampfanfällen

Überprüfung auf Reduktion epilepsietypischer Potenziale

Verlauf nach Beendigung einer antikonvulsiven Therapie

Nachweis eines nächtlichen bioelektrischen Status

Differenzialdiagnostik bei unklaren Ausnahmezuständen oder paroxysmalen

Bewegungsstörungen (Ausschluss Epilepsie)

Tabelle 2: Häufigere, mit Epilepsie einhergehende chromosomale Abberationen

15q13.3 Mikrodeletionssyndrom
18q-Syndrom
Duplikation/Inversion Chromosom 15 (INV-DUP (15)) oder isodizentrisches Chromosom 15 (IDIC (15))
Deletion 1p36
Angelman-Syndrom
Down-Syndrom (Trisomie 21)
Kleinfelter-Syndrom (XXY)
Miller-Dieker-Syndrom (DEL 17p)
Pallister-Killian-Syndrom (partielle Tetrasomie 12p)
Ring-Chromosom 14-(r14) Syndrom
Ring-Chromosom 20-(r20) Syndrom
Trisomie 12p
Wolf-Hirschhorn-Syndrom (DEL 4p)

Tabelle 3: Leitsymptome und diagnostische Marker bei metabolischen Epilepsien mit Manifestation im Neugeborenenalter

Erkrankung	Leitsymptome / Marker	Gen
Vitamin-B ₆ -responsive Epilepsie	AASA i.U., i.P. + i.L., myoklon. Anfälle	ALDH7A1
Pyridoxalposphat-responsive E.	myoklon. A., Mikrozephalie	PNPO
GABA-Transaminase-Defizienz	AS i.L., Neurotrans., evtl. Wachstumsbeschl.	ABAT
Non-ketotische Hyperglyzinämie	AS i.L., Burst-Suppression-Muster	GLDC, AMT, GCSH
Sulfoxidase-Defizienz, Molybdän-Kofaktor-Mangel	Sulfittest i.U., Harnsäure, S-Sulfozystein, Hirnödem, Linsenluxation	GPHN, MOCS1, MOCS2, MOCS3
Carbamylphosphatsynthase-I-M.	Ammoniak, Enzephalopathie ab 2. Lt	CPS1
Ornithintranscarbamylase-M.	Ammoniak, Jungen, Enzephalopathie ab 2. Lt	OTC??
Ahornsiruperkrankung	AS i.P., Maggi-Geruch	BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD
Arom. L-Aminos.-Decarb.-M.	Neurotransmitter i.L., okulogyre Krisen	AADC
D-2-Hydroxyglutarazidurie	OS i.U.	L2-HGDH
Propionazidämie	OS i.U., myoklonische Anfälle	PCCB / PCCA
Isovalerianazidämie	OS i.U., Schweißfußgeruch	IVD
Äthylmalonsäureenzephalopathie	OS i.U., Laktazidose, AC-Profil, Hirnatrophie	ETHE1
Adenylosuccinatlyase-M.	OS i.U., intraut. Wachstumsv., Mikrozephalie	ADSL
Dyhydropyrimidindehydrogenase-M.	Purine + Pyrimidine i.U., Mikrozephalie	DPYD
Kongenitale NCL	schwerste Hirnatrophie	CLN10
Fumarasemangel	OS i.U., Polymikrogyrie	FH
Mitochondriopathien, z.B. M. Leigh, PDH-Mangel	Atmungskettendefekte, Laktat i.L.	verschiedene
CDG-Syndrom-Varianten	Transferrin-Elektrophorese	verschiedene

AASA = Aminoacidipinsemialdehyd, AS = Aminosäuren, CDG = Congenital disorders of glycosylation, i.P = im Plasma, i.L = im Liquor, i.U. = im Urin, OS = Organische Säuren, PDH = Pyruvat-Dehydrogenase

Tabelle 4: Leitsymptome und diagnostische Marker bei metabolischen Epilepsien mit Manifestation im Säuglings- und Kleinkind- und Schulalter

Erkrankung	Leitsymptom / Marker	Genprodukt	Gen
Biotinidase-Mangel	Ekzem	Biotinidase	BTD
HCS-Mangel	Ekzem	Holocarboxylase-Synthetase	HLCS
SSD-Mangel	Organische Säuren auffällig	Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase	ALDH5A1
Serin-abhängige Krampfanfälle	Katarakt, Dystrophie	3-Phosphoglycerat-Dehydrogenase	PGDH
Alpers-Huttenlocher-S.	Epilepsia partialis continua, Hepatopathie unter Valproat	Atmungskettendefekte	POLG1
Glukose-Transporter-Mangel	Liquorzucker erniedrigt, sekundäre Mikrozephalie	GLUT1	SLC2A
MTHFR-Mangel	Homocystein erhöht	Methyltetrahydrofolat-Reduktase	MTHFR
Folatzeptor-Alpha-Defekt	MTHF im Liquor vermindert	Folatzeptor Alpha	FOLR1
Morbus Menke	brüchiges, spärliches Haar, massive subdurale Effusionen	Kupfertransporter-ATPase	ATP7A
NCL früh-infantil	„vanishing EEG“	Palmitoylprotein-Thioesterase	CLN1
NCL spät-infantil	Myoklonien bei Einzelblitzen	Tripeptidyl-Peptidase 1	CLN2
KCDT7-assoziierte Epilepsie	PME im Kleinkindalter.	KCDT7	KCTD7
GM2-Gangliosidosen	Makrozephalie/Spastik	β-Hexosaminidase A/B	HEXA/B
Zerebraler Thiamintransporter-Mangel	Basalganglienveränderungen	Thiamintransporter 2	SLC19A3
Zellweger-Spektrum-Erkrankungen	auffällige Fazies, VLCFA erhöht	Peroxisomen / Peroxisomale Enzyme	PEX-Gene
GAMT-Defizienz	Guanidinverbindungen auffällig	Guanidino-Acetat-Methyltransferase	GAMT
KCDT7 = Potassium Channel Tetramerization Domain-Containing Protein 7, VLCFA = Very Long-Chain Fatty Acids / Überlangkettige Fettsäuren			

Tabelle 5: Diagnostische Maßnahmen und biologische Marker bei metabolischen Epilepsien mit Manifestation im Schulkind- und Jugendalter

Erkrankung	Diagnostik	biologischer Marker	Gen
NCL juvenil	Biopsie/Genetik	zelluläre Einschlüsse	CLN3
NCL adult	Biopsie	zelluläre Einschlüsse	CLN6, DNAJC5
NCL Varianten	Biopsie/Genetik	zelluläre Einschlüsse	z.B. CLN5, CLN6
MERRF	Biopsie/Genetik	RRF, Mutation	mt-DNA
Sialidose	Enzymatik	Neuraminidase	Neu1
Galaktosialidose	Enzymatik	Neuraminidase+	Neu2
		β-Galaktosialidase	
Lafora-Body-E.	Biopsie/Genetik	Lafora bodies	EMP2A/EPM2B
Unverricht-Lundborg-E.	Genetik	nein	CSTB
DRPLA	Genetik	nein	ATN1
M. Gaucher Typ III	Enzymatik	β-Glukozerebrosidase	GBA
Chorea Huntington	Genetik	nein	Huntingtin
„North Sea“-PME	Genetik	nein	GOSR2
SMA-PME	Klinik/Genetik	SMA in EMG/Biopsie	ASAH1
Action-Myoclonus-Renal-Failure-S.	Klinik/Genetik	Proteinurie	SCARB2/LIMP2
PME-Ataxie-S.	Klinik/Genetik	Dysarthrie, vertikale Blickparese	PRICKLE1

NCL = Neuronale Ceroidfipofuszinose, MERRF = Myoklonus-Epilepsie mit ragged-red fibers, RRF = Ragged-red fibers, E = Erkrankung, DLRPA = Dentato-Rubro-Pallido-Luysianische Atrophie, M = Morbus, SMA = Spinale Muskelatrophie, S = Syndrom, PME = Progressive Myoklonusepilepsie

Tabelle 6: Stoffwechselscreening bei V.a. metabolische Epilepsie (mod. nach Plecko 2012)

Stoffwechseluntersuchung	Erkrankung
Aminosäuren im Plasma	Phenylketonurie
	Non-ketotische Hyperglyzinämie
	Serinmangel-Syndrome
Acylcarnitine im Plasma	Fettsäureoxidaionsdefekte
	Organoazidopathien
Organische Säuren im Urin	Organoazidopathien
	Sukzinatsemialdehyddehydrogenase-Mangel
Guanidinoazetat im Plasma	Guanidinoazetatmethyltransferase-Defekt
Homozystein im Plasma	Kobalamin-C- und-D-Mangel
	Methylentetrahydrofolatreduktase-Mangel
	(Erniedrigt bei Molybdenkofaktor-Mangel)
AASA im Urin	Pyridoxin-abhängige Anfälle, (sekundär auch bei Molybdenkofaktor-Mangel)
Pipecolinsäure im Plasma	Pyridoxin-abhängige Anfälle
Sulfittest/Sulfocystein im Urin	Molybdänkofaktor- /Sulfitoxidase-Mangel
Kreatin-Kreatinin-Quotient im Urin	Kreatintransporter-Defekt
Kupfer im Plasma	Menkes-Syndrom
Transferrinelektrophorese	CDG-Syndrome
Überlangkettige Fettsäuren im Plasma	Zellweger-S. / Zellweger-Spektrum-Erkrankungen
Purine/Pyrimidine im Urin	Adenylosukzinatlyase-Mangel
Aminosäuren im Liquor	Non-ketotische Hyperglyzinämie, Serinbiosynthese-Defekte
Laktat im Liquor	Mitochondriopathien
Glukose im Liquor	Glukosetransporter-I-Defekt
GABA, HVA, HIAA im Liquor	Neurotransmitterstörungen, sekundär bei Vitamin-B6-abhängigen Epilepsien

AASA = Aminoadipinsemialdehyd, CDG = Congenital disorders of glycosylation, GABA = Gamma-Amino-Buttersäure, HIAA Hydroxyindolessigsäure, HVA Homovanillinmandelsäure,

Tabelle 7: Autoantikörperdiagnostik bei autoimmunologisch vermittelten Epilepsien des Kindesalters

Antineuronale Antikörper (Neuronale Zelloberflächen-Antigene)

Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper

Anti-AMPA-Antikörper

Anti-VGKC-Komplex-Antikörper

Anti-LGI 1-Antikörper

CASPR2-Antikörper

Anti-GABA(b)-Antikörper

Onkoneuronale Antikörper (intrazelluläre neuronale Antigene)

Anti-Hu-Antikörper

Anti-Ri-Antikörper

Anti-Yo-Antikörper

Anti-CV2/CRMP5-Antikörper

Anti-Ma1-Antikörper

Anti-Ma2-Antikörper

Anti-Amphiphysin-Antikörper

Nicht spezifisch gegen neuronale Strukturen gerichtete Antikörper

Thyreoidea-Peroxidase-Antikörper

Thyreoglobulin-Antikörper

Anti-Endomysium-Antikörper

Anti-Gliadin-Antikörper

Anti-Gewebs-Transglutaminase-Typ 2-Antikörper

Tabelle 8: Differentialdiagnose epileptischer Anfälle

Synkopen und Affektkrämpfe

- Blasse Affektkrämpfe
- Zyanotische Affektkrämpfe
- Kardiogene Synkopen
- Vasovagale Synkopen

Myoklonien und myoklonische Phänomene

- Schlafmyoklonien des Neugeborenen
- Benigne Myoklonien des Säuglings
- Myoklonus-Opsoklonus-Syndrom
- Hyperekplexie
- Einschlafmyoklonien

Paroxysmale Bewegungsstörungen

- Gratifikationsphänomene (kindliche Masturbation)
- Benigner paroxysmaler Vertigo
- Paroxysmaler Torticollis
- Paroxysmale kinesiogene Choreoathetose
- Paroxysmale dystone Choreoathetose (Mount-Reback)
- Episodische Ataxien (EA1, EA2)
- Alternierende Hemiplegie des Kindesalters
- Sandifer-Syndrom
- Spasmus nutans
- Benigner paroxysmaler tonischer Aufwärtsblick

Migräne und verwandte Krankheitsbilder

- Konfusionelle Migräne
- Alice-im-Wunderland-Syndrom
- Basilarismigräne
- Periodisches Syndrom (zyklisches Erbrechen)

Schlafgebundene Störungen

- Pavor nocturnus
- Schlafwandeln (Somnambulismus)
- Schlafparalyse
- Narkolepsie und Kataplexie

Psychogene oder partiell psychogen bedingte Störungen

- Dissoziative Anfälle (früher: psychogene Anfälle)
 - Hyperventilationssyndrom
-