

Mehr als Anfälle und Antiepileptika

Komorbiditäten bei Epilepsien

Epilepsien im Kindes- und Jugendalter sind im Wesentlichen durch das typische Alter ihres Auftretens sowie bestimmt Anfallsformen und EEG-Veränderungen charakterisiert. Das oberste Ziel der Therapie ist das Erreichen von Anfallsfreiheit bei fehlenden Nebenwirkungen. Für viele Epilepsieformen mag diese Definition ausreichend sein. Für manche der Patienten aber spiegelt die Epilepsie nur einen Teil ihrer Krankheitsrealität wider, da Komorbiditäten, bedingt durch die Epilepsie oder aufgrund einer übergeordneten Grunderkrankung, den Krankheitsverlauf und die medizinische Versorgung wesentlich mitbestimmen und weiter gefasste Therapiekonzepte notwendig machen.

In der Regel benötigen diese Kinder und Jugendliche die Betreuung durch ein multidisziplinäres Team in einer spezialisierten Praxis, einem sozialpädiatrischen Zentrum oder einem Epilepsiezentrum. Die Berücksichtigung der Komorbiditäten sowie der aus der schweren Erkrankung des Kindes häufig entstehenden psychosozialen Probleme in den Familien bei Diagnostik und Therapie beeinflusst wesentlich die resultierende Lebensqualität aller Beteiligten [1, 2]. Eltern von Kindern mit Epilepsien sind besonderen Belastungen ausgesetzt und geben in Fragebogen sowohl eine niedrige Lebensqualität als auch erhöhte Werte für Depression und Angst an [3]. Stu-

dien mit Familien eines am Dravet-Syndrom erkrankten Kindes zeigen, dass sich die Belastungen des Umgangs mit der Erkrankung und der Krankheitsverarbeitung im Verlauf ändern und dass gezielte Maßnahmen zum Umgang mit der Epilepsie die Belastungen zumindest teilweise mindern können [4, 5]. Der ganzheitliche Blick auf den Epilepsiepatienten sollte, besonders bei schwer verlaufenden Erkrankungen, auch die besonderen Belastungen für Geschwister nicht außer Acht lassen und zu entsprechenden Hilfsangeboten führen [6].

Der vorliegende Übersichtsbeitrag kann die verschiedenen Aspekte dieses Themas keinesfalls erfüllend behandeln; er kann lediglich Anstöße geben, die vielen kleinen und großen Probleme von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsien und ihren Familien neben der Behandlung der epileptischen Anfälle nicht aus dem Blickfeld zu verlieren und frühzeitig in die diagnostischen sowie therapeutischen Konzepte einzubeziehen.

Entwicklungsverzögerung, kognitive Probleme und geistige Behinderung

Entwicklungsverzögerungen und kognitive Probleme finden sich bei etwa einem Viertel aller Kinder mit Epilepsien [7]. Die Gründe hierfür können vielfältig sein: funktionelle Störungen durch die Epilepsie oder interiktale epilepsietypische Aktivität im EEG, übergeordnete Erkrankungen mit Epilepsie als einem Sym-

ptom, epileptische Enzephalopathien mit Auftreten einer durch die Epilepsie bedingten, fortschreitenden Hirnschädigung, bedingt durch die Epilepsie, sowie Therapienebenwirkungen und Medikamentenintoxikationen [8]. Eine Differenzierung möglicher Ursachen ist für komplexe Epilepsiesyndrome häufig schwierig, wie das Beispiel des Dravet-Syndroms zeigt [9]. Auch Mischformen sind möglich [10]. Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie sind immer als ursächlicher oder verstärkender Faktor auszuschließen. Ebenso können unerkannte epileptische Anfälle wie z. B. Absencen oder sogar nichtkonvulsive Status v. a. bei plötzlicher Verschlechterung kognitiver Leistungen auftreten. Wenn möglich, sollten alle Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie bei Therapiebeginn und im Verlauf differenziert neuropsychologisch und entwicklungsneurologisch untersucht werden. Bei Problemen benötigen die Patienten spezifische Hilfestellungen (z. B. Nachteilsausgleich in der Schule) und Fördermaßnahmen (z. B. Ergotherapie, Lerntherapie). Dabei sollte auch auf subtile Defizite und Teilleistungsstörungen geachtet werden [11, 12].

Epilepsiesyndrome

Kognitive Probleme können global und unspezifisch auftreten oder spezifisch für das Epilepsiesyndrom und/oder die betroffene Hirnregion sein. Eine differenzierte neuropsychologische Testung kann daher bei Letzterem die Diagnostik

sinnvoll ergänzen und so zur Lokalisation eines Anfallsursprungs (z. B. frontal [13] oder temporal [14]) oder zur Syndromdiagnose (z. B. Landau-Kleffner-Syndrom [15], Dravet-Syndrom [9, 16]) beitragen. Aber auch vermeintlich gutartige Epilepsien wie die Rolando-Epilepsie [17] oder die Absence-Epilepsie des Kindesalters [18, 19] verursachen bei einem Teil der Patienten transiente kognitive Probleme mit Relevanz für die allgemeine und schulische Entwicklung.

Interiktale epilepsietypische Aktivität

Ein Zusammenhang zwischen interiktaler epilepsietypischer Aktivität und Kognition ist häufig diskutiert und zumindest für das Krankheitsbild des bioelektrischen Status im Schlaf [“electrical status epilepticus in sleep“ (ESES) und „continuous spike-and-wave syndrome“ (CSWS)] gezeigt worden [20, 21]. Schwieriger ist die Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen geringer ausgeprägter interiktaler epilepsietypischer Aktivität und kognitiven Problemen [22]. Auffällig sind z. B. eine Häufung von EEG-Abnormitäten bei Kindern mit Entwicklungsproblemen, besonders Sprachstörungen und Sprachentwicklungsverzögerungen, im Vergleich zu gesunden Kindern [23] sowie eine stärkere Ausprägung von kognitiven Problemen bei Kindern mit Epilepsie und viel interiktaler Aktivität im Vergleich zu denen mit weniger ausgeprägten interiktalen Auffälligkeiten [24]. Die Frage eines kausalen Zusammenhangs ist jedoch bisher nicht abschließend geklärt [25, 26].

Bei klinisch vermutetem Zusammenhang zwischen Entwicklungsproblemen und interiktaler epilepsietypischer Aktivität führen die Autoren eine psychologische Testung vor und während einer antiepileptischen Therapie, z. B. mit Sultiam, durch und setzen die Medikation bei nichtnachweisbarer Besserung im Verlauf wieder ab.

Epileptische Enzephalopathien

Das Konzept der epileptischen Enzephalopathien besagt, dass die epileptische Aktivität selbst zu einer zunehmenden

Funktionsbeeinträchtigung und Schädigung des Hirns beiträgt, die über die Störung durch epileptische Anfälle selbst hinausgeht [27]. Kognitive Probleme sind dabei in der Regel schwerwiegender als bei anderen Epilepsieformen. Wie bereits für das Dravet-Syndrom beschrieben [9, 28], ist es häufig schwierig oder gar unmöglich, die Beiträge der zugrunde liegenden Ursache, der Epilepsie und auch der Therapie zu klären. Dies gilt insbesondere für die früh beginnenden epileptischen Enzephalopathien [29]. Aufgrund der häufig notwendigen Kombinationstherapien aus mehreren antiepileptischen Medikamenten sind auch Medikamentennebenwirkungen zu beachten, die eine bestehende kognitive Problematik verschlechtern können. Wichtig ist daher, in der Therapiesteuerung immer wieder den Nutzen der eingesetzten Medikamente zu überprüfen, Wechselwirkungen zu bedenken und Wirkung vs. Nebenwirkungen der Medikation abzuwägen. Nach eigener Erfahrung werden Nebenwirkungen häufig erst durch ihren Wegfall bei der Reduktion hoher Medikamentendosen oder dem Absetzen unwirksamer Medikamente deutlich.

Verhaltensstörungen

In etwa gleicher Häufigkeit wie kognitive Störungen und Entwicklungsprobleme treten bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsien Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität, autistische Züge oder aggressives Verhalten auf [7]. Ähnlich den Entwicklungsproblemen kommen auch hier unterschiedliche ursächliche Faktoren infrage wie die Epilepsie und/oder epileptische Anfälle [30], eine Grunderkrankung und gemeinsame ätiologische Faktoren [31], Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie [32, 33] und krankheitsbedingte oder krankheitsunabhängige psychosoziale Faktoren. In einer aktuellen Übersichtsarbeit weisen Helmstädter et al. [34] auf den Bedarf weiterer wissenschaftlicher Studien zur Klärung der neurobiologischen Zusammenhänge und die zunehmende Notwendigkeit einer spezifischen Therapie dieser Probleme zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten hin.

Autismus und autistische Züge

Ein vermehrtes Auftreten der jeweiligen Komorbidität im Vergleich zur Normalbevölkerung ist sowohl für die Gruppe autistischer Kinder mit EEG-Veränderungen, epileptischen Anfällen und Epilepsien als auch für Kinder und Jugendliche mit Epilepsien, die gleichzeitig einen Autismus oder autistische Züge aufweisen, gefunden worden [35]. Verschiedene Epilepsiesyndrome wie das West-Syndrom sind besonders häufig mit dem Auftreten autistischer Verhaltensweisen verbunden; hierbei sind besonders die zugrunde liegenden Ursachen wie z. B. eine tuberöse Hirnsklerose bedeutsam. Hinsichtlich genetischer Risikofaktoren gibt es zahlreiche Überlappungen zwischen Epilepsien und Autismus, die einen ursächlichen Zusammenhang nahelegen, in ihren Details aber ungeklärt sind (z. B. [36, 37]).

Unabhängig von der intensiv geführten Diskussion um ursächliche Zusammenhänge zwischen Epilepsie, Autismus und geistiger Behinderung [35] bedeutet das Auftreten autistischer Verhaltensstörungen erhebliche Probleme für den Patienten und die Familie. Zahlreiche Bereiche des täglichen Lebens wie Kindergarten- und Schulbesuch, Schlaf, Betreuung durch Fremdpersonen, Reisen u. a. werden beeinflusst. Hierfür bedarf es autissmuspezifischer, individueller Therapie- und Betreuungskonzepte, die in die Epilepsiebehandlung integriert werden müssen [38].

Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität

Ein Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeitsstörungen mit und ohne Hyperaktivität (ADS/ADHS) und Epilepsie besteht wechselseitig ([39]; erhöhte Rate von ADHS bei Patienten mit Epilepsien und vermehrtes Auftreten von EEG-Auffälligkeiten sowie epileptischen Anfällen bei ADHS-Patienten, [40, 41]). Dies konnte auch im Tiermodell bestätigt werden [42]. Eine kürzlich publizierte Kohortenstudie aus Taiwan beschreibt ein relatives Ereignisrisiko („hazard ratio“) von 2,54 für das Auftreten eines ADHS bei Patienten mit Epilepsie sowie von

3,94 für das Vorkommen einer Epilepsie bei Patienten mit ADHS [43]. Aktuelle Studien lassen spezifische neurobiologische Zusammenhänge zwischen bestimmten Epilepsiesyndromen und Aufmerksamkeitsstörungen vermuten [44, 45]. Normal intelligente und auch mental behinderte Kinder mit Epilepsie (z. B. bei Vorliegen der Diagnosen einer tuberosen Hirnsklerose oder einer Mukopolysaccharidose) sind oft sehr unruhig, umtriebig und können selbst nachts nicht zur Ruhe kommen – hier besteht allseitig erheblicher Leidensdruck, dessen therapeutischer Angang z. T. wichtiger erscheint als die Reduktion von Anfällen (s. oben). Die Behandlung der Patienten in solchen Situation mit Stimulanzien wie Methylphenidat ist auch bei Epilepsien angezeigt, hilfreich und in der Regel gut verträglich [46]. Ebenso profitieren Patienten mit zusätzlichen kognitiven Problem und therapieschwierigen Epilepsien von einer Therapie [47]. Die zu befürchtende Anfallsaktivierung wird in Einzelfällen berichtet, scheint aber insgesamt selten zu sein. Umgekehrt könnte die Behandlung interiktaler epilepsietypischer Aktivität mit antiepileptischen Medikamenten bei Patienten mit ADHS zu einer Verbesserung des Verhaltens führen; dies scheint besonders für frontal betonte epilepsietypische Potenziale zu gelten [48].

Bewegungsstörungen

Epilepsien und Bewegungsstörungen treten in unterschiedlichen Zusammenhängen gemeinsam auf. Epileptische Anfälle können sich als Bewegungsstörungen manifestieren – der paroxysmale Charakter der Bewegungsstörung sollte helfen, die Pathogenese zu identifizieren. Beim CSWS-Syndrom ist die Bewegungsstörung nicht immer paroxysmal, sondern z. T. andauernd: Motorische Defizite wie Dyspraxie, Dystonie, Ataxie oder einseitige Bewegungseinschränkungen sind nicht selten [49]. Bei Fehlbildungen des Zentralnervensystems (ZNS) können andauernde Bewegungsstörungen jeder Art (z. B. Paresen, vorzeitige Lateralisationen bereits im Säuglingsalter) neben der Epilepsie auftreten. Die Kongruenz von Bewegungsstörung, ipsilateraler Anfallsmanifestation, kontralateraler EEG-Auffäl-

Z Epileptol 2014 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s10309-013-0355-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

S. von Spiczak · U. Stephani

Mehr als Anfälle und Antiepileptika. Komorbiditäten bei Epilepsien

Zusammenfassung

Mehrfachbehinderungen kommen in der neuropädiatrischen Tätigkeit häufig vor; dabei steht nicht immer die Epilepsie im Vordergrund. Entwicklungsverzögerungen, kognitive Probleme und geistige Behinderungen können bei den verschiedenen Epilepsiesyndromen in unterschiedlichem Ausmaß auftreten. Patienten mit Verhaltensstörungen wie Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität oder psychiatrischen Erkrankungen (z. B. Autismus und autistische Züge) sind therapeutisch besonders herausfordernd. Bewegungsstörungen können in Form der Zerebralparese mit Epilepsie in Erscheinung treten; die Ursache der Epilepsie kann mit Bewegungsstörungen, die der Bewegungsstörungen mit einer Epilepsie assoziiert sein. Syndromale Erkrankungen und Stoffwechselkrankheiten

mit Epilepsie müssen zunächst ätiopathogenetisch diagnostiziert werden, um Betroffene und Angehörige unterstützen zu können. Progrediente Hirnerkrankungen und schwere Behinderungen erfordern oft palliativmedizinische Konzepte. In allen diesen Situationen bedarf es eines multidisziplinären Teams von spezialisierten Ärzten, Pflegenden, Therapeuten, Sozial- und Sonderpädagogen, um den Patienten und ihren Familien die optimale Behandlung mit dem Ziel einer hohen Lebensqualität zu ermöglichen.

Schlüsselwörter

Entwicklungsstörungen des Kindes · Kognitive Störungen · Anfälle · Interdisziplinäres Gesundheitsteam · Lebensqualität

More than seizures and antiepileptics. Comorbidities in epilepsy

Abstract

Severe disabilities and multiple comorbidities in patients are frequently encountered problems for neuropediatricians. Mental retardation, cognitive problems and intellectual disability of varying degrees are frequent comorbidities in various epilepsy syndromes. Patients with epilepsy and behavioral problems, such as attention deficits and hyperactivity as well as children with autism and autistic features are difficult to treat. Movement disorders, such as cerebral palsy can occur together with epilepsy. Epilepsy and movement disorders can be symptoms of a common underlying disorder. The investigation of syndromal disorders and metabolic diseases with epilepsy as one of multiple symptoms requires specific diagnostic procedures.

Patients and their families need specific support once these mostly incurable diseases have been diagnosed. Children with progressive neurological diseases and severe disabilities often need specialized palliative care. In all these situations a multidisciplinary team, including physicians, nurses and specialists from various therapeutic disciplines is necessary to provide the specialized care the patients and families need to attain a good quality of life.

Keywords

Child developmental disorders · Cognitive disorders · Seizures · Interdisciplinary health team · Quality of life

igkeiten und im MRT erkennbarer (oder zu suchender) pathologischer Veränderungen sollte frühzeitig eine epilepsiechirurgische Abklärung bewirken.

Zerebralparese

Besonders nach perinatalen Komplikationen von Reifgeborenen (z. B. Asphyxie mehr als von Frühgeborenen) und Mitbeteiligung des Gehirns, aber auch bei Fehlbildungen des Gehirns entwickelt sich bei ca. einem Drittel der Pa-

tienten eine Epilepsie, die meist mit einer spastischen oder spastisch-dystonen Bewegungsstörung (infantile Zerebralparese, ICP) kombiniert ist. Dabei sind die Skelettmuskulatur der Extremitäten, des Rumpfes und des Gesichts unterschiedlich stark betroffen. Bei der Epilepsie handelt es sich dann regelhaft um eine strukturell bedingte Form, da sich Gliosen als Narbenreaktionen des Gehirns im MRT nachweisen lassen, besonders in den kortikosubkortikalen Arealen und in den Basalganglien, z. B. dem Thala-

Tab. 1 Bewegungsstörungen und Epilepsie

Erkrankung	Gen	Klinische Aspekte	
		Klinische Symptome	Spezifische Therapie
GLUT1-Mangel (Typ-1-Glucosetransporter der Blut-Hirn-Schranke, [51])	<i>SLC2A1</i>	„Early onset absence epilepsy“, myoklonisch-astatische Epilepsie, Epilepsien mit Absencen und/oder Bewegungsstörungen wie bewegungsinduzierte Dyskinesien und Choreoathetose	Ketogene Diät
Biotinresponsive Basalganglienkrankheit [52]	<i>SLC19A3</i>	Epilepsie, Dystonie, MRT-Auffälligkeiten der Basalganglien	Biotin, hochdosiert
Autoimmune zerebrale Folatdefizienz (CFD, [53]) Folatttransporterdefekt (Autoantikörper gegen Folatrezeptoren oder Mutationen des Folatrezeptorgens, [54])	<i>FOLR1</i>	Selten, nach normaler Entwicklung abrupt einsetzende Regression mit Ataxie, Dyskinesie, Irritabilität, Spastik, Seh- und Hörverlust sowie myoklonischer Epilepsie	Folat, hochdosiert
Kreatin(Transporter)-Defekt [55]	<i>SLC6A8</i>	Moderate geistige Behinderung, autistische Züge, nahezu fehlende expressive Sprache und Epilepsie, dystone Bewegungsstörung, fehlender Kreatin-Peak in der Magnetresonanztomographie (MRS)	Kreatinsupplementation (Besserungen der Bewegungsstörung und Rückgang epileptischer Anfälle), zusätzlich argininarme Diät und Supplementation von Ornithin zur Unterdrückung der Guanidinoacetatsynthese
Epileptische Enzephalopathie („early infantile epileptic encephalopathy“, EIEE I)	<i>ARX</i>	U. a. Dystonie, Status dystonicus, Choreoathetose, Dyskinesien, infantile Spasmen, Hypsarrhythmie	
Syndrom der infantilen Konvulsionen mit paroxysmaler Choreoathetose („infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis“, ICCA), paroxysmale kinesiogene Choreoathetose (PKC)	<i>PRRT2</i>	Epileptische Anfälle im Säuglingsalter, Choreoathetose	
Autosomal-rezessive Rolando-Epilepsie mit paroxysmaler übungsinduzierter Dystonie und Schreibkrampf [56]		Kombinationen aus Epilepsie und Bewegungsstörung	
Juvenile Form der Huntington-Krankheit	<i>HTT</i> (Huntington)	Epilepsie und Bewegungsstörung, epileptische Anfälle können lange vor der Bewegungsstörung starten	
Aicardi-Goutières-Syndrom [57]	<i>TREX1</i> <i>RNASEH2A-C</i> <i>SAMHD1</i>	Komplexes Krankheitsbild, Epilepsie und Bewegungsstörungen, autosomal-rezessive Vererbung	
Myoklonusdystonie (DYT11, [58])	<i>SGCE</i>	(Kann mit Epilepsie assoziiert sein)	
Kongenitale Glykosylierungsstörungen (CDG-Syndrom, hier Typ Ik)	<i>ALG1</i>	Mehrfachbehinderungen mit therapieschwierigen Epilepsien	
Mitochondriopathien	(Verschiedene mitochondriale Gene)	U. a. Epilepsie, Ataxie und Myoklonus MELAS: mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatacidose, schlaganfallähnliche Episoden MERRF: Myoklonusepilepsie und „Ragged-red“-Fasern	

Tab. 2 Stoffwechselerkrankungen und Epilepsie

Biochemischer Defekt	Nachweismethode
Sulfoxidasedefizienz/Molybdänkofaktordefizienz	Harnsäure im Plasma (zu niedrig!) und/oder Sulfide im Urin
Biotinidasedefizienz	Biotinidasenachweis im Plasma
Neuronale Zeroidlipofuszinose (NCL)	Vakuolisierte Lymphozyten im Blutausschlag, Nachweis reduzierter Enzymaktivitäten oder genetische Untersuchung
Nonketotische Hyperglycinämie	Aminosäuren in Plasma und Urin
Kreatindefizienz	Kreatin: Kreatinin-Ratio im 24-h-Urin, Nachweis spezifischer Metaboliten oder Magnetresonanztomographie des Gehirns

Tab. 3 Syndromale Erkrankungen mit Epilepsie

Name	Klinische Symptome	Diagnostik	Epilepsie	Elektroenzephalogramm
Neurokutane Krankheiten				
Tuberöse-Sklerose-Komplex, Albright-Dystrophie, Sturge-Weber-Krankheit, Ito-Hypomelanositis (Ito-Syndrom), Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger-Syndrom)	Kutane Anomalien, in der Regel bei genauer Inspektion des nackten Körpers diagnostiziert (Kriterienkataloge)	Sequenzierung/MLPA der verantwortlichen Gene	Tuberöse Sklerose: häufig beginnend mit West-Syndrom, Übergang in Lennox-Gastaut-Syndrom, oft therapieresistent	
Auswahl an Dysmorphiesyndromen mit mentaler Entwicklungsstörung und Epilepsie				
Mowat-Wilson-Syndrom	Dysmorphiezeichen: angehobene und gekerbte Ohrläppchen	Dys- bzw. hypoplastischer Balken im MRT Array-CGH	Epileptische Anfälle und EEG Veränderungen (90%), Beginn meist im 2. Lebensjahr, Anfallssemiotik heterogen (diskognitive und sekundär generalisierte Anfälle, häufig prolongiert, ausgelöst durch Fieber), teilweise therapieresistent in Kindheit, Besserung in Adoleszenz und Erwachsenenalter	Verlangsamung okzipital und parietal beidseits, eingelagerte „sharp waves“
Pit-Hopkins-Syndrom	Mentale Retardierung mit Betonung der Sprache, freundlicher Disposition mit unmotiviertem Lachen, stereotypen Bewegungen der Hände, muskulärer Hypotonie und Ataxie, charakteristisch sind bei Säuglingen/Kleinkindern Episoden mit übermäßiger Atmung (teilweise gefolgt von Apnoe/Zyanose)	Sequenzierung/MLPA von <i>TCF4</i>	Epileptische Anfälle starten im Alter von ca. 4 bis 9 Jahren	Zu Beginn okzipitale/zentrale δ -Aktivitäten, später periodische Komplexe zentraler/okzipitaler „spike, slow-spike waves“
Down-Syndrom [60]	Bekannte Charakteristika	Chromosomenanalyse	Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung seltener Fieberkrämpfe, Epilepsie häufiger (8%), ca. 30% im 1. Lebensjahr mit West-Syndrom beginnend, West-Syndrom gut therapierbar (70–100% Anfallsfreiheit, steroidsensibel)	
Angelman-Syndrom [61]	Phänotyp der schweren mentalen Behinderung mit Fehlen der Sprache, inadäquatem Lachen, Frohnatur, ataktischem Gang, abrupten Bewegungen, speziellen Gesichtszügen, heller Komplexion	50–80% Deletion des maternalen Chromosoms 15q11–q13 8–11% Mutationen in <i>UBE3A</i> 5% „Imprinting“-Störung 2–5% uniparenterale Disomie (UPD, paternale Disomie) 15	Beginn der Epilepsie meist vor dem 2. Lebensjahr mit atypischen Absenzen und myoklonischen Anfällen, oft therapeutisches Ansprechen auf Valproat und Ethosuximid	Generalisierte hochamplitudige δ -Aktivität oder hochamplitudige Slow-wave-Aktivität mit/ohne Spike waves in den okzipitalen (seltener frontalen) Hirnabschnitten, besonders nach Augenschluss, z. T. in Hypsarrhythmieform
Wolf-Hirschhorn-Syndrom (4p-Syndrom, [62])	Schwere psychomotorische Retardierung	Array-CGH	Epileptische Anfälle, uncharakteristisch	„Bursts“ generalisierter hochamplitudiger δ -Wellen (Cave: Verwechslung mit Angelman-Syndrom) mit eingelagerter Sharp-wave-Aktivität

Array-CGH „array comparative genomic hybridization“, MLPA „multiplex ligation dependent probe amplification“.

Tab. 4 Aspekte der Mehrfachbehinderung. (Nach Barbro Westerberg, persönl. Kommunikation)

Kriterien	Fragestellungen	Therapie
Ernährungssituation	Erhöhter oder verminderter Kalorienbedarf? Schluckstörung?	Z. B. pürierte Kost, hochkalorische Kost, Andicken von Flüssigkeiten, perkutane endoskopische Gastrostomie, sitzende Position
Schmerzen (Laute, Verspannungen, Mimikänderungen (z. T. nur erkennbar bei sehr guter Kenntnis des Kindes), Änderung von Blutdruck und Herzfrequenz	Warum? Woher? Wie zu erkennen? Fraktur? Hüftluxation? Ösophagitis? Infektion? Karies? Neuropathisch?	Cave: orientiert an Ätiologie Z. B. allgemein Analgetika (z. B. Paracetamol) in Kombination mit Sedativa, Antiphlogistika, Morphin, Antidepressiva/Gabapentin, Änderung der Körperposition
Muskelspannungsproblem	Spastik?	Z. B. Baclofen (Tabletten/intrathekale Pumpe), Botulinustoxin, Vigabatrin, Akupunktur
Atmung	Pneumonie? Aspiration/Reflux? Enge Atemwege?	Z. B. Fundoplicatio, perkutane endoskopische Gastrostomie
Hypersalivation	Übermäßige Speichelproduktion? Schwierigkeiten, den Speichel zu schlucken?	Z. B. Skopolaminpflaster, Botulinustoxininjektion, Resektion der Glandula submandibularis
Obstipation	Zu wenig Flüssigkeit? zu starke Immobilisation?	Z. B. Flüssigkeit, ballaststoffreiche Kost, Laxanzien (oral, rektal)
Miktionsstörung	Miktions zu selten? Spastische Blase? Blaseninsuffizienz?	Z. B. Carbocholin bei spastischer Blase
Epilepsie	Oft sehr schwer zu behandeln, mehrere Anfallstypen gleichzeitig	Polypharmakotherapie, evtl. chirurgische Maßnahmen
Schlafstörung	Sehr häufig: besonders bei Blinden oder visusreduzierten Patienten	Z. B. Kurzzeitsedativa, Melatonin, (Methylphenidat)
Psychosoziale Reaktion/psychiatrische Probleme	Nahrungsverweigerung als Zeichen der Depression? Oft autistische Züge! Psychotische Zeichen?	Psychologische oder psychiatrische Therapie (Patient, Eltern)
Orthopädisches Problem	Skoliose? Hüftluxation?	Z. B. Physiotherapie, Korsett und Lagerungsschienen, Botulinustoxin, hand- und fußchirurgische Eingriffe, Kopf-stabilisierung (anatomisches Kissen)

mus. Bei ehemaligen Frühgeborenen mit einer das Gehirn schädigenden perinatalen Asphyxie sind meist Marklagerläsionen identifizierbar, die nach gegenwärtigem Verständnis nicht epileptogen sind. Die Schwere der ICP-bedingten Behinderung korreliert mit dem Auftreten der Epilepsie. Zur Schwere einer Epilepsie bei ICP haben Krägeloh-Mann et al. [50] einen Klassifikationsvorschlag gemacht, bei dem der wesentliche Parameter das Alter des Kindes bei Epilepsiebeginn ist neben der Tatsache, ob ein West-Syndrom, ein Status epilepticus oder eine therapieschwierige Epilepsie vorliegt.

Epilepsiesyndrome mit Bewegungsstörungen

Genetisch bedingte Epilepsien können mit Bewegungsstörungen verwechselt werden: Die erste molekulargenetisch identifizierte Epilepsie, die autosomal-dominante nächtliche Frontallapenepilepsie („autosomal dominant nocturna frontal lobe epilepsy“, ADNFLE), galt lange Zeit als paroxysmale nächtliche Dystonie, bis ihr epileptischer Cha-

rakter nachgewiesen und Mutationen des Gens für die $\alpha 4$ -Untereinheit des nikotinergen Acetylcholinrezeptors (*CHRNA4*) als Ursache bei einigen Familien gefunden wurden.

Eine Reihe von genetisch bedingten Epilepsien geht unabhängig von epileptischen Anfällen mit Bewegungsstörungen einher (■ Tab. 1).

Syndromale Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen

Epilepsien/epileptische Anfälle bei genetischen Syndromen sind meist uncharakteristisch, allerdings treten einzelne Anfallsformen und EEG-Abnormitäten bei bestimmten genetischen Syndromen gehäuft auf. Beim Älterwerden wachsen die Patienten aus den Epilepsien z. T. heraus, und das genetische Syndrom macht einen Gestaltwandel hin zu einem wenig charakteristischen Krankheitsbild mit geistiger und/oder körperlicher Behinderung durch.

Genetische Syndrome mit Epilepsie und besonders die Sprache betreffender Behinderung sind:

- Störungen im Kreatinstoffwechsel,
- Angelman-Syndrom,
- Pit-Hopkins-Syndrom sowie
- Wolf-Hirschhorn-Syndrom.

Stoffwechselkrankheiten bei schweren Epilepsien mit klinisch stark behinderndem Verlauf sind mit den in ■ Tab. 2 aufgeführten Methoden nachzuweisen [59].

Mehrere genetische Syndrome, einschließlich neurokutaner Krankheiten, gehen mit Epilepsien und z. T. mentaler Retardierung einher; eine Auswahl bietet ■ Tab. 3.

Schwere Behinderung oder progrediente Hirnerkrankungen

Die Gruppe der progredienten Hirnerkrankungen im Kindesalter, die mit dem Symptom einer Epilepsie verbunden sind, ist groß. Eine differenzierte Darstellung ist im Rahmen dieses Übersichtsbeitrags nicht möglich. Es kann lediglich eine kurze Zusammenfassung der besonderen Anforderungen an den betreuenden Kinderepileptologen und das Epilepsiezentrum gegeben werden.

Diagnose und Therapie bei Vorliegen einer schweren Behinderung oder einer progredienten Hirnerkrankung stellen den pädiatrischen Epileptologen vor besondere Probleme im Hinblick auf die ganzheitliche Betreuung des Patienten. Zunächst erschweren die phänotypische und die genetische Heterogenität verschiedener Erkrankungen wie z. B. der neuronalen Zeroidlipofuszinosen [63, 64] oder der progressiven Myoklonusepilepsien [65] die Diagnosestellung. Steht die Diagnose, ist die Unterstützung der Familien bei der Krankheitsverarbeitung besonders wichtig. Die Behandlung der Epilepsien bei neurodegenerativen Erkrankungen ist häufig schwierig, und die Abwägung zwischen Therapieeffekten und möglichen negativen Belastungen in Form von Nebenwirkungen durch die Therapie ist besonders wichtig. Wenn schwere Behinderungen oder progrediente Hirnerkrankungen vorliegen, ist die Epilepsie unter den Begleitkrankheiten und -störungen nur ein Behandlungsaspekt für die Lebensqualität, und dann nicht immer der wichtigste. Hier bedarf es des multiprofessionellen Teams z. B. in einem sozialpädiatrischen Zentrum oder einem spezialisierten Epilepsiezentrum. Aufgabe des Epilepsiezentrums ist neben der Therapie von Anfällen auch der Blick auf begleitende Symptome wie Schlafstörungen, Schluckprobleme, Bewegungsstörungen, Atemprobleme, Schmerzen u. Ä. (■ Tab. 4). Schließlich sollten auch palliativmedizinische Gedanken in die Therapieplanung einbezogen werden und den Familien entlastende Angebote z. B. durch eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung, einen Kinderhospizdienst oder Aufenthalte in Kinderhospizen gemacht werden.

Fazit für die Praxis

- Patienten mit Verhaltensstörungen wie ADH und ADHS oder psychiatrischen Erkrankungen (z. B. Autismus und autistische Züge) sind therapeutisch besonders herausfordernd. Hier bedarf es spezifischer, individueller Therapie- und Betreuungskonzepte, die in die Epilepsiebehandlung integriert werden müssen.

- Bewegungsstörungen können in Form der Zerebralparese mit Epilepsie in Erscheinung treten; die Ursache der Epilepsie kann mit Bewegungsstörungen, die der Bewegungsstörungen mit Epilepsie assoziiert sein.
- Syndromale Erkrankungen und Stoffwechselkrankheiten mit Epilepsie müssen ätiopathogenetisch diagnostiziert werden, um Betroffene und Angehörige unterstützen zu können.
- Progrediente Hirnerkrankungen und schwere Behinderungen erfordern oft palliativmedizinische Konzepte. Den betroffenen Familien sollten entlastende Angebote z. B. durch eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung, einen Kinderhospizdienst oder Aufenthalte in Kinderhospizen gemacht werden.
- In allen Situationen bedarf es eines multidisziplinären Teams von spezialisierten Ärzten, Pflegenden, Therapeuten, Sozial- und Sonderpädagogen, um den Patienten und ihren Familien die optimale Behandlung mit dem Ziel einer höchstmöglichen Lebensqualität zukommen zu lassen.

Korrespondenzadresse

Dr. S. von Spiczak

Norddeutsches Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche
Henry-Dunant-Str. 6–8,
24223 Schwentinental-Raisdorf
s.spiczak@drk-sutz.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. von Spiczak und U. Stephani geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Hamiwka LD, Wirrell EC (2009) Comorbidities in pediatric epilepsy: beyond „just“ treating the seizures. *J Child Neurol* 24:734–742
2. Kerr M, Kluger G, Philip S (2011) Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disord* 13(Suppl 1):S15–S26

3. Lv R, Wu L, Jin L et al (2009) Depression, anxiety and quality of life in parents of children with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 120:335–341
4. Nolan K, Camfield CS, Camfield PR (2008) Coping with a child with Dravet syndrome: insights from families. *J Child Neurol* 23:690–694
5. Nolan KJ, Camfield CS, Camfield PR (2006) Coping with Dravet syndrome: parental experiences with a catastrophic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 48:761–765
6. Hames A, Appleton R (2009) Living with a brother or sister with epilepsy: siblings' experiences. *Seizure* 18:699–701
7. Siemes H, Bourgeois BFD (2001) Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Thieme, Stuttgart
8. Brooks-Kayal A (2011) Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. *Epilepsia* 52(Suppl 1):13–20
9. Guerrini R, Falchi M (2011) Dravet syndrome and SCN1A gene mutation related-epilepsies: cognitive impairment and its determinants. *Dev Med Child Neurol* 53(Suppl 2):11–15
10. Masur D, Shinnar S, Cnaan A et al (2013) Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology* 81:1572–1580
11. Kerner CL, Asarnow R, Siddarth P et al (2012) Neurocognitive profiles in children with epilepsy. *Epilepsia* 53:2156–2163
12. Lopes R, Simoes MR, Leal AJ (2013) Neuropsychological abnormalities in children with the Panayiotopoulos syndrome point to parietal lobe dysfunction. *Epilepsy Behav* 31C:50–55
13. Braakman HM, Vaessen MJ, Hofman PA et al (2011) Cognitive and behavioral complications of frontal lobe epilepsy in children: a review of the literature. *Epilepsia* 52:849–856
14. Laurent A, Arzimanoglou A (2006) Cognitive impairments in children with nonidiopathic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 47(Suppl 2):99–102
15. Stefanatos G (2011) Changing perspectives on Landau-Kleffner syndrome. *Clin Neuropsychol* 25:963–988
16. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al (2005) Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 95:71–102
17. Giordani B, Caveney AF, Laughrin D et al (2006) Cognition and behavior in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Res* 70:89–94
18. Conant LL, Wilfong A, Inglese C, Schwarte A (2010) Dysfunction of executive and related processes in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Behav* 18:414–423
19. D'Agati E, Cerminara C, Casarelli L et al (2012) Attention and executive functions profile in childhood absence epilepsy. *Brain Dev* 34:812–817
20. Pera MC, Brazzo D, Altieri N et al (2013) Long-term evolution of neuropsychological competences in encephalopathy with status epilepticus during sleep: a variable prognosis. *Epilepsia* 54(Suppl 7):77–85
21. Seri S, Thai JN, Brazzo D et al (2009) Neurophysiology of CSWS-associated cognitive dysfunction. *Epilepsia* 50(Suppl 7):33–36
22. Van Bogaert P, Urbain C, Galer S et al (2011) Impact of focal interictal epileptiform discharges on behaviour and cognition in children. *Neurophysiol Clin* 42(1–2):53–58

23. Overvliet GM, Besseling RM, Vles JS et al (2010) Nocturnal epileptiform EEG discharges, nocturnal epileptic seizures, and language impairments in children: review of the literature. *Epilepsy Behav* 19:550–558
24. Ebus S, Arends J, Hendriksen J et al (2012) Cognitive effects of interictal epileptiform discharges in children. *Eur J Paediatr Neurol* 16:697–706
25. Overvliet GM, Besseling RM, Vles JS et al (2011) Association between frequency of nocturnal epilepsy and language disturbance in children. *Pediatr Neurol* 44:333–339
26. Venkateswaran S, Shevell M (2008) The case against routine electroencephalography in specific language impairment. *Pediatrics* 122:e911–e916
27. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ 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
28. Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M et al (2013) Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J Rare Dis* 8:176
29. Covanis A (2012) Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes). *Epilepsia* 53(Suppl 4):114–126
30. Besag FM (2006) Cognitive and behavioral outcomes of epileptic syndromes: implications for education and clinical practice. *Epilepsia* 47(Suppl 2):119–125
31. Lo-Castro A, Curatolo P (2013) Epilepsy associated with autism and attention deficit hyperactivity disorder: is there a genetic link? *Brain Dev*
32. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE (2012) Behavioral adverse effects of antiepileptic drugs in epilepsy. *J Clin Psychopharmacol* 32:362–375
33. Glauser TA (2004) Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients. *J Child Neurol* 19(Suppl 1):S25–S38
34. Helmstaedter C, Aldenkamp AP, Baker GA et al (2013) Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities – The need for prospective studies in new-onset epilepsies. *Epilepsy Behav* 31C:43–47
35. Berg AT, Plioplys S (2012) Epilepsy and autism: is there a special relationship? *Epilepsy Behav* 23:193–198
36. Grayton HM, Fernandes C, Rujescu D, Collier DA (2012) Copy number variations in neurodevelopmental disorders. *Prog Neurobiol* 99:81–91
37. Lesca G, Rudolf G, Labalme A et al (2012) Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia* 53:1526–1538
38. Tuchman R (2013) Autism and social cognition in epilepsy: implications for comprehensive epilepsy care. *Curr Opin Neurol* 26:214–218
39. Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A (2009) Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol* 24:727–733
40. Altunel A, Altunel EO, Sever A (2013) Electroencephalogram in attention deficit hyperactivity disorder: spike and wave paroxysms, foci, and seizures. *J Clin Neurophysiol* 30:357–361
41. Socanski D http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med?term=Socanski%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&author_uid=23711613, Aurlieu D, Herigstad A et al (2013) Epilepsy in a large cohort of children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD). *Seizure* 22:651–655
42. Pineda E, Jentsch JD, Shin D et al (2013) Behavioral impairments in rats with chronic epilepsy suggest comorbidity between epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav* 31:267–275
43. Chou IC, Chang YT, Chin ZN et al (2013) Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS One* 8:e57926
44. Cerminara C, D'Agati E, Casarelli L et al (2013) Attention impairment in childhood absence epilepsy: an impulsivity problem? *Epilepsy Behav* 27:337–341
45. Parisi P, Moavero R, Verrotti A, Curatolo P (2010) Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev* 32:10–16
46. Santos K, Palmieri A, Radziuk AL et al (2013) The impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and difficult-to-treat epilepsies. *Dev Med Child Neurol* 55:654–660
47. Fosi T, Lax-Pericall MT, Scott RC et al (2013) Methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder in young people with learning disability and difficult-to-treat epilepsy: evidence of clinical benefit. *Epilepsia* 54:2071–2081
48. Kanemura H, Sano F, Tando T et al (2013) EEG improvements with antiepileptic drug treatment can show a high correlation with behavioral recovery in children with ADHD. *Epilepsy Behav* 27:443–448
49. Wirrell E, Ho AW, Haniwka L (2006) Sulthiame therapy for continuous spike and wave in slow-wave sleep. *Pediatr Neurol* 35:204–208
50. Krägeloh-Mann I, Sellier E, Horber V (2013) Schwere einer Epilepsie. *Z Epileptol* 26:6–9
51. Suls A, Dedeken P, Goffin K et al (2008) Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 131:1831–1844
52. Yamada K http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med?term=Yamada%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&author_uid=21176162, Miura K, Hara K et al (2010) A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations. *BMC Med Genet* 11:171
53. Mangold S, Blau N, Opladen T et al (2011) Cerebral folate deficiency: a neurometabolic syndrome? *Mol Genet Metab* 104:369–372
54. Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R et al (2009) Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am J Hum Genet* 85:354–363
55. Bizzi A, Bugiani M, Salomons GS et al (2002) X-linked creatine deficiency syndrome: a novel mutation in creatine transporter gene SLC6A8. *Ann Neurol* 52:227–231
56. Guerrini R, Bonanni P, Nardocci N et al (1999) Autosomal recessive rolandic epilepsy with paroxysmal exercise-induced dystonia and writer's cramp: delineation of the syndrome and gene mapping to chromosome 16p12–11.2. *Ann Neurol* 45:344–352
57. Ramantani G, Kohlhasse J, Hertzberg C et al (2010) Expanding the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi-Goutieres syndrome. *Arthritis Rheum* 62:1469–1477
58. O'Riordan S, Ozelius LJ, de Carvalho Aguiar P et al (2004) Inherited myoclonus-dystonia and epilepsy: further evidence of an association? *Mov Disord* 19:1456–1459
59. Cleary MA, Green A (2005) Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. *Arch Dis Child* 90:1128–1132
60. Kumada T, Ito M, Miyajima T et al (2005) Multi-institutional study on the correlation between chromosomal abnormalities and epilepsy. *Brain Dev* 27:127–134
61. Ohtsuka Y, Kobayashi K, Yoshinaga H et al (2005) Relationship between severity of epilepsy and developmental outcome in Angelman syndrome. *Brain Dev* 27:95–100
62. Valente KD, Freitas A, Fiore LA, Kim CA (2003) A study of EEG and epilepsy profile in Wolf-Hirschhorn syndrome and considerations regarding its correlation with other chromosomal disorders. *Brain Dev* 25:283–287
63. Warrier V, Vieira M, Mole SE (2013) Genetic basis and phenotypic correlations of the neuronal ceroid lipofusinoses. *Biochim Biophys Acta* 1832:1827–1830
64. Mink JW, Augustine EF, Adams HR et al (2013) Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofusinoses. *J Child Neurol* 28:1101–1105
65. Franceschetti S, Michelucci R, Canafoglia L et al (2014) Progressive myoclonic epilepsies: definitive and still undetermined causes. *Neurology* 82:405–411