

1 **S1 Leitlinie**

AWMF-Register-Nr. 022/007 Klasse S1

2

3 **Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien des Kindesalters**

4

5

6 Autoren: Bernd A. Neubauer, Andreas Hahn

7

8 Beteiligte Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE),

9 Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ), Deutsche

10 Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

11

12 Konsensusfindung: Die Konsensusfindung innerhalb der repräsentativ

13 zusammengesetzten Expertengruppe der Fachgesellschaften erfolgte per Email mit

14 mehrfacher Abstimmung der beteiligten Experten und der Vorstände der

15 Fachgesellschaften.

16

17

18

1 **Korrespondenzadresse**

2

3 **Prof. Dr. med. Bernd A. Neubauer**

4 **Prof. Dr. med. Andreas Hahn**

5

6 Abteilung Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie und Epileptologie

7 Zentrum Kinderheilkunde des UKGM

8 Justus-Liebig-Universität

9 Feulgenstrasse 12; D-35385 Giessen

10 Tel. 0641 9943481; Fax. 0641 9943489

11

12

13 **Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften:**

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

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

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

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

18

19

20

21

22

Kurzfassung

- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - 7
 - 8
 - 9
 - 10
 - 11
 - 12
 - 13
 - 14
 - 15
 - 16
 - 17
 - 18
 - 19
 - 20
 - 21
 - 22
 - 23
 - 24
 - 25
 - 26
 - 27
 - 28
 - 29
 - 30
 - 31
 - 32
- 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 unbekanntem 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 unprovokierten 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.

34

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).

1 **2.2 Elektroenzephalographie (EEG)**

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

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

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

24 Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Epilepsie kann dieser durch Registrierung eines
25 epileptischen Anfalls gesichert werden. In den meisten Fällen gelingt dies aber nicht.
26 Werden stattdessen im EEG epilepsietypische Potentiale aufgezeichnet, wird dass
27 Vorliegen epileptischer Anfälle aber ebenfalls als sehr wahrscheinlich angenommen.
28 Es ist jedoch wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass auch rund 3% aller gesunden
29 Kinder im Ruhe-EEG epilepsietypische Potentiale zeigen (Eeg-Olofsson et al. 1971).
30 Somit beweist die Registrierung epilepsietypischer Potentiale nicht in jedem Fall das
31 Vorliegen einer Epilepsie. Umgekehrt schließt das Fehlen epilepsietypischer
32 Potentiale auch bei mehrmaliger EEG-Ableitung eine Epilepsie nicht aus. So werden
33 z.B. bei einigen frühkindlichen generalisierten Epilepsiesyndromen typischerweise
34 erst später im Verlauf epilepsietypische Potentiale im EEG sichtbar (Doose 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 unprovzierten 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 1Hz). 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 vorangegangenem 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.

33

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

4

1 **2.3 Bildgebende Untersuchungen**

2 Wichtigstes bildgebendes Verfahren bei Kindern mit Epilepsie ist die
3 Magnetresonanztomographie (MRT) (Commission on Neuroimaging of the ILAE
4 1997, Gaillard et al. 2009). Die Magnetresonanztomographie kann bei Kindern mit
5 Verdacht auf eine neurometabolische Epilepsie (z.B. Kreatinmangelsyndrome)
6 indiziert sein. Auf weitere Verfahren wie funktionelle MRT (fMRT), Positronen-
7 Emissions-Tomographie (PET) oder Single-Photon-Emissions-Tomographie
8 (SPECT), die vorrangig in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik Anwendung
9 finden, soll im Weiteren nicht eingegangen werden.

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

21

22 **2.3.1 Bildgebung bei neu aufgetretener Epilepsie**

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

33 Bei Kindern mit erstem afebrilen Anfall finden sich bei etwa einem Drittel
34 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, das 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).

14

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 unbekannt
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

1 **2.4 Labordiagnostik**

2

3 **2.4.1 Blutentnahme nach erstem Anfall**

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

16

17 **2.4.2 Konzentrationsbestimmungen von Antiepileptika**

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

23 Auftreten von Nebenwirkungen

24 Mangelnde Wirkung

25 Polytherapie

26 Interkurrente Erkrankungen

27 Nach Eindosierung (mindestens 5 Halbwertszeiten abwarten)

28 Nach Dosisänderung (oder deutlicher Gewichtsveränderung).

29

30 **2.4.3 Laborkontrollen zur Erfassung von organspezifischen Nebenwirkungen**

31 Laborkontrollen sind bei klinisch unauffälligen Kindern unter Antiepileptikatherapie
32 ohne Grund- oder Vorerkrankung in der Regel nicht indiziert. Ob Abweichungen von
33 dieser Regel notwendig sind, muss der behandelnde Arzt aber für jedes von ihm
34 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.

11

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).

24

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).

32

33

34

1 **2.5 Genetische Diagnostik**

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

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

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

30 Ergibt sich aufgrund des elektroklinischen Bildes der Verdacht auf das Vorliegen
31 eines spezifischen Epilepsiesyndroms (z.B. Dravet-Syndrom), welches regelhaft
32 durch Mutationen in nur einem Gen verursacht wird, ist eine **Einzel-Gen-Diagnostik**
33 (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 Sequenzieretechniken 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

1 **2.6 Stoffwechseldiagnostik**

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

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

29 Zu den gut oder teilweise behandelbaren Krankheitsbildern gehören typische und
30 atypische Phenylketonurie, Serinbiosynthesedefekte, Biotinidasemangel, Pyridoxin-
31 und Pyridoxalphosphatabhängige Epilepsien, Molybdenkofaktormangel Typ A,
32 Kobalamin-C- + -D-Defekte, Glukosetransporterdefekt Typ I und zwei Formen von
33 Kreatinsynthesedefekten (GAMT + AGAT) (Plecko et al. 2012, Kurlemann 2014,
34 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 Myklonusepilepsie (Tabelle 6). Dies umfasst
27 nicht-epileptische Myklonien, 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

1 **2.7 Autoimmundiagnostik**

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

19 Antikörper, die gegen die NR1-Untereinheit des N-Methyl-D-Aspartat-(**NMDA**)-
20 Rezeptors gerichtet sind, führen zu einem relativ charakteristischen klinischen Bild.
21 Nach einem grippeähnlichen Prodromalstadium kommt es zu Unruhe, Schlaf- und
22 Appetitlosigkeit sowie Verwirrtheit. Dann zeigen sich weitere psychiatrische
23 Auffälligkeiten wie Agitiertheit, bizarres Verhalten, Wahn- und Angstvorstellungen
24 sowie Halluzinationen. Innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen treten zumeist
25 auch Krampfanfälle, Sprachstörungen, eine Bewegungsstörung mit Dyskinesien,
26 autonome Symptome mit Hypoventilation, Blutdruck-, Herzrhythmus- und
27 Temperaturschwankungen sowie eine Bewusstseinsstörung auf. Die Symptome
28 bilden sich nach einer Dauer von oft mehreren Wochen zumeist in umgekehrter
29 Weise wieder zurück. Die Krampfanfälle können pharmakoresistent sein. Eine
30 Manifestation als fokaler Status epilepticus ist möglich (Florance-Ryan und Dalmau
31 2010).

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

1 bestehen häufig therapieresistente Temporallappenanfälle mit olfaktorischer Aura
2 und sog. pilomotorischen Phänomenen wie Frösteln bei hoher Anfallsfrequenz.
3 Hyponatriämie, autonome Dysfunktion sowie Schlafstörungen und psychiatrische
4 Symptome sind weitere Auffälligkeiten. Patienten mit LGI 1 (Leucin-rich Glioma-
5 Inactivated 1 Protein) Antikörpern können als typische Anfallsform sog.
6 faziobrachiale dystone Anfälle zeigen. Hierbei handelt es sich um meist weniger als
7 10 Sekunden andauernde Anfälle mit Bewusstseinsbeschränkung, Verziehen einer
8 Gesichtshälfte und dystonem Anheben des ipsilateralen Arms zeigen (Irani et al.
9 2013).

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

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

22 Autoantikörper können zudem auch bei Kindern mit neu aufgetretener **Epilepsie**
23 **ohne Zeichen einer Enzephalitis** nachgewiesen werden. Retrospektiv wurden
24 kürzlich die Seren von 178 holländischen Kindern mit Epilepsie in einem Alter von
25 einem Monat bis 16 Jahren aus dem Zeitraum von 1988 bis 92 auf das Vorliegen von
26 NMDA-R-, AMPA-, CASPR2-, LGI 1-, Contactin-2-, GAD- und VGKC-Antikörpern hin
27 untersucht (Wright et al. 2016). Keines dieser Kinder wurde immunsuppressiv
28 behandelt. Es konnten bei 9.5% der Patienten Antikörper nachgewiesen werden,
29 während dies bei nur 2.6% der Kontrollen und somit signifikant seltener der Fall war.
30 Zwar war eine bereits vorher bekannte kognitive Beeinträchtigung häufiger bei
31 Kindern mit als bei solchen ohne Antikörpernachweis, doch unterschieden sich die
32 beiden Gruppen ansonsten nicht signifikant hinsichtlich antiepileptischer Therapie
33 und Prognose. In der Gruppe von 96 Kindern, bei denen Serumproben im Verlauf
34 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

1 **2.8 Diagnostik bei Status epilepticus**

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

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

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

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

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

16

17

18

1 **3. Differentialdiagnose epileptischer Anfälle im Kindesalter**

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

8

9

10

1 **Literaturverzeichnis**

2

3 Almane D et al. (2104) The social competence and behavioral problem substrate of new- and recent-
4 onset childhood epilepsy. *Epilepsy Behav* 31:91-96

5

6 Annegers et al. (1996) Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo*
7 *Clin Proc* 71:570-575

8

9 Baca CB et al. (2011) Psychiatric and medical comorbidity and quality of life outcomes in childhood-
10 onset epilepsy. *Pediatrics* 128:e1532-1543

11

12 Berg AT et al. (1999) Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*
13 40:445-452

14

15 Berg AT et al. (2004) Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology*
16 63:1027-1034

17

18 Berg AT et al. (2010) Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies:
19 Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51:676-685.
20 (Autorisierte deutsche Übersetzung: Krämer G (2010) Revidierte Terminologie und Konzepte in *Akt*
21 *Neurol* 37:120–130

22

23 Blume WT et al. (2001) Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task
24 Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42:1212–1218. (Autorisierte deutsche
25 Übersetzung: Krämer G (2001) *Akt Neurol* 28:448-454

26

27 Camfield CS et al (1996) Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based
28 study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia* 37:19-23

29

30 Chen DK et al. (2005) Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the
31 Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.
32 *Neurology* 65:668-675

33

34 Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy (1993)
35 Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 34:592-596

36

37 Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy (1997) Recommendations
38 for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 38:1255-1256

39

40 Dalby MA (1968) The duration of bilaterally synchronous 3 c/sec spike and wave rhythms.
41 *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 Doose H, Sitepu B (1983) Childhood epilepsy in a German city. *Neuropediatrics* 14:220–224
8
9 Doose H et al. (1998) Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic
10 seizures. *Neuropediatrics* 29:229-238
11
12 Doose 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 Hacoen 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 Kurlermann 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 Kinderheilkkd 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
3
4
5
6
7
8

Turnbull TL Et al. (1990) Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new-onset seizure. *Ann Emerg Med* 19:373-377

Wright S et al. (2016) Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: Clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy. *Epilepsia* (Epub ahead of print)

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

2

3 **Epilepsiediagnostik**

4 Verdacht auf zerebrale Krampfanfälle

5 Registrierung von Krampfanfällen (iktales EEG)

6 Registrierung epilepsietypischer Potenziale (interiktales EEG)

7 Verlauf bei gesicherter Epilepsie unter antikonvulsiver Therapie

8 Überprüfung auf Reduktion von Krampfanfällen

9 Überprüfung auf Reduktion epilepsietypischer Potenziale

10 Verlauf nach Beendigung einer antikonvulsiven Therapie

11 Nachweis eines nächtlichen bioelektrischen Status

12 **Differenzialdiagnostik** bei unklaren Ausnahmezuständen oder paroxysmalen

13 Bewegungsstörungen (Ausschluss Epilepsie)

14

15

16

17

18

19

1 Tabelle 2: Häufigere, mit Epilepsie einhergehende chromosomale Abberationen

2

3 15q13.3 Mikrodeletionssyndrom

4 18q-Syndrom

5 Duplikation/Inversion Chromosom 15 (INV-DUP (15)) oder isodizentrisches Chromosom 15 (IDIC (15))

6 Deletion 1p36

7 Angelman-Syndrom

8 Down-Syndrom (Trisomie 21)

9 Klinefelter-Syndrom (XXY)

10 Miller-Dieker-Syndrom (DEL 17p)

11 Pallister-Killian-Syndrom (partielle Tetrasomie 12p)

12 Ring-Chromosom 14-(r14) Syndrom

13 Ring-Chromosom 20-(r20) Syndrom

14 Trisomie 12p

15 Wolf-Hirschhorn-Syndrom (DEL 4p)

16

17

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., myklon. Anfälle	ALDH7A1
Pyridoxalposphat-responsive E.	myklon. 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
Sulfitoxidase-Defizienz, Molybdän-Kofaktor-Mangel	Sulfittest i.U., Harnsäure, S-Sulfozystein,	GPHN, MOCS1, MOCS2,
	Hirnödem, Linsenluxation	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., myklonische 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 = Amino adipinsemialdehyd, 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

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

3

4 Erkrankung	Leitsymptom / Marker	Genprodukt	Gen
5 Biotinidase-Mangel	Ekzem	Biotinidase	BTD
6 HCS-Mangel	Ekzem	Holocarboxylase-Synthetase	HLCS
7 SSD-Mangel	Organische Säuren auffällig	Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase	ALDH5A1
8 Serin-abhängige Krampfanfälle	Katarakt, Dystrophie	3-Phosphoglycerat-Dehydrogenase	PGDH
9 Alpers-Huttenlocher-S.	Epilepsia partialis continua, Hepatopathie unter Valproat	Atmungskettendefekte	POLG1
10 Glukose-Transporter-Mangel	Liquorzucker erniedrigt, sekundäre Mikrozephalie	GLUT1	SLC2A
13 MTHFR-Mangel	Homocystein erhöht	Mehtyltetrahydrofolat-Reduktase	MTHFR
14 Folatrezeptor-Alpha-Defekt	MTHF im Liquor vermindert	Folatrezeptor Alpha	FOLR1
15 Morbus Menke	brüchiges, spärliches Haar, massive subdurale Effusionen	Kupfertransporter-ATPase	ATP7A
17 NCL früh-infantil	„vanishing EEG“	Palmitoylprotein-Thioesterase	CLN1
18 NCL spät-infantil	Myoklonien bei Einzelblitzen	Tripeptidyl-Peptidase 1	CLN2
19 KCDT7-assoziierte Epilepsie	PME im Kleinkindalter.	KCDT7	KCTD7
20 GM2-Gangliosidosen	Makrozephalie/Spastik	β-Hexosaminidase A/B	HEXA/B
21 Zerebraler Thiamintransporter-Mangel	Basalganglienveränderungen	Thiamintransporter 2	SLC19A3
22 Zellweger-Spektrum-Erkrankungen	auffällige Fazies, VLCFA erhöht	Peroxisomen / Peroxisomale Enzyme	PEX-Gene
23 GAMT-Defizienz	Guanidinverbindungen auffällig	Guanidino-Acetat-Methyltransferase	GAMT

24 KCDT7 = Potassium Channel Tetramerization Domain-Containing Protein 7, VLCFA = Very Long-Chain Fatty Acids /
 25 Überlangkettige Fettsäuren

26

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

3	4	5	6	7
Erkrankung	Diagnostik	biologischer Marker	Gen	
5 NCL juvenil	Biopsie/Genetik	zelluläre Einschlüsse	CLN3	
6 NCL adult	Biopsie	zelluläre Einschlüsse	CLN6, DNAJC5	
7 NCL Varianten	Biopsie/Genetik	zelluläre Einschlüsse	z.B. CLN5, CLN6	
8 MERRF	Biopsie/Genetik	RRF, Mutation	mt-DNA	
9 Sialidose	Enzymatik	Neuraminidase	Neu1	
10 Galaktosialidose	Enzymatik	Neuraminidase+	Neu2	
11		β-Galaktosialidase		
12 Lafora-Body-E.	Biopsie/Genetik	Lafora bodies	EMP2A/EPM2B	
13 Unverricht-Lundborg-E.	Genetik	nein	CSTB	
14 DRPLA	Genetik	nein	ATN1	
15 M. Gaucher Typ III	Enzymatik	β-Glukozerebrosidase	GBA	
16 Chorea Huntington	Genetik	nein	Huntingtin	
17 „North Sea“-PME	Genetik	nein	GOSR2	
18 SMA-PME	Klinik/Genetik	SMA in EMG/Biopsie	ASAH1	
19 Action-Myoclonus-Renal-Failure-S.	Klinik/Genetik	Proteinurie	SCARB2/LIMP2	
20 PME-Ataxie-S.	Klinik/Genetik	Dysarthrie, vertikale Blickparese	PRICKLE1	

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

24
 25

1 **Tabelle 6: Stoffwechselscreening bei V.a. metabolische Epilepsie** (mod. nach Plecko
 2 2012)

3	4 Stoffwechseluntersuchung	4 Erkrankung
5	Aminosäuren im Plasma	Phenylketonurie
6		Non-ketotische Hyperglyzinämie
7		Serinmangel-Syndrome
8	Acylcarnitine im Plasma	Fettsäureoxidationsdefekte
9		Organoazidopathien
10	Organische Säuren im Urin	Organoazidopathien
11		Sukzinatsemialdehyddehydrogenase-Mangel
12	Guanidinoazetat im Plasma	Guanidinoazetatmethyltransferase-Defekt
13	Homozystein im Plasma	Kobalamin-C- und-D-Mangel
14		Methylentetrahydrofolatreduktase-Mangel
15		(Erniedrigt bei Molybdenkofaktor-Mangel)
16	AASA im Urin	Pyridoxin-abhängige Anfälle, (sekundär auch bei
17		Molybdenkofaktor-Mangel)
18	Pipecolinsäure im Plasma	Pyridoxin-abhängige Anfälle
19	Sulfittest/Sulfocystein im Urin	Molybdänkofaktor- /Sulfitoxidase-Mangel
20	Kreatin-Kreatinin-Quotient im Urin	Kreatintransporter-Defekt
21	Kupfer im Plasma	Menkes-Syndrom
22	Transferrinelektrophorese	CDG-Syndrome
23	Überlangkettige Fettsäuren im Plasma	Zellweger-S. / Zellweger-Spektrum-Erkrankungen
24	Purine/Pyrimidine im Urin	Adenylosukzinatlyase-Mangel
25	Aminosäuren im Liquor	Non-ketotische Hyperglyzinämie, Serinbiosynthese-
26		Defekte
27	Laktat im Liquor	Mitochondriopathien
28	Glukose im Liquor	Glukosetransporter-I-Defekt
29	GABA, HVA, HIAA im Liquor	Neurotransmitterstörungen, sekundär bei Vitamin-B6-
30		abhängigen Epilepsien

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

33

34

1 **Tabelle 7: Autoantikörperdiagnostik bei autoimmunologisch vermittelten**
2 **Epilepsien des Kindesalters**

3
4

Antineuronale Antikörper (Neuronale Zelloberflächen-Antigene)

5 Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper

6 Anti-AMPA-Antikörper

7 Anti-VGKC-Komplex-Antikörper

8 Anti-LGI 1-Antikörper

9 CASPR2-Antikörper

10 Anti-GABA(b)-Antikörper

11 **Onkoneuronale Antikörper (intrazelluläre neuronale Antigene)**

12 Anti-Hu-Antikörper

13 Anti-Ri-Antikörper

14 Anti-Yo-Antikörper

15 Anti-CV2/CRMP5-Antikörper

16 Anti-Ma1-Antikörper

17 Anti-Ma2-Antikörper

18 Anti-Amphiphysin-Antikörper

19 **Nicht spezifisch gegen neuronale Strukturen gerichtete Antikörper**

20 Thyreoidea-Peroxidase-Antikörper

21 Thyreoglobulin-Antikörper

22 Anti-Endomysium-Antikörper

23 Anti-Gliadin-Antikörper

24 Anti-Gewebs-Transglutaminase-Typ 2-Antikörper

25

1 Tabelle 8: Differentialdiagnose epileptischer Anfälle

2

3 Synkopen und Affektkrämpfe

4 Blasse Affektkrämpfe

5 Zyanotische Affektkrämpfe

6 Kardiogene Synkopen

7 Vasovagale Synkopen

8 Myoklonien und myoklonische Phänomene

9 Schlafmyoklonien des Neugeborenen

10 Benigne Myoklonien des Säuglings

11 Myoklonus-Opsoklonus-Syndrom

12 Hyperekplexie

13 Einschlafmyoklonien

14 Paroxysmale Bewegungsstörungen

15 Gratifikationsphänomene (kindliche Masturbation)

16 Benigner paroxysmaler Vertigo

17 Paroxysmaler Torticollis

18 Paroxysmale kinesiogene Choreoathetose

19 Paroxysmale dystone Choreoathetose (Mount-Reback)

20 Episodische Ataxien (EA1, EA2)

21 Alternierende Hemiplegie des Kindesalters

22 Sandifer-Syndrom

23 Spasmus nutans

24 Benigner paroxysmaler tonischer Aufwärtsblick

25 Migräne und verwandte Krankheitsbilder

26 Konfusionelle Migräne

27 Alice-im-Wunderland-Syndrom

28 Basilarismigräne

29 Periodisches Syndrom (zyklisches Erbrechen)

30 Schlafgebundene Störungen

31 Pavor nocturnus

32 Schlafwandeln (Somnambulismus)

33 Schlafparalyse

34 Narkolepsie und Kataplexie

35 Psychogene oder partiell psychogen bedingte Störungen

36 Dissoziative Anfälle (früher: psychogene Anfälle)

37 Hyperventilationssyndrom

Erstveröffentlichung:	10/1996
Überarbeitung von:	12/2017
Nächste Überprüfung geplant:	12/2022

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online