

Aus der Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Timmermann
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

In Zusammenarbeit
mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

Genetische Aufarbeitung des Marburger Video-EEG-Monitoring-Patientenkollektivs

Inaugural-Dissertation

zur

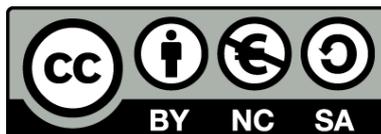
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Lioba Bürvenich

aus Bonn

Marburg 2019

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
03.09.2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Karl Martin Klein

Korreferent: Prof. Dr. Johannes Schumacher

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definitionen	2
1.1.1	Definition: Epileptischer Anfall	2
1.1.1.1	Definition: Reflexanfall	2
1.1.1.2	Definition: Provozierter Anfall	2
1.1.2	Definition: Epilepsie	3
1.1.3	Definition: Epilepsie-Syndrom	3
1.2	Einteilung der Epilepsien	3
1.2.1	Einteilung nach Ätiologie	3
1.2.2	Einteilung nach Lokalisation	4
1.3	Anfallsklassifikation	4
1.4	Bedeutung der Genetik in der Epilepsie	5
1.4.1	Genetik bei generalisierten Epilepsien	6
1.4.1.1	Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+)	7
1.4.1.2	GLUT1-Defizienz	7
1.4.2	Genetik bei fokalen Epilepsien	7
1.4.2.1	Autosomal-dominante Epilepsie mit auditorischen Auren	8
1.4.2.2	Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Foci	9
1.4.2.3	Familiäre neonatale bis kindliche Epilepsie	10
1.4.2.4	Autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie	10
1.4.2.5	Gutartige familiäre neonatale Epilepsie	11
1.4.2.6	Epilepsie-Aphasie-Spektrum	11
1.5	EEG	11
1.6	Video-EEG-Monitoring (VEM)	12
1.7	Bildgebung	12
1.8	Medikamentenrefraktäre Patienten	13
1.9	Studienziele	13
1.9.1	Erhebung der Familienanamnese des Patientenkollektivs	13
1.9.2	Ermittlung des Nutzens einer Angehörigenbefragung	13
1.9.2.1	Ermittlung des Einflusses des Alters der Patienten auf den Zusatznutzen einer Angehörigenbefragung	14
1.9.2.2	Ermittlung des Einflusses der Anwesenheit der Eltern während der ärztlichen Anamnese auf den Zusatznutzen einer Angehörigenbefragung	14
2	Patienten und Methoden	15
2.1	Patienten	15
2.1.1	Aufnahme in die Studie	15
2.1.1.1	Einschlusskriterien	15
2.1.1.2	Ausschlusskriterien	15
2.1.2	Aufklärung und Einverständniserklärung	16
2.2	Methoden	17
2.2.1	Dieser Studie zugrundeliegende Definitionen	17
2.2.1.1	Definition: Medikamentenrefraktär	17

2.2.1.2	Definition: Positive Familienanamnese.....	17
2.2.1.3	Definition: Zusatzinformation	17
2.2.2	Datengewinnung	18
2.2.2.1	Informationsgewinnung aus den Monitoringberichten/Arztbriefen.....	18
2.2.2.1.1	Ermittlung der Diagnose und Ätiologie der Patienten.....	18
2.2.2.1.2	Ermittlung der Familienanamnese aus der ärztlichen Anamnese beim VEM.....	19
2.2.2.1.3	Ermittlung des Phänotyps der Patienten	19
2.2.2.1.4	Ermittlung Anwesenheit Angehöriger bei ärztlicher Anamnese.....	19
2.2.2.2	Telefongespräche.....	20
2.2.2.2.1	Befragung der Patienten.....	20
2.2.2.2.2	Gespräch mit einem weiteren Familienmitglied.....	20
2.2.2.2.3	Gespräch mit betroffenem Familienmitglied	21
2.2.2.3	Pseudonymisierung.....	21
2.2.3	Auswertung der Daten.....	21
2.2.3.1	Einteilung der Patienten in Auswertungsgruppen	21
2.2.3.2	Auswertung der Gespräche.....	22
2.2.3.2.1	Erstellung der Stammbäume	22
2.2.3.2.2	Zusammenfassung der Patientendaten in Übersichtstabellen.....	22
2.3	Datenanalyse.....	23
2.3.1	Deskriptive Datenanalyse.....	23
2.3.1.1	Analyse der Stammbäume mit positiver Familienanamnese... 23	
2.3.1.1.1	Kriterien für Verdacht auf einen autosomal- dominanten Erbgang	23
2.3.1.1.2	Zuordnungen zu familiären Syndromen	23
2.3.1.2	Informationsgewinn: Angehörigenbefragung.....	24
2.3.1.3	Informationsgewinn: Positive Familienanamnese.....	24
2.3.1.4	Einfluss des Beiseins der Eltern bei der ärztlichen Anamnese auf die Ergebnisse.....	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Patientenkohorte	25
3.1.1	Rekrutierte Patienten	25
3.1.2	Kohortenbeschreibung	26
3.2	Deskriptive Beschreibung der Stammbäume bei positiver FA	28
3.2.1	Familie Nr.: 4	28
3.2.1.1	Phänotyp der Probandin (fokale Epilepsie läsions-negativ)....	28
3.2.1.2	Familienanamnese	29
3.2.2	Familie Nr.: 9	29
3.2.2.1	Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie bei kortikaler Dysplasie)	30
3.2.2.2	Familienanamnese	30

3.2.3	Familie Nr.: 10	31
3.2.3.1	Phänotyp der Probandin (fokale Epilepsie läsions-negativ)....	31
3.2.3.2	Familienanamnese	32
3.2.4	Familie Nr.: 12	33
3.2.4.1	Phänotyp des Patienten (fragl. duale Pathologie).....	33
3.2.4.2	Familienanamnese	34
3.2.5	Familie Nr.: 13	34
3.2.5.1	Phänotyp des Patienten (unklassifizierte Epilepsie).....	35
3.2.5.2	Familienanamnese	35
3.2.6	Familie Nr.: 14	36
3.2.6.1	Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie läsions-negativ).....	36
3.2.6.2	Familienanamnese	37
3.2.7	Familie Nr.: 15	37
3.2.7.1	Phänotyp des Patienten (genetisch generalisierte Epilepsie)....	37
3.2.7.2	Familienanamnese	38
3.2.8	Familie Nr.: 19	39
3.2.8.1	Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)	39
3.2.8.2	Familienanamnese	40
3.2.9	Familie Nr.: 20	40
3.2.9.1	Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie bei kortikaler Dysplasie)	41
3.2.9.2	Familienanamnese	41
3.2.10	Familie Nr.: 23	42
3.2.10.1	Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)	42
3.2.10.2	Familienanamnese	43
3.2.11	Familie Nr.: 25	43
3.2.11.1	Phänotyp der Patientin (genetisch generalisierte Epilepsie)....	43
3.2.11.2	Familienanamnese	44
3.2.12	Familie Nr.: 27	44
3.2.12.1	Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie läsions-negativ).....	45
3.2.12.2	Familienanamnese	45
3.2.13	Familie Nr.: 29	46
3.2.13.1	Phänotyp des Patienten (unklassifizierte Epilepsie).....	46
3.2.13.2	Familienanamnese	46
3.2.14	Familie Nr.: 30	47
3.2.14.1	Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)	47
3.2.14.2	Familienanamnese	48
3.2.15	Familie Nr.: 33	49
3.2.15.1	Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie bei kortikaler Dysplasie)	49
3.2.15.2	Familienanamnese	49
3.2.16	Familie Nr.: 35	50
3.2.16.1	Phänotyp der Patientin (genetisch generalisierte Epilepsie)....	50
3.2.16.2	Familienanamnese	51
3.2.17	Familie Nr.: 36	51

3.2.17.1	Phänotyp der Patientin (duale Pathologie)	52
3.2.17.2	Familienanamnese	52
3.2.18	Familie Nr.: 38	53
3.2.18.1	Phänotyp der Patientin (unklassifizierte Epilepsie).....	53
3.2.18.2	Familienanamnese	54
3.2.19	Familie Nr.: 44	54
3.2.19.1	Phänotyp des Patienten (unklassifizierte Epilepsie).....	54
3.2.19.2	Familienanamnese	55
3.2.20	Familie Nr.: 45	56
3.2.20.1	Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)	56
3.2.20.2	Familienanamnese	57
3.2.21	Familie Nr.: 47	57
3.2.21.1	Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie läsions-negativ).....	57
3.2.21.2	Familienanamnese	58
3.2.22	Familie Nr.: 48	59
3.2.22.1	Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie läsions-negativ).....	59
3.2.22.2	Familienanamnese	59
3.2.23	Familie Nr.: 49	60
3.2.23.1	Phänotyp der Patientin (genetisch generalisierte Epilepsie)....	60
3.2.23.2	Familienanamnese	61
3.2.24	Familie Nr.: 50	62
3.2.24.1	Phänotyp des Patienten (duale Pathologie)	62
3.2.24.2	Familienanamnese	63
3.2.25	Familie Nr.: 61	63
3.2.25.1	Phänotyp der Patientin (genetisch generalisierte Epilepsie)....	63
3.2.25.2	Familienanamnese	64
3.2.26	Familie Nr.: 65	64
3.2.26.1	Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie läsions-negativ).....	64
3.2.26.2	Familienanamnese	65
3.2.27	Familie Nr.: 67	65
3.2.27.1	Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)	65
3.2.27.2	Familienanamnese	66
3.2.28	Familie Nr.: 68	66
3.2.28.1	Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)	66
3.2.28.2	Familienanamnese	67
3.2.29	Familie Nr.: 70	68
3.2.29.1	Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)	68
3.2.29.2	Familienanamnese	69
3.2.30	Familie Nr.: 72	69
3.2.30.1	Phänotyp des Patienten (unklassifizierte Epilepsie).....	69
3.2.30.2	Familienanamnese	70
3.3	Positive Familienanamnese	70
3.3.1	Positive Familienanamnese bei erstgradigen und zweitgradigen Angehörigen	73
3.3.2	Medikamentenrefraktärität	73

3.4	Informationsgewinn durch zweite telefonische Befragung des Patienten	73
3.5	Informationsgewinn durch Angehörigenbefragung	74
3.5.1	Zusätzliche Fälle durch Angehörigenbefragung	75
3.5.1.1	Vergleich Monitoringbericht/Arztbrief mit Angehörigengespräch	75
3.5.1.2	Vergleich Patientengespräch und Angehörigengespräch	75
3.5.1.3	Anwesenheit der Eltern im ärztlichen Anamnesegespräch	76
3.6	Familiäre Syndrome	76
3.6.1	Familien mit Verdacht auf generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen <i>plus</i> (GEFS+)	77
3.6.2	Andere mögliche autosomal dominante Syndrome	77
4	Diskussion	79
4.1	Familienanamnese im Video-EEG-Monitoring.....	79
4.1.1	Literatur anderer Kohorten (u.a. nicht VEM)	79
4.1.2	Vergleich mit eigenen Ergebnissen.....	83
4.1.3	Schlussfolgerung	85
4.2	Wertigkeit eines Angehörigengesprächs bei Patienten mit Epilepsie	86
4.2.1	Literatur	86
4.2.2	Eigene Ergebnisse	87
4.2.3	Empfehlung für die Praxis	88
4.3	Wertigkeit eines zweiten Patientengesprächs zur FA.....	90
4.3.1	Literatur	90
4.3.2	Eigene Ergebnisse	90
4.3.3	Empfehlung für die Praxis	91
4.4	Familiäre Syndrome im Video-EEG-Monitoring.....	92
4.4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	92
4.4.2	Literaturbeispiele.....	92
4.5	Auswirkungen des Anteils von medikamenten-refraktären Patienten der Kohorte	93
4.5.1	Literatur anderer Kohorten (u.a. nicht VEM)	93
4.5.2	Vergleich mit eigenen Ergebnissen.....	94
4.5.3	Schlussfolgerung	95
5	Zusammenfassung.....	96
6	Summary	98
7	Literaturverzeichnis.....	100
8	Verzeichnis der Abbildungen.....	107
9	Verzeichnis der Tabellen	110
10	Verzeichnis der Abkürzungen	111
11	Anhang	112
11.1	Stammbaumlegende	112
11.2	Gesprächsvorlage.....	114

1 Einleitung

Im folgenden Kapitel wird eine Übersicht über die für das Verständnis der nachfolgenden Arbeit notwendigen Grundlagen im Bereich der Epilepsie und der dazugehörigen Diagnostik gegeben.

Mehr als 70 Millionen Menschen aller Altersklassen weltweit leiden unter Epilepsie (Singh und Trevick 2016). Der Begriff Epilepsie umfasst neurologische Erkrankungen, bei denen es zu bestimmten Symptomen auf Grund einer übermäßigen synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn kommt (Fisher et al. 2005; Essaki Arumugam und Spano 2015). Eine Epilepsie kann sich daher vielgestaltig äußern und ihr können verschiedenste Ursachen zu Grunde liegen. Häufig jedoch ist die Ursache der Epilepsie nicht geklärt, früher wurde für diesen Zustand der Begriff „idiopathisch“ verwendet (Thomas und Berkovic 2014). Bereits damals wurde bei einem Teil dieser Epilepsien eine genetische Ursache vermutet, wenn sich eine familiäre Häufung zeigte, jedoch konnte nur selten ein monogener Erbgang nachgewiesen werden. Die Entwicklung moderner molekulargenetischer Methoden ermöglicht die differenzierte Analyse des Genoms, sodass für viele Epilepsien ursächliche genetische Veränderungen identifiziert werden können. Dies war insbesondere bei den monogen vererbten Epilepsien der Fall und brachte den Patienten Klarheit über die Ursache ihrer Erkrankung. Beim aktuellen Stand der Forschung hilft die Kenntnis der ursächlichen Mutation in manchen Fällen bei der Wahl der Therapie. Eine ketogene Diät kann bei einer Mutation im GLUT1-Transporter die Symptome lindern (Thomas und Berkovic 2014). Aus der Forschung ergibt sich daher ein direkter Nutzen für den Patienten: Je detaillierter die Erkenntnisse über die Krankheit bzw. deren Genetik, inklusive möglicher Mutationen und involvierter Gene, desto mehr profitieren die Patienten in Zukunft von diesem Wissen durch die Entwicklung von neuen, angepassten Therapien (Scheffer 2014).

Für die Feststellung, ob eine genetische Veränderung klinisch relevant ist, benötigt man Stammbaumanalysen. Dabei werden Familien befragt, welche Familienmitglieder betroffen sind und welchen Phänotyp diese aufweisen. Der Phänotyp umfasst in erster Linie die Art und Häufigkeit der aufgetretenen Symptome. Mit den Stammbäumen als Grundlage, werden Hypothesen abgeleitet, welche Gene betroffen sein könnten und untersucht werden sollten. Bei einer positiven Genanalyse wird anhand

der aufgearbeiteten Daten aus der Familienbefragung ermittelt, ob die Genveränderung auch tatsächlich bei allen erkrankten Familienmitgliedern auftritt. Stammbaumanalysen sind ein sehr wichtiger Bestandteil der Forschung und werden im Mittelpunkt dieser Doktorarbeit stehen.

1.1 Definitionen

Unter diesem Unterpunkt finden sich grundlegende und allgemeingeltende Definitionen, die für das Spektrum der Begriffe rund um Epilepsie zum Verständnis dieser Arbeit wichtig sind.

1.1.1 Definition: Epileptischer Anfall

Epileptische Anfälle sind vorübergehende motorische, sensible und/oder vegetative Ausfallserscheinungen, die durch abnorme Überaktivität oder durch teilweise synchrone Aktivität von Neuronen im ZNS auftreten (Fisher et al. 2005). Diese Anfälle sind das Symptom einer Epilepsie, können jedoch auch unabhängig vom Vorliegen einer Epilepsieerkrankung auftreten; beispielweise provoziert durch den Konsum von Kokain oder im Rahmen einer Enzephalitis (Rosenow et al. 2014b). Nach dem Auftreten eines solchen Anfalls liegt noch keine Epilepsie vor, jedoch sind Epilepsien als (Spät-)Folge einer Enzephalitis möglich (Rosenow et al. 2014b).

1.1.1.1 Definition: Reflexanfall

Ein Reflexanfall ist ein epileptischer Anfall, der nach bestimmten Reizen auftritt. Dabei können sensible Reize, wie flackerndes Licht, propriozeptive Reize oder andere Sinnesreize die Auslöser sein. (Fisher et al. 2014)

1.1.1.2 Definition: Provozierter Anfall

Der provozierte Anfall oder auch symptomatische Anfall genannt, entsteht durch außergewöhnliche Bedingungen, wie Schlafentzug, Alkoholentzug nach vermehrtem Trinken von Alkohol oder – vor allem bei Kindern – fieberhafte Infekte (Fieberkrampf, (Gunawardane und Fields 2018). Dabei ist Wahrscheinlichkeit auch bei Menschen, die nicht an einer Epilepsie leiden oder eine genetischer Disposition für eine Epilepsie haben, erhöht (Gunawardane und Fields 2018).

1.1.2 Definition: Epilepsie

Die Epilepsie wird als Krankheit von der ILAE (International League Against Epilepsy) wie folgt definiert:

- „wenigstens 2 unprovoked (oder Reflex-)Anfälle, die im Abstand von > 24h aufgetreten sind;
- oder ein unprovoked (oder Reflex-) Anfall bei einer Zehnjahresrezidivwahrscheinlichkeit, die etwa derjenigen entspricht, die nach 2 unprovoked Anfällen besteht ($\geq 60\%$);
- oder Diagnose eines Epilepsie-Syndroms“ (ILAE 2015; Rosenow et al. 2014b).

1.1.3 Definition: Epilepsie-Syndrom

Ein Syndrom in der Medizin ist ein Krankheitsbild, das durch eine bestimmte Konstellation von Symptomen oder Anomalien gekennzeichnet ist. Da die Symptome alle durch die gleiche Ursache bedingt sind, treten sie meist zusammen auf. Beispiele sind das Lennox-Gastaut-Syndrom und das Landau-Kleffner-Syndrom, bei denen der Beginn der Epilepsie, die typische Anfallssemiologie oder bestimmte Befunde im EEG die Syndrome charakterisieren. (Fisher et al. 2014)

1.2 Einteilung der Epilepsien

Die verschiedenen Epilepsien werden nach der Ätiologie oder nach der vermuteten Lokalisation der epileptogenen Zone (der bzw. die Gehirnabschnitte mit Veränderungen, in denen epileptische Anfälle ursächlich beginnen) eingeteilt. Die Lokalisation erfolgt anhand der spezifischen Anfallssymptomatologie, der epilepsietypischen Potenziale und eines kranialen MRTs (cMRT).

1.2.1 Einteilung nach Ätiologie

Versucht man die Epilepsien nach der Ursache zu klassifizieren, galt bis vor kurzem eine Klassifikation der ILEA, die die folgenden Gruppen enthält: a) strukturell/metabolisch, b) genetisch und c) unklare Ätiologie (Scheffer et al. 2017). Allerdings wurden diese Vorschläge wiederum erweitert durch klinische und radiologische Entitäten: a) genetisch b) strukturell c) metabolisch d) immunbedingt e) infektiös und f) unbekannte Ätiologie (Scheffer et al. 2017).

In der Literatur wird häufig eine frühere Einteilung, die ebenfalls drei Gruppen aufweist, benutzt. Diese lauten: a) symptomatisch b) idiopathisch (keine Ursache, außer mögliche genetische Ursache) und c) kryptogen (Schädigung anamnestisch anzunehmen, aber mit der zur Verfügung stehenden Diagnostik nicht nachweisbar) (Shorvon 2011).

1.2.2 Einteilung nach Lokalisation

Bei dieser Einteilung wird versucht, die epileptogene Zone zu identifizieren. Diese ist in der bildgebenden Diagnostik nicht immer erkennbar, aber eine vollständige Resektion führt zur Anfallsfreiheit. Hierbei ist es wichtig zu unterscheiden, ob eine fokale, also nur von einem kleinen Abschnitt/Focus des Gehirns ausgehende Epilepsie, oder eine generalisierte (von Beginn an das ganze Gehirn betreffende) Epilepsie vorliegt.

Manchmal kann aufgrund der Klinik auf die wahrscheinliche epileptogene Zone geschlossen werden. Die epileptogene Zone ist im EEG nicht direkt nachweisbar, aber es zeigt die Lokalisation der epilepsietypischen Potenziale. So kann nach zeitlichem Ausbreitungsverlauf der Potentiale eine wahrscheinliche Anfallsursprungszone benannt werden (Noachter und Peters 2009; Tufenkjian und Lüders 2012). Die Zusammenschau aus Anfallssymptomatik, dem Alter der Patienten bei Beginn der Anfälle, EEG-Befunden sowie der Auswertung des cMRTs ermöglicht manchmal die Diagnose eines Epilepsiesyndroms. Außerdem kann die Eingrenzung der vermutlichen epileptogenen Zone als Grundlage für einen epilepsiechirurgischen Eingriff, bei dem diese Zone entfernt wird, dienen (Tufenkjian und Lüders 2012). Sind im Anschluss an diesen Eingriff die Anfälle verschwunden, war die epileptogene Zone korrekt bestimmt.

Zu dieser Ebene der Einteilung gehört auch das Erkennen der verschiedenen möglichen Syndrome wie beispielsweise einer Juvenilen Absence-Epilepsie. Das heißt, dass hier mehrere Symptome, wie beispielsweise auch das Alter der Patienten oder der EEG-Befund, zusätzlich zur Klinik eine wichtige Rolle spielen (Berg et al. 2010).

1.3 Anfallsklassifikation

Neben der Einteilung der Epilepsien nach Lokalisation oder nach Ätiologie, werden die Anfälle nach der klinischen Erscheinung (semiologisch) eingeteilt. Diese Einteilung bezieht sich nur auf die Anfälle, die ein Symptom der Epilepsieerkrankung sind

(Noachter und Rémi 2012). Bei dieser Klassifikation der Anfälle werden die Symptome vor, während und nach dem Anfall betrachtet. Dafür werden die Informationen aus der Eigen- und Fremdanamnese und den privaten oder EEG-Video-Monitoring-Aufzeichnungen verwendet (Noachter und Peters 2009). Eine Aufzählung und Darstellung aller möglichen Anfallstypen würde an dieser Stelle den Rahmen sprengen. In der Literatur finden sich, wie bei (Noachter und Rémi 2012)), ausführliche Darstellungen. Wichtige Anfallstypen sind Auren, die vor allem Sinnesorgane betreffen, aber es kommen auch epigastrische oder psychische Auren vor. Häufig liegen dialeptische, vegetative oder motorische Anfälle vor. Bei letzteren wird zwischen einfach- und komplex-motorischen Anfällen unterschieden. (Noachter und Rémi 2012)

1.4 Bedeutung der Genetik in der Epilepsie

Seit langer Zeit wurde ein genetischer Anteil als mögliche Ursache einer Epilepsie aufgrund von Beobachtungen bei Zwillingsstudien und Familienaggregationsstudien angenommen, eine Genidentifikation war jedoch technisch kaum möglich (Thomas und Berkovic 2014). Die Entwicklung der neuen molekulargenetischen Techniken hat es über die letzten Jahre ermöglicht, dass immer mehr Gene gefunden werden, die an der Entstehung von Epilepsien beteiligt sein können. Inzwischen geht man von einem komplexen, polygenetischen Vererbungsmuster sowie einer Interaktion mit verschiedenen Umweltfaktoren aus (Scheffer 2014). Da die bei diesem Vererbungsmuster beteiligten Genvarianten oft nur geringe Effekte haben, sind meist nur wenige Mitglieder der Familie von Epilepsie betroffen. Weiterhin liegt bei Epilepsien in den meisten Fällen eine unvollständige Penetranz vor. Nur ein Teil der Patienten mit Genveränderungen entwickelt auch tatsächlich eine Epilepsie (Thomas und Berkovic 2014). Dies führt auch bei den wenigen bekannten monogenen Vererbungsmustern dazu, dass oft auch dort nur wenige Familienmitglieder betroffen sind. Mit den aktuellen Fortschritten in der Forschung eröffnen sich neue Möglichkeiten in der Diagnose und in Zukunft vermutlich auch in der Behandlung der Epilepsie in Form von „targeted genetic therapies“ (Scheffer 2014). Aktuell können Gene, die wahrscheinlich an der Entstehung der Epilepsie beteiligt sind, identifiziert werden und so die „diagnostische Reise“ mancher Patienten beendet werden (Scheffer 2014). Auch können genetische Testungen dazu beitragen, Komorbiditäten und die Prognose einer Epilepsie besser einzuschätzen. Die Identifizierung eines ursächlichen Gens und die

Prognoseabschätzung ermöglichen eine genetische Beratung, die oft eine wesentliche Entlastung für die Patienten und deren Eltern darstellt (Thomas und Berkovic 2014).

Okeke et al. 2014 befragten im Rahmen einer Studie Teilnehmer, die entweder selbst betroffen waren oder betroffene Familienmitglieder hatten, bezüglich ihrer Einstellung zur genetischen Testung. Hierbei zeigte sich, dass in dieser speziellen Patientengruppe etwa 60 % einer eigenen, genetischen Testung zustimmen würden, auch wenn es (noch) keinen klinischen Nutzen gibt. Bei einem möglichem klinischen Nutzen steigt die Zahl auf ca. 80 % (Okeke et al. 2014). Dies zeigt deutlich, dass das Interesse an weiteren Fortschritten sowohl bei Forschern als auch bei Patienten vorhanden ist.

Wie bereits erwähnt, ist bei Forschungen auf dem Gebiet der Genetik die Stammbaumanalyse ein sehr wichtiger Bestandteil. Es wurde vorgeschlagen, dass dafür die ältesten weiblichen lebenden Familienmitglieder interviewt werden sollten (Thomas und Berkovic 2014). Man geht davon aus, dass diese den besten Überblick über die gesamte Familie haben. Jedoch wurde und wird diese Krankheit noch häufig als „soziales Stigma“ (Thomas und Berkovic 2014) gesehen, weshalb sie oft auch vor und von der Familie verheimlicht wird und so diese betroffenen Personen nicht benannt werden (Scheffer 2014; Thomas und Berkovic 2014). Hierbei sind noch zwei Besonderheiten zu nennen: Zum einen werden bei Epilepsien auch de-novo-Mutationen beobachtet, die nicht in früheren Generationen zu finden sind, wo also „blande“ Stammbäume vorliegen (Thomas und Berkovic 2014). Zum anderen findet sich, wie oben bereits erwähnt, bei Epilepsien häufig ein komplexes Vererbungsmuster, durch das selbst in großen, sehr aufschlussreichen Stammbäumen aufgrund der oben genannten Faktoren nur wenige Individuen betroffen sind (Thomas und Berkovic 2014).

1.4.1 Genetik bei generalisierten Epilepsien

Vor allem bei generalisierten Epilepsien gibt es kaum monogene Vererbungsmuster, sodass, falls eine genetische Grundlage vorhanden ist, dies meist polygenetische Konstruktionen sind. Der Phänotyp wird also durch mehrere Gene, sowie durch eine Interaktion mit der Umwelt bestimmt (Thomas und Berkovic 2014). Bei etwa 3 % der generalisierten idiopathisch oder kryptogenen Epilepsien gab es in den Familien erstgradig betroffene Angehörige (Ottman et al. 1996b). Eine Ausnahme bildet die

Gruppe der genetischen Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+), die einen autosomalen dominanten Erbgang aufweist.

1.4.1.1 Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+)

Generalisierte Epilepsien mit Fieberkrämpfen (Generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+) und frühe infantile epileptische Enzephalopathien wie das Dravet-Syndrom (schwere myoklonische Epilepsieform in der Kindheit mit Entwicklungsverzögerung) werden mit einer Mutation im *SCN1A*-Gen, welches auf 2q24.3 lokalisiert ist, in Verbindung gebracht (Thomas und Berkovic 2014; Lim et al. 2014; Claes et al. 2001). Mutationen, die zu einem Proteinabbruch führen, oder Deletionen in diesem Gen führen zur Ausbildung des Dravet-Syndroms (Lim et al. 2014). Bei anderen Mutationen in *SCN1A* tritt meist ein milderer Phänotyp auf, die GEFS+-Syndrome (Escayg et al. 2001). Patienten mit GEFS+ haben typischerweise multiple Fieberkrämpfe (Anfälle bei erhöhter Körpertemperatur in der Kindheit). Es können aber auch afebrile Grand-Mal-Anfälle auftreten. Als Ausnahme zu den meisten anderen generalisierten Epilepsien liegt bei der GEFS+ ein monogener Erbgang vor, aber nur in wenigen Fällen ist das bekannte Gen nachweisbar (Ebach et al. 2005).

Etwa ein Drittel der betroffenen Familienmitglieder bei GEFS+ leidet nur an Fieberkrämpfen vor dem sechsten Lebensjahr, ohne dass sich später eine Epilepsie entwickelt. Zusätzlich können auch Familienmitglieder von einer fokalen Epilepsie betroffen sein. (Camfield und Camfield 2015)

1.4.1.2 GLUT1-Defizienz

Mutationen im Gen *SLC2A1*, das für einen wichtigen Glucose-Transporter (GLUT1) der Blut-Hirn-Schranke kodiert, führen zur GLUT1-Defizienz, und damit zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke. Aus dieser Störung können sowohl schwere GLUT-Enzephalopathien aber auch mildere Phänotypen, wie z.B. früh einsetzenden Absence-Epilepsien, resultieren. (Thomas und Berkovic 2014; ILAE 2014)

1.4.2 Genetik bei fokalen Epilepsien

Auch bei den fokalen Epilepsien, die ca. 60 % der Epilepsien ausmachen (v. Kramenburg et al. 2014), ist die genetische Struktur selten eindeutig und den Mendel'schen Regeln folgend (Thomas und Berkovic 2014). Trotzdem werden hier mehr und mehr

Gene bekannt, die bei den verschiedensten fokalen Epilepsien mitwirken. Bei ca. 2-4 % der fokalen Epilepsien ist ein positive FA vorhanden (Ottman 1998).

Es folgt eine Auswahl von monogenen fokalen Epilepsiesyndromen und die Darstellung bekannter und beteiligter Gene. Es gibt noch viele weitere Gene, aber der Schwerpunkt liegt hier auf den bekanntesten und am besten erforschten Genen.

1.4.2.1 Autosomal-dominante Epilepsie mit auditorischen Auren

Die autosomal-dominante Epilepsie mit auditorischen Auren (autosomal dominant epilepsy with auditory features, ADEAF) ist eine fokale Epilepsie, die im Alter von 4-50 Jahren beginnt. Dabei kommt es zu auditorischen Auren und aphasischen Anfällen. Diese klinischen Symptome weisen auf den lateralen Temporallappen als Anfallsursprungszone hin. Liegt eine Mutation im *LGII*-Gen vor, ist dies ursächlich für eine ADEAF. Die Penetranz liegt Studien zufolge zwischen 55-78 % (Ottman 2007). Allerdings lassen sich nur bei ca. einem Drittel der betroffenen Familien Mutationen im Gen *LGII* nachweisen (Ottman 2007; Fanciulli et al. 2014). De novo Mutationen werden nur sehr selten beobachtet. *LGII*-Mutationen sind ebenfalls assoziiert mit Gliazelltumoren und Autoimmunkrankheiten wie beispielsweise limbischer Enzephalitis (Ottman 2007).

Um dieses Syndrom einer Familie zuordnen zu können, müssen mindestens zwei Familienmitglieder von auditorischen Auren oder aphasischen Anfällen betroffen sein (Ottman 2007).

Der genaue Pathomechanismus von einer Mutation in diesem Gen ist noch nicht bekannt. Es codiert für das Protein LGI1 oder Epitempin, jedoch ist dessen Funktion derzeit unklar (ILAE 2014). Vermutet wird eine Veränderung von Kalium-Kanal-Komplexen (Schulte et al. 2006).

Bei der ADEAF wurden bei *LGII*-negativen Patienten in einer Studie (Fanciulli et al. 2014) verschiedene CNVs (copy number variants) untersucht und verschiedene Mikrodeletionen (z.B. bei 15q11.2, 15q13.3 oder 16p13.11) und auch Mikroduplikationen (z.B. bei 1q21.1) gefunden, die auch unterschiedliche Gene beeinflussen können. Möglicherweise spielen auch kleinere CNVs eine Rolle, die näher an bzw. in Genen lokalisiert sind. Mit den aktuellen Technologien sind solche aber nur sehr schlecht zu identifizieren (Fanciulli et al. 2014).

1.4.2.2 Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Foci

Familiäre fokale Epilepsien mit variablen Foci (familial focal epilepsy with variable foci, FFEVF) liegen sehr wahrscheinlich vor, wenn klinisch mehrere Familienmitglieder unter einer fokalen Epilepsie leiden, diese aber an unterschiedlichen Stellen im Kortex lokalisiert ist und dementsprechend eine unterschiedliche klinische Anfallssemiologie vorliegt. Dabei ist auch das Alter des Auftretens der Epilepsie variabel (Dibbens et al. 2013). Kommt es zu Mutationen im *DEPDC5*-Gen (DEP (encoding Dishevelled, Egl-10 and Pleckstrin) Domain containing 5), welches auf dem Chromosom 22 liegt, sind diese ursächlich für diese Form der Epilepsie (Dibbens et al. 2013; Thomas und Berkovic 2014; Baulac 2014). Wenn in Familien mit wenigen Mitgliedern nur einzelne Individuen betroffen sind und diese zufällig Symptome aufweisen, die auf die gleiche betroffene Hirnregion hinweisen, gestaltet es sich oft schwierig, dieses Epilepsiesyndrom mit den diagnostischen Kriterien der unterschiedlichen Foci zu identifizieren. Neben 87,5 % der Familien mit FFEVF wiesen auch 12 % von den Familien mit fokaler Epilepsie Mutationen im Gen *DEPDC5* auf, ohne klar erkennbare Variabilität des Fokus (Dibbens et al. 2013). Auch wurden *DEPDC5*-Mutationen in Familien gefunden, die klinisch als autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsien oder familiäre Temporallappenepilepsien eingeordnet worden waren (v. Kranenburg et al. 2014). In diesen Familien konnte somit auf molekulargenetischem Weg die Diagnose einer FFEVF gestellt werden. Weiterhin wird eine unvollständige Penetranz des Gens bei verschiedenen Studien beschrieben (v. Kranenburg et al. 2014).

Das von *DEPDC5* codierte Protein ist involviert bei der Hemmung durch den GATOR-Komplex des mTOR (mechanistic target of rapamycin)-Weges, genau genommen der Hemmung des TORC1 (target of rapamycin complex 1). So fällt bei einer Mutation in diesem Gen diese Hemmung weg und es kommt über mehrere Zwischenschritte zum Auftreten einer Störung der Kontrolle des Zellwachstums und damit zu Dysplasien, die dann zu einer erhöhten Anfallsneigung führen (Bar-Peled et al. 2013).

Die Hemmung des TORC1-Komplexes zum Beispiel durch Rapamycin-Analoga könnte eine wirksame Therapie dieser Epilepsieform darstellen (Scheffer 2014; Thomas und Berkovic 2014). Bei tuberöser Sklerose findet man ebenfalls Mutationen in Genen (*TSC1*, *TSC2*), die den mTOR-Pathway beeinflussen (v. Kranenburg et

al. 2014). Hier zeigt eine Behandlung mit Everolimus (mTOR-Inhibitor) eine deutliche Anfallsreduktion (teilweise um mehr als 50 %) und ist somit eine mögliche Therapieoption für die FFEVF (Krueger et al. 2013; French et al. 2016).

1.4.2.3 Familiäre neonatale bis kindliche Epilepsie

Die familiäre neonatale bis kindliche Epilepsie (self-limited familial neonatal-infantile epilepsy) sowie die Epilepsie der Kindheit mit wandernden Anfällen (epilepsy of infancy with migrating focal seizures) sind Epilepsiesyndrome, die typischerweise (sehr) früh im Leben des Kindes beginnen und unterschiedliche klinische Erscheinungen haben. Das Gen *SCN2A* ist wie *SCN1A* auf Chromosom 2q24.3 lokalisiert und codiert für eine Untereinheit des spannungsabhängigem Natrium-Kanals. Bei Mutationen in diesem Gen treten die oben genannten Syndrome auf. Ebenfalls wurde eine Mutation auch beim Ohtahara-Syndrom (Frühinfantile epileptische Enzephalopathie mit suppression-burst) gefunden. (ILAE 2014)

1.4.2.4 Autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie

Die autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE) kann durch Mutationen in den Genen *CHRNA4*, *CHRN2* und *CHRNA2* sowie im *KCNT1*-Gen verursacht werden. Klinisch kommt es hier zu seriellen kurzen hypermotorischen bis hin zu tonischen oder tonisch-klonischen Anfällen aus dem Schlaf, die normalerweise in der Kindheit beginnen (Steinlein et al. 1995; Heron et al. 2012). *KCNT1* codiert für den Calcium-aktivierten Kalium-Kanal, der vor allem im frontalen Cortex exprimiert wird. Mutationen in *KCNT1* können darüber hinaus auch zu Epilepsien der Kindheit mit wandernden fokalen Anfällen führen. (ILAE 2014; Thomas und Berkovic 2014; Scheffer et al. 1995; Heron et al. 2012)

Die Studie von Milligan 2014 hat gezeigt, dass bei diesem Defekt eine Therapie mit Quinidin die Symptomatik mildern kann (Milligan et al. 2014).

Eine Mutation in dem *CHRNA4*-Gen auf Chromosom 20q ist ebenfalls ursächlich für die Entstehung einer autosomal dominanten nächtlichen Frontallappen Epilepsie. Durch diese Mutation ist eine Untereinheit des neuronalen Acetylcholin-Rezeptors verändert, sodass vor allem die cholinergen Neurone des frontalen Cortex, die einen modulatorischen Effekt auf Schlaf und Erregung haben, betroffen sind (Steinlein et

al. 1995). Bei der Vererbung ist eine inkomplette Penetranz zu beobachten (Steinlein et al. 1995).

1.4.2.5 Gutartige familiäre neonatale Epilepsie

Eine gutartige familiäre neonatale Epilepsie (benign familial neonatal convolutions, BFNC) äußert sich klinisch durch afebrile Anfälle, die meist sekundär generalisiert sind und in den ersten Lebensstagen auftreten. Im späteren Lebensalter sistiert sie meist spontan und es kommt meist zu einer unauffälligen psychomotorischen Entwicklung (Singh et al. 1998). Liegen Mutationen in den Genen *KCNQ2/KCNQ3* vor, führen diese zu Veränderungen des spannungsabhängigen Kalium-Kanals und sind so ursächlich für die oben genannten Epilepsiesyndrome. *KCNQ2* wurde zusätzlich bei früh einsetzenden Enzephalopathien und dem Ohtahara-Syndrom entdeckt (ILAE 2014; Thomas und Berkovic 2014). Die schwersten Beeinträchtigungen verursacht eine Mutation in *KCNQ2*, wenn diese de novo auftritt (Thomas und Berkovic 2014).

Bei *KCNQ3*-Mutationen können sowohl physische als auch intellektuelle Beeinträchtigungen von unterschiedlicher Schwere eintreten (Miceli et al. 2014).

1.4.2.6 Epilepsie-Aphasie-Spektrum

Auf der einen Seite dieses Spektrums finden sich die gutartigen Epilepsien mit centrotemporalen Spikes und auf der anderen Seite Formen wie das Landau-Kleffner-Syndrom oder die Epilepsie mit CSWS (Continuous spikes and slow-waves during slow sleep), bei denen die epileptische Aktivität zu einer Entwicklungsverzögerung führt (Lemke et al. 2013; Lesca et al. 2013). Kommt es zu *GRIN2A*-Mutationen wirkt sich dies auf die $\epsilon 1$ Untereinheit des NMDA (N-Methyl-D-aspartate)-Rezeptors aus (Thomas und Berkovic 2014). Dies kann zu verschiedenen Formen aus dem Epilepsie-Aphasie-Spektrum führen. *GRIN2A*-Mutationen finden sich insbesondere bei den schwereren Formen (Thomas und Berkovic 2014; ILAE 2014).

1.5 EEG

Das Elektroenzephalogramm (EEG) spielt in der Diagnostik einer Epilepsie eine wichtige Rolle. Dabei wird die spontane Hirnaktivität über Elektroden mit einer Amplitude von 10-100 μ V abgeleitet. Die Elektroden befinden sich an definierten Stellen auf der Kopfhaut und können verschiedene Frequenzbänder mit Frequenzen

ableiten. Bei gesunden wachen Patienten liegt vor allem eine rhythmische Alpha-Aktivität von 8-13/sec vor. Mit einem EEG können beispielsweise allgemeine cerebrale Funktionsstörungen wie eine Verlangsamung des Grundrhythmus oder auch fokale Veränderungen gefunden werden. Epilepsietypische Potenziale heben sich in Frequenz und Amplitude vom Grundrhythmus ab. Dabei sind „Spikes“ und „Sharp-Waves“ typische Befunde, die lokalisiert oder generalisiert, je nach Epilepsieform, auftreten können.

1.6 Video-EEG-Monitoring (VEM)

Das Video-EEG-Monitoring (VEM) ist eine stationäre Untersuchung, bei der eine dauerhafte EEG-Ableitung und eine Video-Überwachung gleichzeitig durchgeführt werden. Ziel dabei ist es, dass Anfälle aufgezeichnet werden, die somit im EEG sichtbar und phänotypisch auf Video aufgezeichnet sind. Beim VEM unterscheidet man in ein diagnostisches VEM und in ein prächirurgisches VEM. Beim diagnostischen VEM wird versucht, epileptische von nicht epileptischen Anfällen zu unterscheiden und so eine mögliche Epilepsie sicher zu diagnostizieren. Beim prächirurgischen VEM ist die Diagnose bereits sicher. Hier ist das Ziel den genauen Anfallsursprung zu diagnostizieren. Die genaueste Feststellung der epileptogenen Zone erfolgt mittels intrakranieller Elektrodenanlage, bei zuvor festgestellter Region der Zone. Für ein solches „invasives Monitoring“ ist bereits ein epilepsiechirurgischer Eingriff nötig. Damit soll geklärt werden, ob ein epilepsiechirurgischer Eingriff mit Resektion der Anfallsursprungszone erfolgsversprechend wäre und welche Konsequenzen dieser hätte. Dies geschieht in Zusammenarbeit mit einer neurochirurgischen Abteilung. Zur Ausstattung einer VEM-Einheit gehört auch eine Bildgebung u.a. mit 1,5 T-MRT und fMRT. Im Rahmen des VEM wird oft eine Bildgebung, wie unter 1.7 beschrieben, durchgeführt. (Rosenow et al. 2014a; Wellmer et al. 2013)

1.7 Bildgebung

Im Rahmen der Epilepsiediagnostik spielt die Bildgebung, insbesondere die Magnetresonanztomographie, eine wichtige Rolle insbesondere zur Detektion von Läsionen wie Tumoren oder Dysplasien.

Bei den Patienten im Video-EEG-Monitoring der Uniklinik Marburg wird standardmäßig eine cMRT mit speziellen Sequenzen durchgeführt, um eine strukturelle Epilepsie auszuschließen. Zu diesen Sequenzen gehören: 3-plane Localizer, T2 sagittal,

T2 axial, T1 axial nativ, T2 coronar, Flair coronar, T1 axial mit KM und FSE-IR INVERT axial (Wellmer et al. 2013). Bei manchen Patienten wird das Epilepsieprogramm im Rahmen einer hochauflösenden 3 Tesla-MRT durchgeführt. Dieses bietet eine bessere Darstellung von epileptogenen Läsionen durch eine bessere Auflösung und moderne Nachberechnungsmethoden. Hierbei werden computergestützt Veränderungen sichtbar gemacht, die mit dem menschlichen Auge nicht zu erkennen sind. Außerdem ist es möglich, die Volumen verschiedener Hirnregionen zu berechnen, um dadurch Hinweise auf möglicherweise veränderte Hirnregionen zu erhalten. (Wellmer et al. 2013)

1.8 Medikamentenrefraktäre Patienten

Circa 20-40 % der Epilepsiepatienten gelten als medikamentenrefraktär (Kwan und Brodie 2000). In der Fachliteratur fand sich lange keine einheitliche Definition zu „medikamentenrefraktär“ (Briggs und French 2003), aber 2009 wurde von einer Kommission der ILEA eine Definition vorgeschlagen (Kwan et al. 2010). Im Rahmen der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie wurden in Anlehnung an die oben genannte Studie Patienten als medikamentenrefraktär eingestuft, wenn sie zum Zeitpunkt des VEM trotz zwei ausreichend dosierter Antiepileptika weiterhin unter Anfällen litten.

1.9 Studienziele

1.9.1 Erhebung der Familienanamnese des Patientenkollektivs

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Häufigkeit einer positiven FA für Epilepsien aber auch für Fieberkrämpfe und einmalige Anfälle bei Patienten mit meist medikamentenrefraktärer Epilepsie zu ermitteln, bei denen ein prächirurgisches oder diagnostisches Video-EEG-Monitoring im Epilepsiezentrum Hessen durchgeführt wurde.

1.9.2 Ermittlung des Nutzens einer Angehörigenbefragung

Ein weiteres Ziel der Studie war es, festzustellen, inwieweit die Befragung eines Angehörigen (meist der Mutter) zusätzliche Informationen zur Familienanamnese, im Vergleich zu der beim stationären Aufenthalt oder der telefonisch beim Patienten erhobenen FA, liefert.

1.9.2.1 Ermittlung des Einflusses des Alters der Patienten auf den Zusatznutzen einer Angehörigenbefragung

In der VEM-Einheit werden Patienten aller Altersklassen aufgenommen. Daher stellt sich die Frage, ob der Zusatznutzen einer Angehörigenbefragung in manchen Altersklassen stärker ist, als in anderen. So war es ein weiteres Ziel dieser Studie, zu ermitteln, in welchem Alter eine Angehörigenbefragung den größten Nutzen hat und ob je nach Alter unterschiedliche Empfehlungen für die Angehörigenbefragung im klinischen Alltag auszusprechen sind.

1.9.2.2 Ermittlung des Einflusses der Anwesenheit der Eltern während der ärztlichen Anamnese auf den Zusatznutzen einer Angehörigenbefragung

Weiterhin wurde die Fragestellung untersucht, ob die Anwesenheit eines Elternteils oder der Eltern im ärztlichen Anamnesegespräch beim VEM ein detailliertes Angehörigengespräch überflüssig macht, da bereits alle wichtigen Informationen (betroffene Familienmitglieder) bezüglich der FA im ärztlichen Anamnesegespräch gegeben wurden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Für die vorliegende retrospektive Studie wurde auf das Patientenkollektiv zurückgegriffen, welches von Januar 2014 bis Dezember 2015 an einem diagnostischen oder prächirurgischen VEM des Epilepsiezentrums Hessen-Marburg an der Klinik für Neurologie in Marburg teilgenommen hatte.

2.1.1 Aufnahme in die Studie

2.1.1.1 Einschlusskriterien

- Teilnahme an einem prächirurgischen oder diagnostischen VEM zwischen Januar 2014 und Dezember 2015
- Einverständniserklärung und DNA-Probe für die „Biobank für paroxysmale neurologische Störungen“ lagen vor
- kein Widerspruch gegen erneute Kontaktaufnahme in der Einverständniserklärung für die „Biobank für paroxysmale neurologische Störungen“
- gesicherter oder hochgradiger Verdacht (Bewertungsgrundlage ärztlicher Bericht des VEM) auf einen der folgenden Epilepsie-Typen:
 - generalisierte Epilepsie unklarer Ätiologie
 - genetisch generalisierte Epilepsie
 - fokale Epilepsie bei läsionsnegativer Ätiologie (Ätiologie genetisch oder unbekannt)
 - Temporallappenepilepsie bei Hippocampussklerose
 - generalisierte oder fokale Epilepsie bei kortikaler Dysplasie

2.1.1.2 Ausschlusskriterien

- fehlende Einverständniserklärung oder Widerspruch zur erneuten Kontaktierung
- Epilepsie anderer Ätiologie als die unter 2.1.1.1 genannten, wie beispielsweise strukturelle/symptomatische Epilepsie

- sehr geringe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Epilepsie, bzw. vermutete Verdachtsdiagnose einer anderen Erkrankung, beispielsweise dissoziativer Anfälle (Bewertungsgrundlage ärztlicher Bericht; Angabe zu vermuteter Diagnose)

2.1.2 Aufklärung und Einverständniserklärung

Die Patienten wurden während ihres Aufenthalts im Video-EEG-Monitoring von den zuständigen Ärzten über die „Biobank für paroxysmale neurologische Störungen“ aufgeklärt. Anschließend wurden ihnen, bei Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, während des stationären Aufenthaltes Blutproben entnommen.

Für die telefonische Befragung der Patienten (siehe 2.1.1.1) war keine weitere Aufklärung notwendig. Trotz Vorliegen der Einverständniserklärung und keinem benannten Widerspruch zu einer erneuten Kontaktaufnahme lehnten zwei Patienten die Teilnahme an der Befragung ab.

Im Anschluss an die Befragung der Patienten, wurden diese gebeten, ältere möglichst weibliche Familienmitglieder zu fragen, ob diese ebenfalls bereit wären an einer solchen Befragung teilzunehmen. Ob ein weiteres Familienmitglied mit einer Kontaktaufnahme einverstanden war, wurde erneut telefonisch bei den Patienten erfragt. Bei Kontaktierung weiterer Familienmitglieder, die nicht in der „Biobank“ registriert waren, wurden diese bei Einwilligung telefonisch über die Studie aufgeklärt. Anschließend wurden ihnen eine Probandeninformation und eine Einverständniserklärung per Post zugeschickt. Bei erwünschter Teilnahme sandten sie diese in einem beiliegenden Rücksendeumschlag zurück. Schließlich erfolgte eine halbstrukturierte Befragung am Telefon. Bei minderjährigen Patienten oder gesetzlich betreuten Patienten wurden die Eltern oder die gesetzlichen Betreuer kontaktiert, sofern diese in der vorliegenden Einverständniserklärung eingetragen waren und unterschrieben hatten.

Bei Einwilligung in die Abgabe einer Blutprobe bei von Epilepsie oder epileptischen Anfällen betroffenen Familienmitgliedern wurde diesen ein Blutabnahme-Kit zur Blutabnahme bei ihrem Hausarzt zugesandt, welches die Patienten daraufhin zurückschickten.

2.2 Methoden

2.2.1 Dieser Studie zugrundeliegende Definitionen

Unter diesem Unterpunkt finden sich Definitionen, die für das Verständnis der vorliegenden Studie wichtig sind.

2.2.1.1 Definition: Medikamentenrefraktär

Wie oben bereits beschrieben, wurden Patienten als medikamentenrefraktär eingestuft, wenn sie zum Zeitpunkt des VEM trotz zwei ausreichend dosierter Antiepileptika weiterhin unter Anfällen litten (Kwan et al. 2010). Bei manchen Patienten war keine Aussage darüber möglich, wenn beispielsweise noch keine antiepileptische Therapie bis zum VEM erfolgt war, die Medikamente noch nicht ausdosiert waren oder nur ein Antiepileptikum zu diesem Zeitpunkt gegeben wurde. Teilweise fand sich den vorliegenden Unterlagen keine genaue Angabe der Dosierungen der Antikonvulsiva, sodass keine sichere Aussage zum Ansprechen auf Medikamente möglich war. Die Informationen wurden den Arztbriefen/Monitoringberichten des VEM und der zeitlich davorliegenden Dokumentation entnommen.

2.2.1.2 Definition: Positive Familienanamnese

Unter einer positiven FA wird in dieser Studie das Vorliegen einer Epilepsie, das Auftreten von Fieberkrämpfen oder das einmalige Auftreten von Anfällen bei weiteren Familienmitgliedern verstanden. Bei Vorliegen einer Epilepsie wurde unterschieden zwischen sicheren und unsicheren Epilepsien, wobei dabei die Aussagen der Patienten und Angehörigen in den Telefongesprächen betrachtet wurden. Wenn die Personen glaubhaft angaben, dass eine Epilepsie vorlag, wurde dies als „sichere Epilepsie“ gewertet. In manchen Gesprächen wurde von mehreren wahrscheinlichen Anfällen bei Familienmitgliedern berichtet. In diesem Fall erfolgte die Einordnung als „unsichere Epilepsien“. Die dafür in den Stammbäumen verwendeten Symbole sind im Anhang in der Legende (11.1) erklärt. Für den Vergleich mit der Literatur wurden die Zahlen für „sichere“ Epilepsien herangezogen.

2.2.1.3 Definition: Zusatzinformation

Unter Zusatzinformationen wurden in dieser Studie Informationen aus dem Angehörigengespräch zusammengefasst, die vom Arztbrief und/oder Patientengespräch abweichend waren. Dabei ist davon auszugehen, dass die Angehörigen die jeweiligen

Personen in der Regel besser kannten als der Patient. So wurde beispielsweise ein durch den Angehörigen benannter betroffener Angehöriger im Sinne einer positiven Familienanamnese gewertet, auch wenn er zuvor im ärztlichen Bericht oder Patientengespräch nicht erwähnt wurde. Aber auch ein Angehöriger, der im Gegensatz zu VEM-Bericht/Arztbrief und Patientengespräch im Angehörigengespräch überzeugend und sicher als nicht betroffen bezeichnet wurde, galt als Zusatzinformation.

2.2.2 Datengewinnung

Die Gewinnung der Daten erfolgte für diese Fragestellung zum einen aus den Arztbriefen bzw. Monitoringberichten der Aufenthalte der Patienten im VEM und zum anderen aus den Gesprächen mit Patienten und bei Einwilligung mit deren Angehörigen.

2.2.2.1 Informationsgewinnung aus den Monitoringberichten/Arztbriefen

Die im Rahmen des VEM entstandenen Monitoringberichte/Arztbriefe waren (Vergleichs-) Grundlage für die Auswertung der Daten. Diese konnten über die entsprechenden klinikinternen Computerprogramme eingesehen werden.

2.2.2.1.1 Ermittlung der Diagnose und Ätiologie der Patienten

Die Monitoringberichte oder Arztbriefe der einzelnen Patienten wurden als Grundlage für die Epilepsieart bzw. die wahrscheinlichste Diagnose genutzt. Dazu wurde eine Übersichtstabelle mit den patientenspezifischen Informationen erstellt. Erfüllten die Patienten die oben genannten Einschlusskriterien und hatten als Teilnehmer der „Biobank für paroxysmale neurologische Störungen“ einer erneuten Kontaktaufnahme zugestimmt, wurde versucht, die Patienten telefonisch zu erreichen (siehe Kapitel 2.2.2.2.1).

Zum Zeitpunkt der Auswertung der Daten aus den Telefongesprächen wurden die aus den Monitoringberichten oder Arztbriefen gewonnenen Angaben zu Diagnosen und Ätiologie mit den aktuellsten Arztbriefen abgeglichen und die aktuellsten Angaben in die Studie aufgenommen.

2.2.2.1.2 Ermittlung der Familienanamnese aus der ärztlichen Anamnese beim VEM

Des Weiteren wurde aus den Arztbriefen oder Monitoringberichten vom VEM die Information entnommen, ob bei der ärztlichen Anamnese während des Aufenthaltes im VEM eine positive FA erfragt werden konnte und ob betroffene Familienmitglieder mit Verwandtschaftsgrad benannt werden konnten. Sowohl in den Monitoringberichten als auch in den Arztbriefen ist hierzu jeweils ein Unterpunkt aufgeführt.

Es erfolgte die Zusammenschau der Informationen in einer Übersichtstabelle, sortiert nach Familiennummern. Diese Informationen wurden mit den Informationen aus den Patientengesprächen und, falls durchgeführt, aus den Gesprächen mit den Angehörigen verglichen. Diesem Vergleich lag die Fragestellung zugrunde, ob ein zweites Gespräch mit den Patienten oder mit einem weiteren Familienmitglied zur detaillierten Erhebung der FA Zusatzinformationen in Bezug auf eine positive FA bringen könnte.

2.2.2.1.3 Ermittlung des Phänotyps der Patienten

Aus den ärztlichen Dokumenten des Aufenthalts der Patienten im VEM wurden außerdem Informationen zu den Phänotypen, zum Beginn der Epilepsie und zur Semio-logie und Häufigkeit der Anfälle der Patienten entnommen. Diese Informationen sowie weitere zu Risikofaktoren, Bildgebung, eventuellen epilepsiechirurgischen Eingriffen und ob die Patienten medikamentenrefraktär waren, wurden in die Beschreibung der Patienten bei positiver Familienanamnese unter Kapitel 3.2 eingearbeitet.

2.2.2.1.4 Ermittlung Anwesenheit Angehöriger bei ärztlicher Anamnese

In manchen Monitoringberichten/Arztbriefen fand sich eine Information, ob das ärztliche Anamnesegespräch mit einer weiteren Person neben den Patienten geführt wurde. Fand sich im ärztlichen Bericht eine solche Angabe zu einer weiteren Person, wurde dies in einer Tabelle (als „1“) gekennzeichnet mit Angabe der Beziehung zwischen den Patienten und der Person oder den Personen. Fand sich kein Hinweis oder keine Angabe zu einer weiteren Person, wurde dies ebenfalls (als „ohne Angabe“ mit „-“) vermerkt. Für die späteren Auswertungen wurden zwei Gruppen erstellt: Bei der einen war ein Elternteil mit anwesend und bei der anderen Gruppe war die Anwesen-

heit anderer Personen außer den Eltern (zum Beispiel der (Ehe-)Partner) des Patienten erwähnt oder es fand sich keine Angabe.

2.2.2.2 Telefongespräche

2.2.2.2.1 Befragung der Patienten

Bei den Patienten, die bei Durchsicht des Patientenkollektives von Januar 2014 bis Dezember 2015 die Einschlusskriterien (siehe Kapitel 2.1.1.1) erfüllten, erfolgte der Versuch der telefonischen Kontaktaufnahme. Teilweise war dies aufgrund von veränderten Telefonnummern nicht mehr möglich. Bei Erreichen der Patienten wurde ihnen telefonisch der Grund des Anrufes erklärt. Die Patienten konnten im Anschluss der Befragung zustimmen oder diese ablehnen. Bei der ca. 15-20 minütigen halbstrukturierten Befragung wurde gemeinsam mit den Patienten deren Familienstammbaum erstellt. Außerdem wurden weitere Krankheiten, vor allem solche mit neurologischer Ursache, und Merkmale der Familie erfragt. Die Vorlage für die Gespräche sowie die einzelnen abgefragten Punkte finden sich im Anhang (siehe Anhang 11.2). Die genannte Vorlage wurde auf der Grundlage eines im englischen Sprachraum benutzten typischen „Pedigree Questionnaire“ entworfen.

Aufgrund von Minderjährigkeit und/oder einer geistigen Einschränkung war eine direkte Patientenbefragung nicht immer möglich. Im ersten Fall wurden die Eltern der Patienten kontaktiert und im zweiten Fall die eingetragenen gesetzlichen Betreuer.

2.2.2.2.2 Gespräch mit einem weiteren Familienmitglied

Im Anschluss an die Patientenbefragung wurden diese gebeten, falls möglich, ältere, möglichst weibliche Familienmitglieder zu fragen, ob sie ebenfalls bereit seien, ein Gespräch über ihre Familie und das dortige mögliche Vorkommen von Epilepsie zu führen. Die Abfrage, ob ein Angehöriger hierzu bereit war, erfolgte durch erneuten telefonischen Kontakt mit den Patienten. Bei Bereitschaft wurde im Gespräch mit dem Angehörigen, wie auch im Gespräch mit den Patienten, jeweils ein Familienstammbaum erstellt. Ebenfalls erfolgte in diesem halbstrukturierten Gespräch die Nachfrage nach verschiedenen Merkmalen und Krankheiten in der Familie (siehe Anhang 11.2).

Sowohl die Patienten- als auch die Angehörigengespräche wurden unter Zusicherung der Verschwiegenheit gegenüber anderen Familienmitgliedern geführt.

2.2.2.2.3 Gespräch mit betroffenem Familienmitglied

Falls weitere Familienmitglieder, die unter Epilepsie oder einmaligen epileptischen Anfällen litten, in einem der Gespräche erwähnt wurden, wurde der Versuch unternommen, auch diese – ihr Einverständnis vorausgesetzt – zu kontaktieren. In diesem Gespräch wurden anhand eines standardisierten Fragebogens aus dem englischen Sprachraum die Epilepsie oder epileptische Anfälle genauer klassifiziert (Reutens et al. 1992). Die daraus gewonnenen Informationen waren in vielen Fällen nicht eindeutig einem Epilepsie-Typ zuzuordnen. In einem solchen Fall wurden sie als „unklassifiziert“ eingeordnet.

Auch dieses Gespräch erfolgte unter Zusicherung der Verschwiegenheit.

Weiterhin wurde dem betroffenen Familienmitglied die freiwillige Abgabe einer Blutprobe vorgeschlagen. Bei Zustimmung erhielten diese Familienmitglieder auf postalischen Weg ein Kit mit Röhrchen zur Blutabnahme beim Hausarzt und Verpackungsmaterial für die Rücksendung.

2.2.2.3 Pseudonymisierung

Um den Datenschutz bei Auswertung und Veröffentlichung der Studiendaten zu gewährleisten, erfolgte eine Pseudonymisierung im Rahmen der Biomaterialbank. Die Patientennamen wurden durch eine Zahl und die Geburtsdaten durch die Angabe des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Gespräche ersetzt. Die dazu gehörende Schlüsselliste ist im Uniklinikum Marburg hinterlegt.

2.2.3 Auswertung der Daten

2.2.3.1 Einteilung der Patienten in Auswertungsgruppen

Die Patientenkohorte wurde zur besseren Übersichtlichkeit und Auswertbarkeit in Untergruppen eingeteilt. Unter Berücksichtigung der Diagnose und der Ätiologie entstanden fünf Untergruppen, wobei die ersten vier klar definiert waren und die nicht zuordenbaren Fälle in der fünften Gruppe unter „andere (unklassifiziert oder duale Pathologie)“ zusammengefasst wurden. Zu dieser letzten Gruppe gehören unklassifizierte und multifokale Epilepsien, generalisierte nicht-genetische Epilepsien

und Temporallappenepilepsien mit fehlender oder nicht seitenentsprechender Hippocampussklerose.

1	fokale/generalisierte Epilepsie bei kortikaler Dysplasie
2	Temporallappenepilepsie bei Hippocampussklerose
3	fokale Epilepsie läsions-negativ (Ätiologie genetisch oder unbekannt)
4	genetisch (früher idiopathisch) generalisierte Epilepsie
5	andere (unklassifiziert oder duale Pathologie)

Tab. 1: Auswertungsgruppen

2.2.3.2 Auswertung der Gespräche

2.2.3.2.1 Erstellung der Stammbäume

Im Anschluss an die Gespräche wurden die Stammbäume der einzelnen Familien am Computer mit Hilfe des Programms „Power Point 2010“ von „Microsoft Office 2010“ erstellt. Die Legende der verwendeten Symbole befindet sich im Anhang (siehe Anhang 11.1). Zusatzinformationen durch ein Gespräch mit einem weiteren Familienmitglied wurden in den Stammbäumen in blauer Farbe gekennzeichnet. Teilweise zeigte sich die Schwierigkeit, dass die Aussagen von Patient und dem weiteren Familienmitglied voneinander abwichen. In diesen Fällen wurde versucht, die plausibler erscheinende Information zu ermitteln, da aufgrund der Verschwiegenheit auftretende Unstimmigkeiten nicht angesprochen werden durften. Aufgrund des höheren Alters und der meist besseren Kenntnisse der Familien, wurde davon ausgegangen, dass der ältere oder näher verwandte Angehörige die richtigen Informationen angab.

2.2.3.2.2 Zusammenfassung der Patientendaten in Übersichtstabellen

Unter dem jeweiligen Pseudonym der Patienten wurden alle aus den Monitoringberichten/Arztbriefen ermittelten und aus den Telefongesprächen erhobenen Patienten- und Familiendaten in Übersichtstabellen zusammengefasst. Diese dienten als Grundlage für die Datenanalyse. Es erfolgte die Aufführung der Familienanamnese bezogen auf alle von Patient oder Angehörigen genannten Familienmitglieder. Das Vorkommen von betroffenen erstgradigen Angehörigen wurde zusätzlich in separaten Spalten vermerkt. Hier wurde auch die Gesamtzahl der erstgradigen Angehörigen für jede Familie aufgeführt, sodass eine prozentuale Berechnung der betroffenen erstgradigen Angehörigen von allen erstgradigen Angehörigen möglich ist. Dabei wurden die Informationen der Monitoringberichte/Arztbriefe, Patienten- und Angehörigengespräch getrennt aufgeführt.

2.3 Datenanalyse

2.3.1 Deskriptive Datenanalyse

2.3.1.1 Analyse der Stammbäume mit positiver Familienanamnese

Bei den Stammbäumen, in denen sich im Arztbrief oder in einem der Gespräche eine positive FA fand, wurden die Phänotypen der Patienten und die Familienanamnese detailliert beschrieben (siehe Kapitel 3.2).

2.3.1.1.1 Kriterien für Verdacht auf einen autosomal-dominanten Erbgang

Die Familienstammbäume wurden mit Augenmerk auf mögliche autosomal dominante Erbgänge betrachtet.

Für den Verdacht auf einen autosomal-dominanten Erbgang sollten **mindestens zwei weitere von Epilepsie oder Fieberkrampf betroffene Familienmitglieder in den Familien vorhanden sein.**

Je näher diese mit dem Probanden oder einem weiteren betroffenen Familienmitglied verwandt sind, desto wahrscheinlicher ist ein autosomal-dominanter Erbgang. Traf dies auf eine Familie zu, wurde diese Familie einem möglichen Syndrom zugeordnet und detaillierter beschrieben.

2.3.1.1.2 Zuordnungen zu familiären Syndromen

Unter den im Rahmen der Studie erhobenen Stammbäumen, finden sich Familien mit mehreren betroffenen Familienmitgliedern. Diese lassen den Verdacht auf autosomal-dominante Erbgänge zu, unter der Voraussetzung, dass eine unvollständige Penetranz dabei berücksichtigt wird. Ergebnisse von genetischen Analysen lagen zum Zeitpunkt der Arbeit nur in einem Fall vor. Dennoch ist es bei manchen Stammbäumen sinnvoll, einen Verdacht auf einen autosomal-dominanten Erbgang und teilweise auf ein spezifisches Syndrom zu äußern und im Anschluss eine genetische Testung durchzuführen. Die genetische Testung ist aber kein Bestandteil der vorliegenden Arbeit. Dennoch ist es bei manchen Stammbäumen sinnvoll, den Verdacht auf einen bestimmten Erbgang und teilweise auf ein spezifisches Syndrom zu äußern und im Anschluss eine genetische Testung durchzuführen.

2.3.1.2 Informationsgewinn: Angehörigenbefragung

Weitere betroffene Familienmitglieder, die in der ärztlichen Anamnese im Rahmen des VEM nicht genannt wurden, wurden als Zusatzinformationsgewinn in der Angehörigenanamnese gewertet. Die Zusatzinformationen wurden zum einen für alle Angehörigen betrachtet und zum anderen separat nur für die erstgradigen Angehörigen. Die Betrachtung erfolgte als Gesamtkohorte, aber auch einzeln in den oben genannten Auswertungsgruppen (siehe Kapitel 2.2.3.1). Außerdem wurden neben der positiven FA, sichere Epilepsien und Fieberkrämpfe gesondert betrachtet.

2.3.1.3 Informationsgewinn: Positive Familienanamnese

Als Informationsgewinn wird in dieser Studie eine positive FA bezeichnet. Fanden sich im Patienten- oder Angehörigengespräch Fälle von weiteren betroffenen Angehörigen in einer Familie, wurde dies als eine positive FA in der Tabelle zur positiven Familienanamnese (siehe Kapitel 3.3) vermerkt. Dabei erfolgte keine Unterscheidung, wie viele weitere Familienmitglieder betroffen waren. Die Zahl der Familien mit einer positiven FA wurde ins Verhältnis zu der Gesamtzahl der eingeschlossenen Familien gesetzt. Gab es bei den erstgradigen Verwandten eine positive FA, wurde ebenfalls wie oben beschrieben vorgegangen und gegebenenfalls wurde versucht, weitere Angehörige zu kontaktieren. Zusätzlich wurde noch die Anzahl der betroffenen erstgradigen Angehörigen ins Verhältnis mit der Gesamtzahl aller erstgradigen Angehörigen gesetzt.

Diese Ergebnisse wurden für die gesamte Kohorte und jeweils für die einzelnen Auswertungsgruppen ermittelt. Neben der gesamten positiven FA wurden sichere Epilepsien und Fieberkrämpfe auch einzeln aufgeführt.

2.3.1.4 Einfluss des Beiseins der Eltern bei der ärztlichen Anamnese auf die Ergebnisse

Wie unter Kapitel 2.2.2.1.4 beschrieben, wurde ermittelt, ob Eltern bei dem ärztlichen Anamnesegespräch im Rahmen des VEM anwesend waren. Bei den Familien, bei denen eine telefonische Angehörigenanamnese stattgefunden hatte, wurden die Gespräche mit Zusatzinformationen zu weiteren Betroffenen ermittelt, unterschieden nach Fällen mit Anwesenheit der Eltern bzw. eines Elternteils oder bei fehlender Angabe zur Anwesenheit der Eltern im ärztlichen Gespräch.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkohorte

3.1.1 Rekrutierte Patienten

Unter 2.1 wird beschrieben, wie die Patienten für diese Studie rekrutiert wurden. Die Abb. 1 stellt die wichtigsten Schritte mit der genauen Anzahl der Patienten dar.

Die rekrutierte Familie 6 musste nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden, da hier nachträglich eine strukturelle Epilepsie während der weiteren Behandlung im Epilepsiezentrum Marburg festgestellt wurde.

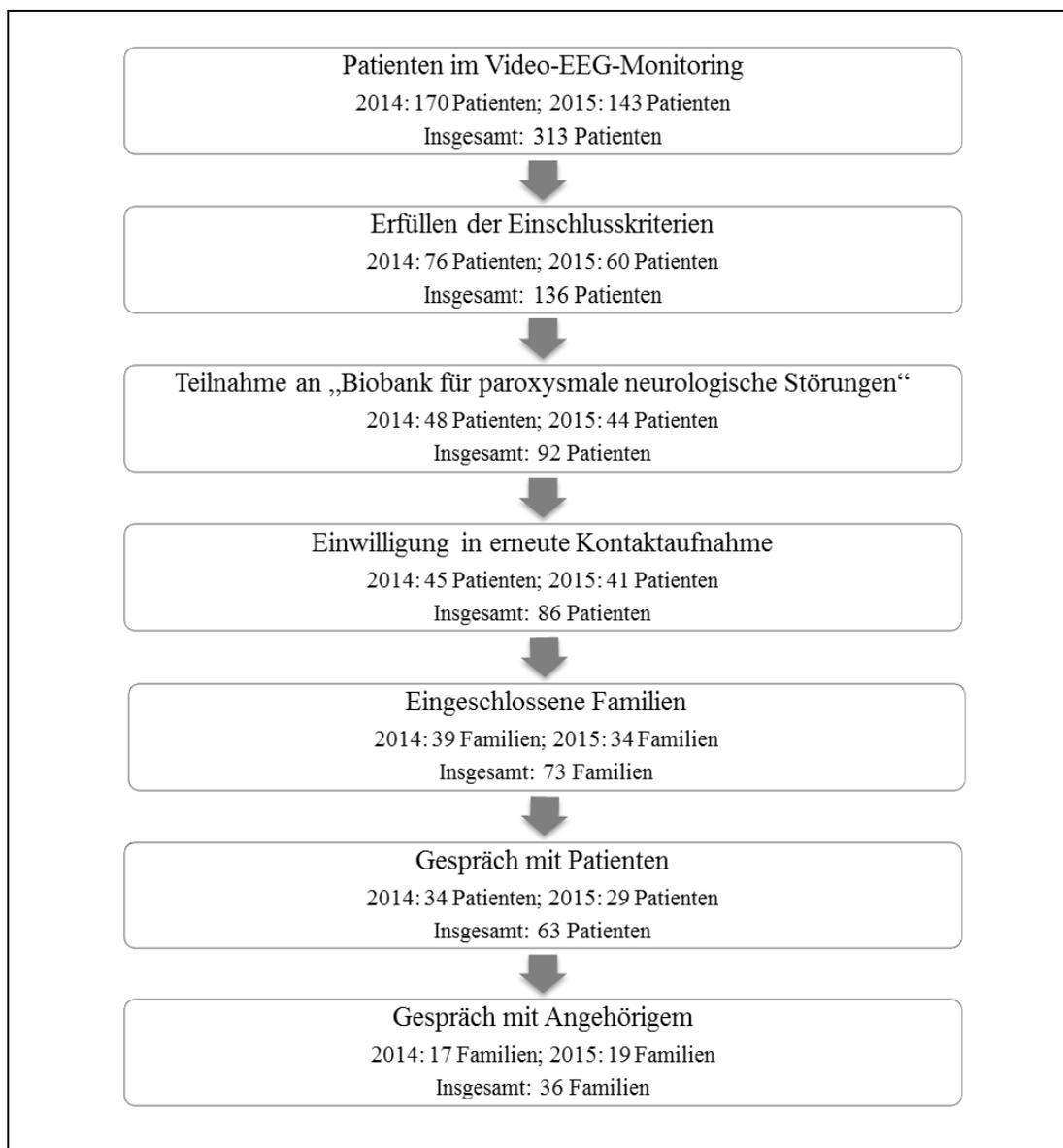


Abb. 1: Darstellung des Ablaufes der Patientenkontaktingerung mit Angabe der jeweiligen Anzahl der Probanden

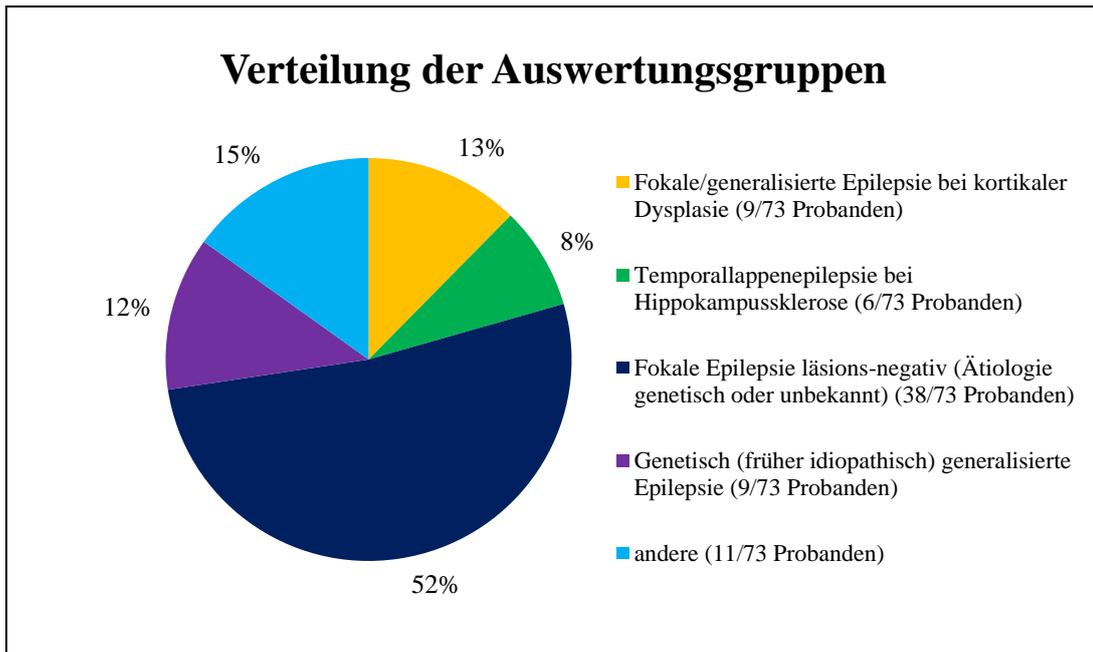


Abb. 2: Darstellung des Ablaufes der Patientenkontaktingerung mit Angabe der jeweiligen Anzahl der Probanden

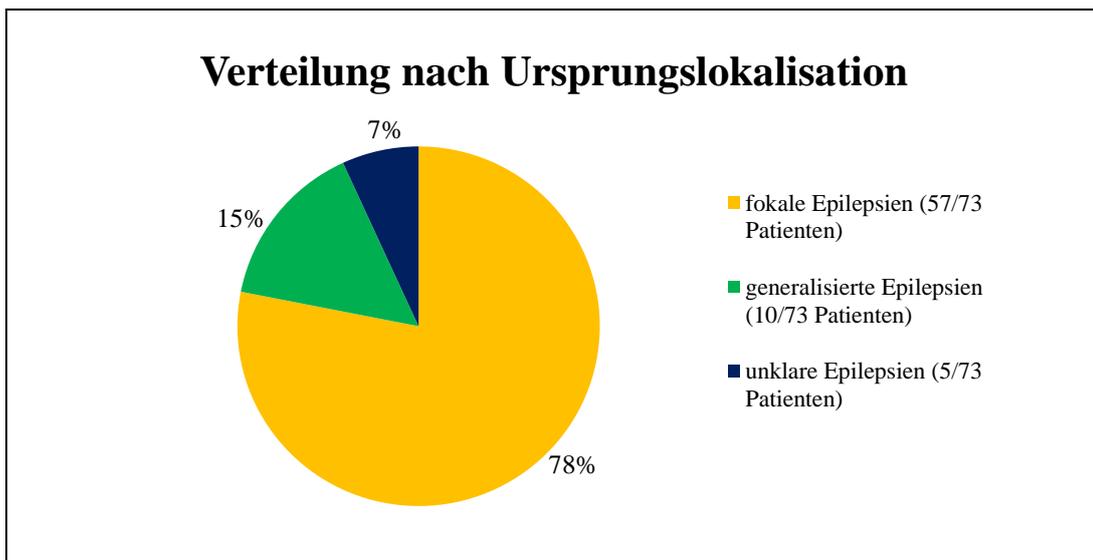


Abb. 3: Darstellung der Verteilung der Kohorte nach Ursprungslokalisierung der Epilepsie der Probanden

3.1.2 Kohortenbeschreibung

Insgesamt konnten 73 Patienten und deren Familien in die Studie eingeschlossen werden (Abb. 1). Davon stellte die Gruppe der läsionsnegativen fokalen Epilepsien mit über 50 % den größten Anteil (Abb. 2). Die anderen Gruppen machen mit annähernd gleichen Anteilen die andere Hälfte aus. 9 der 73 Familien konnten der Gruppe der genetisch generalisierten Epilepsien zugeordnet werden.

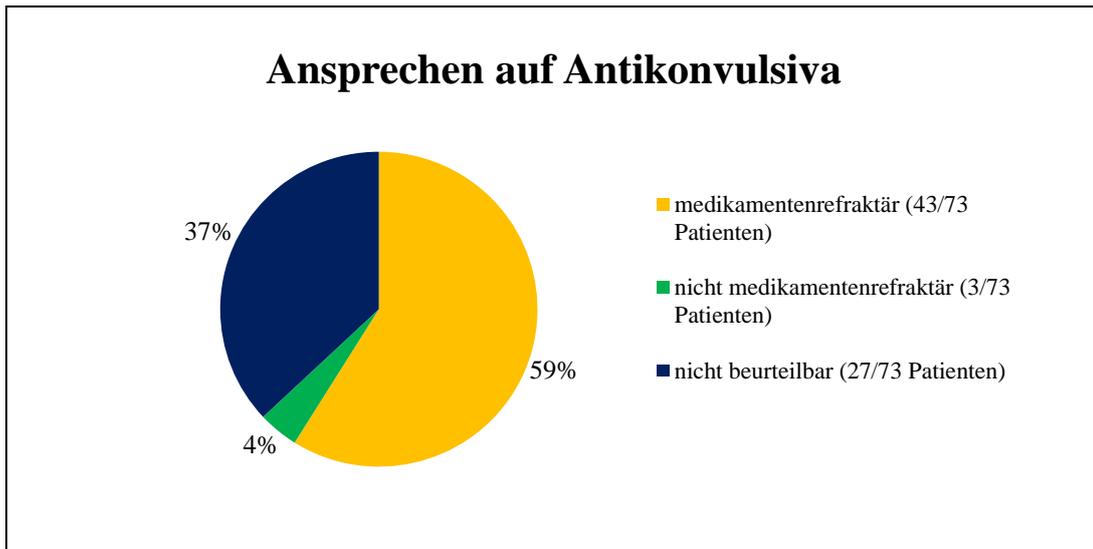


Abb. 4: Darstellung des Ansprechens der Probanden auf Antikonvulsiva

Auch bei der Betrachtung der Kohorten in Bezug auf die Lokalisation der Epilepsie ist die Gruppe der fokalen Epilepsien mit über 75 % die am stärksten vertretene (Abb. 3). Die Gruppe der generalisierten Epilepsien macht mit 15 % (10/73 Familien) einen deutlich geringeren Anteil aus (Abb. 3). Über die Hälfte (59 %) der Patienten war zum Zeitpunkt des VEM medikamentenrefraktär (Abb. 4). Bei über 25 % (27/73 Familien) war eine Zuordnung zu medikamentenrefraktär bzw. nicht medikamentenrefraktär nach der zugrunde liegenden Definition zum oben genannten Zeitpunkt nicht möglich.

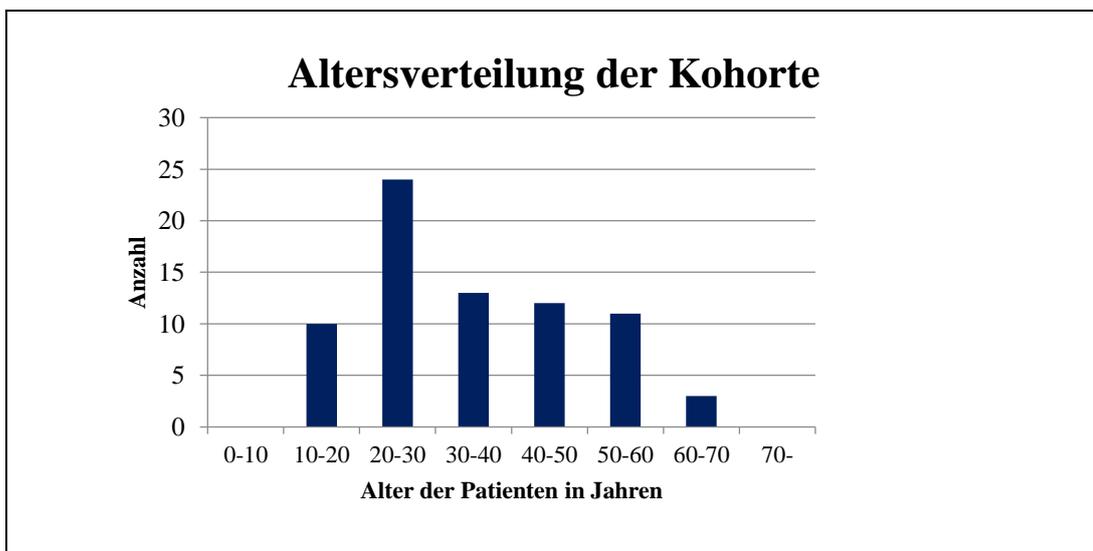


Abb. 5: Darstellung der Altersverteilung der Probanden der Kohorte

Die Gruppe mit den Patienten zwischen 20-30 Jahren war in der untersuchten Kohorte am stärksten vertreten. Die Altersspanne erstreckte sich zwischen 11 und 66 Jahren. Der errechnete Altersdurchschnitt lag bei 35 Jahren (Abb. 5).

3.2 Deskriptive Beschreibung der Stammbäume bei positiver FA

Zu allen Patienten wurde ein Stammbaum angelegt; eine detaillierte Beschreibung des Phänotypen der Patienten und der Familienanamnese erfolgte nur, falls im ärztlichen Bericht des VEM oder in einem der Gespräche eine positive FA beschrieben worden war. Die Stammbäume dieser Familien inklusive der detaillierten Beschreibungen von Phänotyp und FA sind in diesem Kapitel dargestellt.

3.2.1 Familie Nr.: 4

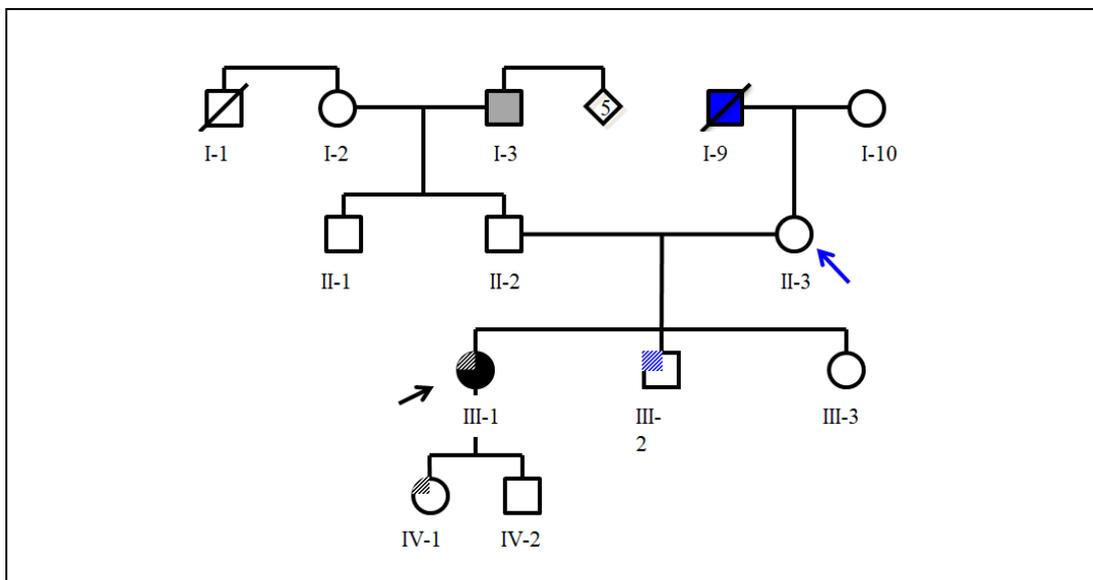


Abb. 6: Stammbaum von Familie Nr. 4: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; weitere Legende siehe Anhang

3.2.1.1 Phänotyp der Probandin (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Bei der 28-jährigen Patientin (III-1) bestand seit dem 20. Lebensjahr ein Verdacht auf eine fokale Epilepsie rechts bei unbekannter Ätiologie, deren Fokus am ehesten frontobasal liegt. Im Rahmen des VEM im Alter von 26 Jahren beschrieb sie dialeptische/hypermotorische Anfälle, teilweise mit epigastrischer oder psychischer Aura, die in manchen Fällen sekundär generalisierten. Unter antiepileptischer Medikation habe sie täglich Auren und durchschnittlich ein bis zwei Anfälle pro Woche, wobei im Maximum auch bis zu 15 Anfälle pro Tag auftreten könnten. Zum Zeitpunkt des VEM war die Patientin medikamentenrefraktär. Es traten mehrfach Fieberkrämpfe zwischen dem zweiten und sechsten Lebensjahr auf. Im Alter von 11 Jahren erlitt sie ein Schädel-Hirn-Trauma beim Sport. Im Monitoringbericht wurde nicht weiter beschrieben, ob ein Bewusstseinsverlust vorlag. Im cMRT (Epilepsieprogramm) im

Rahmen des VEM fand sich kein Nachweis von möglichen epileptogenen Läsionen. Bei ihrem Aufenthalt im VEM fand sich im EEG ein Anfallsursprung rechts occipital und interiktal eine intermittierende Verlangsamung rechts betont sowie eine einmalige Sharp-Wave rechts frontal. Somit zeigt das EEG eine Dysfunktion rechts temporal und eine erhöhte cerebrale Erregbarkeit rechtshemisphärisch.

3.2.1.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Laut des Monitoringberichtes bestand eine positive FA. Ein Großvater litt an einer Epilepsie aufgrund von Alkohol-Abusus.

Anamnesegespräch Patientin: Die Patientin (III-1) berichtete von Fieberkrämpfen bei ihrer Tochter (IV-1) zwischen dem 10. Lebensmonat und dem ersten Lebensjahr. Des Weiteren erwähnte die Patientin einen epileptischen Anfall bei Ihrem Großvater väterlicherseits (I-3) mit 73 Jahren. Diesen beschrieb sie mit Zuckungen am ganzen Körper und Schaum vor dem Mund, sodass von einem einmaligen GTKA auszugehen ist.

Angehörigengespräch (Mutter): Im Gespräch mit der Mutter der Patientin (II-3) erwähnte diese die Fieberkrämpfe bei IV-1 nicht, allerdings berichtete sie von Fieberkrämpfen bei dem Bruder der Patientin (III-2) im dritten Lebensjahr. Wiederum beschrieb die Mutter der Patientin (II-3) einem GTKA bei ihrem Vater (I-9) mit 60 Jahren im Rahmen von Alkohol-Abusus bei bestehendem Korsakow-Syndrom.

Es blieb unklar, ob tatsächlich beide Großväter betroffen waren oder ob es bei einem der Gespräche zu einer Verwechslung gekommen war.

3.2.2 Familie Nr.: 9

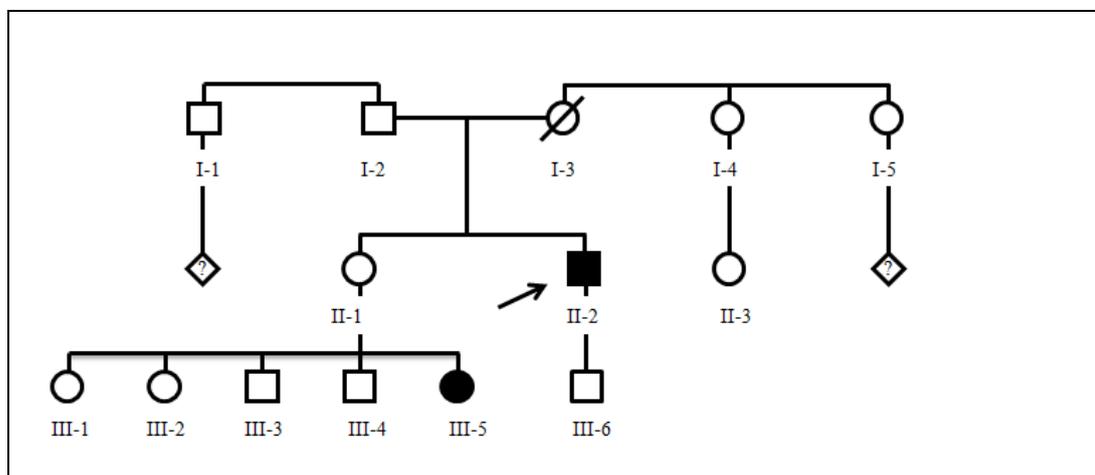


Abb. 7: Stammbaum von Familie Nr. 9: Schwarzer Pfeil: Proband; weitere Legende siehe Anhang

3.2.2.1 Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie bei kortikaler Dysplasie)

Der 48-jährige Patient (II-2) litt seit seinem ersten Lebensjahr unter einer Frontallappenepilepsie links bei einer kortikalen Dysplasie links frontotemporal. Im Rahmen des nicht-invasiven VEM im Alter von 46 Jahren beschrieb er sekundär generalisierende Anfälle, die mit einer unspezifischen Aura oder oralen Automatismen begannen. Anschließend kam es zu einer Version nach rechts, zu einem tonischen Anfall der Arme (links > rechts) und anschließend zu Vokalisationen und Gesichtsmykoklonien, die in einem generalisiert tonisch-klonischen Anfall (GTKA) endeten. Durchschnittlich habe er zu dieser Zeit ein bis drei Anfälle pro Monat erlitten. Im interiktalen nicht-invasiven EEG beim VEM zeigten sich Sharp-Waves und Spikes frontal links, bifrontal, sowie frontal rechts und temporal rechts. Das EEG zeigte somit eine erhöhte cerebrale Erregbarkeit bifrontal links betont sowie rechts temporal. Die aufgezeichneten Anfälle sprachen semiologisch für einen Fokus links frontal oder frontotemporal. Im cMRT von April 2014 zeigte sich links eine frontale Gyrierungsstörung mit Unschärfe der Mark-Rinden-Grenze und Signalalteration des Marklagers, vereinbar mit einer epileptogenen Läsion. Differentialdiagnostisch wurde eine Dysplasie oder eine abgelaufene Enzephalitis angenommen. Darüber hinaus war auch der anteriore Hippocampus links strukturverändert. Der postoperative Befund des Neuropathologen berichtete über heterotope Neurone, welche mit einer kortikalen Dysplasie vereinbar waren. Der Patient war medikamentenrefraktär.

Im Alter von 47 Jahren fand ein invasives VEM statt, welches die Frontallappenepilepsie bestätigte und im gleichen Jahr erfolgte bei dem Patienten eine Resektion des epileptogenen Herdes links frontotemporal über eine links frontotemporale Kraniektomie. Zum Zeitpunkt des Gespräches bestand eine Anfallsfreiheit unter zusätzlicher antikonvulsiver Therapie.

3.2.2.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht von April 2014 wurde bei einer Cousine des Patienten ebenfalls eine Epilepsie beschrieben.

Anamnesegespräch Patient: Im Telefongespräch gab der Patient an, dass seine in den USA lebende Nichte (III-5) ebenfalls unter einer Epilepsie litt. Eine Kontaktaufnahme und eine genauere Klassifikation waren nicht möglich, da zum damaligen Zeit-

punkt kein Kontakt zwischen ihnen bestand und der Patient eine Kontaktaufnahme nicht wünschte.

Angehörigengespräch: Eine Kontaktaufnahme zu den in den USA lebenden Angehörigen war von dem Patienten nicht erwünscht.

3.2.3 Familie Nr.: 10

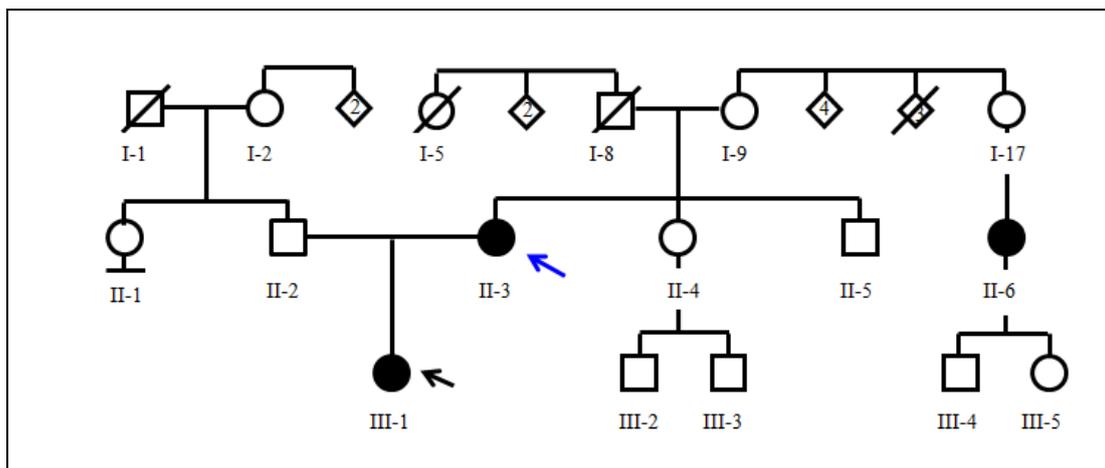


Abb. 8: Stammbaum von Familie Nr. 10: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.3.1 Phänotyp der Probandin (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Die 19-jährige Patientin (III-1) litt seit ihrem 17. Lebensjahr unter einer Epilepsie, deren epileptogene Zone bioccipital-temporal liegt. Zum Zeitpunkt des VEM im Alter von 18 Jahren berichtete sie von zwei stattgefundenen Anfällen. Dabei empfand sie zunächst ein Schwächegefühl und musste sich übergeben, bevor sie das Bewusstsein verlor. Es kam nicht zu Muskelkater, einem Zungenbiss oder Einnässen. Allerdings berichtete sie von gelegentlichen Zungenbissen beim Aufwachen in der Vergangenheit. Beim VEM konnten keine Anfälle aufgezeichnet werden. Interiktal zeigte das EEG der Patientin biooccipitale Spikes und Sharp-Waves, sowie eine TIRDA (temporale intermittierende rhythmische Delta-Aktivität) beidseits und seitenwechselnd. Außerdem war eine intermittierende generalisierte Verlangsamung erkennbar. Zusammenfassend zeigte das EEG eine bitemporo-occipital erhöhte cerebrale Erregbarkeit, sowie eine leichtgradige diffuse Enzephalopathie. Ein cMRT wurde im Rahmen des VEM nicht durchgeführt. Die Patientin wurde zum Zeitpunkt des VEM noch nicht medikamentös behandelt. Es war also nicht festzustellen, ob die Patientin medikamentenrefraktär war oder nicht.

3.2.3.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Laut des Monitoringberichtes litten die Mutter und eine Großcousine ebenfalls an einer Epilepsie.

Anamnesegespräch Patientin: Im Gespräch berichtete die Patientin (IV-1), dass ihre Mutter (II-3) und eine Großcousine (II-6) ebenfalls an Epilepsie leiden. Über die Epilepsie der Großcousine konnte sie keine weiteren Angaben machen, da kein Kontakt bestand.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter (III-3) berichtete, dass sie an Epilepsie leide. Ihre Cousine (III-6), die laut der Patienten an einer Epilepsie leidet, erwähnte sie nicht. Im Gespräch mit der Mutter wurde ebenfalls ein Stammbaum erstellt, welcher auf den Stammbaum bezogen keine Zusatzinformationen brachte.

Phänotyp der Mutter (III-3): Bei genauerer Nachfrage bei der Mutter zu ihrer Epilepsie im Rahmen der telefonischen Kontaktierung verwies diese nach wenigen Fragen an ihre Tochter, so dass das Gespräch zur FA und Klassifikation und Phänotypisierung der Epilepsie der Mutter (III-3) überwiegend mit der Tochter (IV-1) geführt wurde.

Die Mutter berichtete, dass ihre Epilepsie im Alter von 6 Jahren begann. Anfangs traten ca. fünf Anfälle pro Monat auf, wobei die Frequenz bis zum Eintritt der Menstruation zunahm. Sie berichtete, dass sie bei ihren Anfällen regelmäßig einnässete. Ihrer Aussage nach habe sie unter medikamentöser Therapie in den letzten 13 Jahren nur einen Anfall erlitten.

Nach Aussage der Patientin (IV-1) habe die Mutter (III-3) ihren ersten Anfall mit drei Jahren und seitdem regelmäßig Anfälle gehabt. Die Tochter berichtete, dass bis zu einer Medikamentenumstellung 2011 mindestens zwei bis drei Anfälle pro Jahr stattgefunden hätten. Seitdem habe sie keine Anfälle mehr bemerkt. Die Anfälle traten meist in der zweiten Nachthälfte auf und begannen mit einem Schrei, von dem die bei der Mutter lebende Tochter geweckt worden sei. Die Patientin beschrieb, dass es nach anfänglichem Verdrehen der Augen zu einem Bewusstseinsverlust einhergehend mit seitengleichen Zuckungen am ganzen Körper und auch im Gesicht kam. Dabei kam es nicht zu oralen Automatismen, aber regelmäßig zum Einnässen und teils zur Zyanose der Lippen. Nur einmal erlebte die Patientin, dass ihre Mutter nach Gegenständen griff. Die Dauer der Anfälle betrug ca. fünf Minuten. Darauf folgte eine lange Reorientierungsphase von teilweise bis zu zwei Tagen mit verwaschener

Sprache und einer vermehrten Schläfrigkeit. Laut Aussage der Tochter habe die Mutter keinerlei Erinnerung an ihre Anfälle und würde diese auch nicht wahrhaben wollen. Dies könnte die große Diskrepanz zwischen den Angaben zur Anfallshäufigkeit erklären. Zwischen den Anfällen fielen der Tochter keine Sprachaussetzer, grundloses Luftanhalten oder das Fallenlassen von Gegenständen auf. Vor 15 Jahren erlitt die Mutter einen Unfall, bei dem wahrscheinlich auch ein Schädel-Hirn-Trauma vorlag. Dies habe nicht zur Veränderung der Anfälle geführt, berichtete die Patientin. Die Patientin erwähnte, dass ein cMRT durchgeführt wurde, welches in ihrer Erinnerung unauffällig war. Das EEG der Mutter (III-3) im Alter von 37 Jahren zeigte eine cerebrale Dysfunktion links temporal, sowie eine leichte diffuse Enzephalopathie. Epilepsietypische Potentiale zeigten sich nicht. Weitere Informationen über die Epilepsie der Mutter von dem behandelnden Arzt zu erhalten war leider nicht möglich, da die Familie telefonisch später nicht mehr erreicht werden konnte.

3.2.4 Familie Nr.: 12

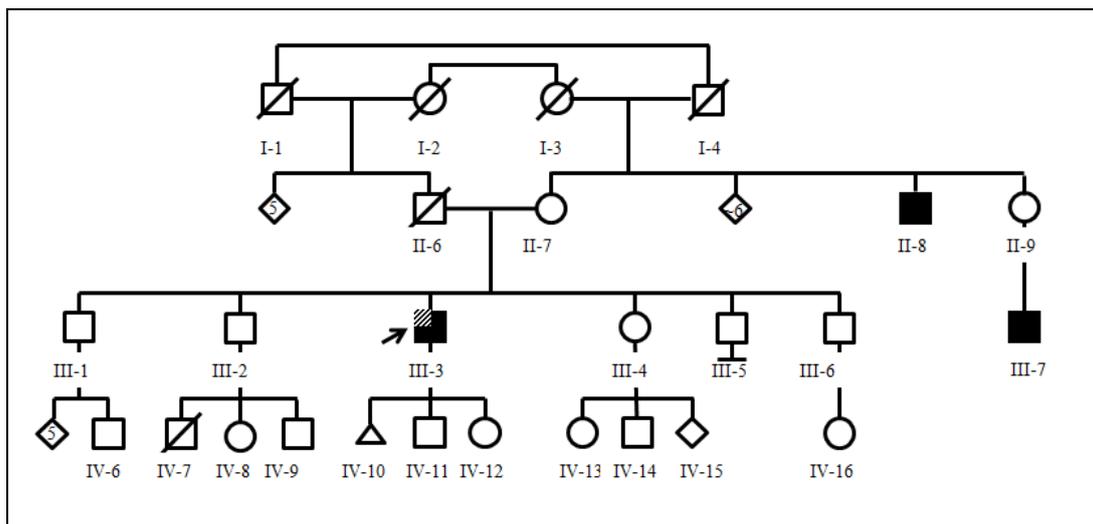


Abb. 9: Stammbaum von Familie Nr. 12: schwarzer Pfeil: Proband; weitere Legende siehe Anhang

3.2.4.1 Phänotyp des Patienten (fragl. duale Pathologie)

Der 32-jährige Patient (III-3) litt seit seinem 24. Lebensjahr an einer Temporallap-penepilepsie links bei unbekannter Ätiologie. Im Rahmen des VEM im Alter von 30 Jahren beschrieb er zum einen automotorische Anfälle, die ca. alle sechs Wochen auftraten und zum anderen sekundär GTKAs ca. alle zwei Jahre. Des Weiteren fanden sich subklinische Anfälle. Die automotorischen Anfälle begannen mit oralen Automatismen, darauf folgten manuelle Automatismen und anschließend lag eine postiktale Aphasie vor. Diese Anfälle dauerten nur wenige Sekunden und traten teil-

weise in Serie auf. Die sekundären GTKAs traten meist schlafgebunden auf. Der Patient erinnerte sich nicht an die Anfälle. Im Alter von drei Jahren traten bei dem Patienten Fieberkrämpfe auf. Andere Risikofaktoren wurden verneint. Der Patient war zum Zeitpunkt des VEM medikamentenrefraktär. Im EEG zeigte sich eine erhöhte cerebrale Erregbarkeit mit Maximum links temporal. Es wurden drei klinische und ein subklinischer Anfall aufgezeichnet. Der Anfallsursprung zeigte sich links temporal. Im 3T-cMRT wurde ein geringer Volumenverlust des rechten Hippocampus, was jedoch nicht sicher als Zeichen einer Hippocampussklerose gewertet wurde, und eine fraglich verwaschene Grau-Weiß-Grenze im rechten Gyrus parahippocampalis beschrieben, als fragliches Zeichen einer Hippocampussklerose.

3.2.4.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht von April 2014 fand sich die Angabe, dass weitere Epilepsien in der Familie bestanden, diese wurden aber nicht weiter benannt. Außerdem wurde von einer Konsanguinität der Eltern als Cousin und Cousine berichtet.

Anamnesegespräch Patient: Der Patient (III-3) berichtete von einem Onkel (II-8) und einem Cousin (III-7), die ebenfalls an einer Epilepsie litten. Der Patient gab an, dass die Epilepsien sich ähnlich äußern würden, wie seine eigene und Anfälle auch ca. alle sechs Wochen aufträten. Genauere Aussagen vom Patienten waren nicht möglich und eine Kontaktaufnahme mit weiteren Familienmitgliedern war seinerseits nicht erwünscht.

3.2.5 Familie Nr.: 13

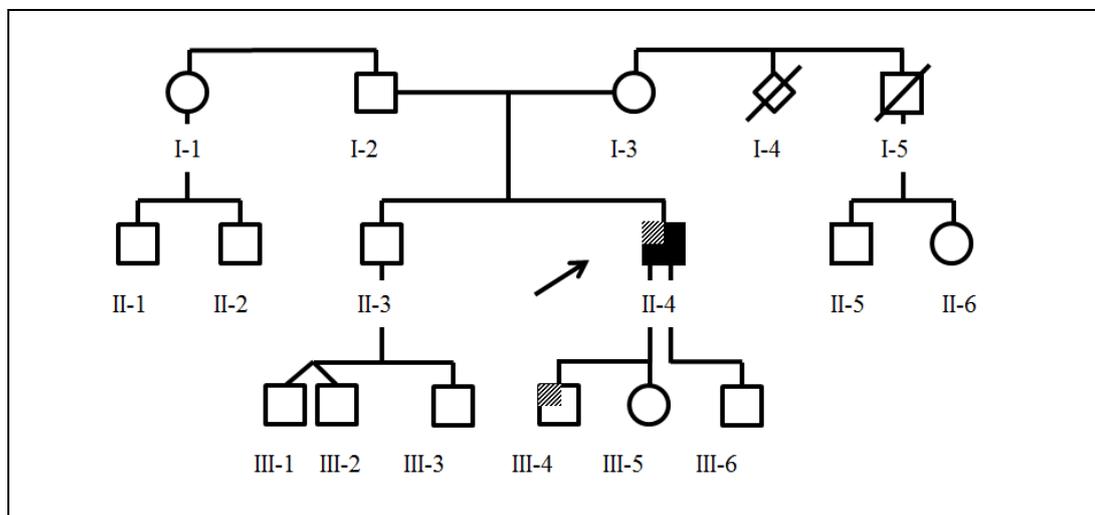


Abb. 10: Stammbaum von Familie Nr. 13: schwarzer Pfeil: Proband; weitere Legende siehe Anhang

3.2.5.1 Phänotyp des Patienten (unklassifizierte Epilepsie)

Der 45-jährige Patient (II-4) litt seit seinem 31. Lebensjahr unter einer nicht näher klassifizierten Epilepsie, deren Ätiologie unbekannt war. Bis zum Zeitpunkt des VEM im Alter von 43 Jahren erlitt der Patient fünf Anfälle mit Bewusstseinsverlust. Bei zwei Anfällen spürte er eine Aura mit Schwächegefühl und weichen Knien. Den letzten Anfall beobachtete sein Sohn und berichtete von motorischen Entäußerungen aller Extremitäten. Postiktal kam zu einer verzögerten Reorientierung. Ein Zungenbiss, Einnässen oder Muskelkater lagen nicht vor. Der Patient erlitt zwischen dem ersten und dem dritten Lebensjahr einen Fieberkrampf. Weitere Risikofaktoren lagen nicht vor. Im cMRT im Rahmen des VEM fand sich kein Nachweis einer epileptogenen Läsion. Nebenbefundlich zeigte sich eine kleine DVA (developmental vascular anomaly) rechts parietal, welches nicht als epileptogene Läsion zu werten war. Im VEM traten keine Anfälle auf und das EEG im Rahmen des VEM zeigte einen altersentsprechenden Normalbefund ohne Nachweis von epilepsietypischen Potentialen. Da der Patient zu diesem Zeitpunkt ausschließlich mit Levetiracetam behandelt wurde, kann keine Aussage gemacht werden, ob er medikamentenrefraktär war.

3.2.5.2 Familienanamnese

Arztbrief: Laut Arztbrief von Mai 2014 erlitt der Sohn des Patienten (III-4) bis zum sechsten Lebensjahr ca. sieben Fieberkrämpfe, wobei es nie innerhalb von 24 h zu einem zweiten Fieberkrampf kam.

Anamnesegespräch Patient: Der Patient berichtete im Telefongespräch ebenfalls von seinem Sohn (III-4), der als Kind mehrere Fieberkrämpfe erlitt. Mehr Informationen, als die im Arztbrief beschriebenen, konnte er nicht geben.

Angehörigengespräch: Es erfolgte die Anfrage für ein Gespräch mit der Mutter des Patienten, dieses wurde aber aus gesundheitlichen Gründen seitens der Mutter abgelehnt.

3.2.6

Familie Nr.: 14

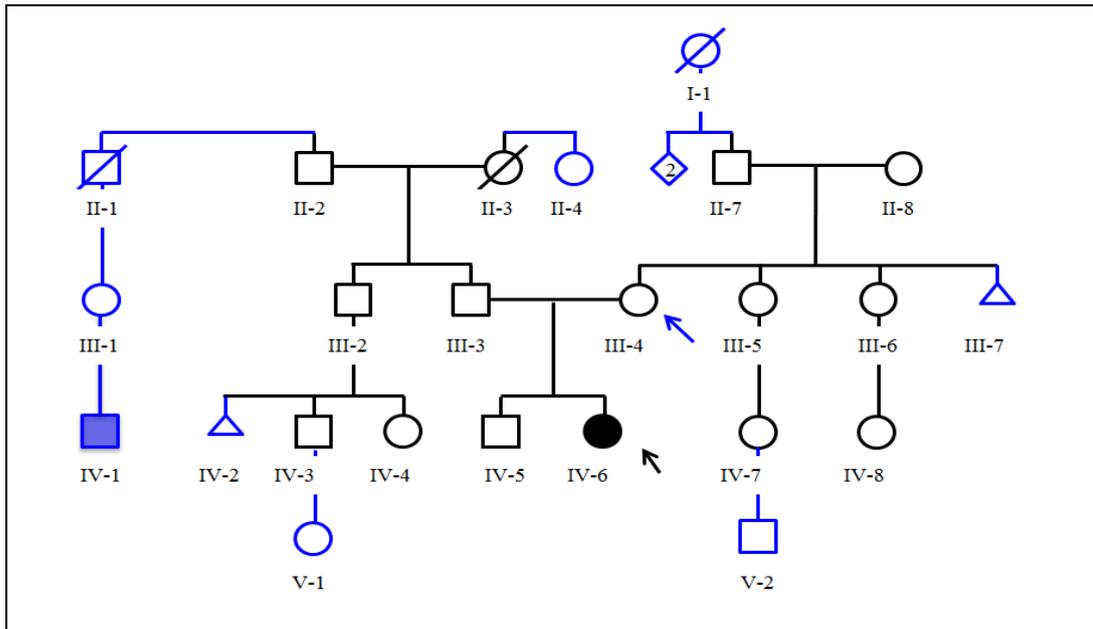


Abb. 11: Stammbaum von Familie Nr. 14: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; weitere Legende siehe Anhang

3.2.6.1

Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Die 22-jährige Patientin (IV-6) litt seit ihrem 16. Lebensjahr an einer fokalen Epilepsie mit einer epileptogenen Zone parieto-occipital rechts bei unklarer Ätiologie. Zum Zeitpunkt des VEM im Alter von 20 Jahren berichtete die Patientin, dass sie ca. alle zwei Tage Anfälle von drei bis vier Minuten Dauer hätte. Diese beschrieb sie als „Ausfälle“ in Form von Orientierungsstörungen, Übelkeit, optischen Phänomenen wie Flimmerschatten, bunte Kreise, teilweise mit einem aufsteigenden Gefühl von Übelkeit aus der Magengegend und Brennen. Währenddessen reagierte die Patientin auf Ansprache verlangsamt und es bestanden Erinnerungslücken. Die visuellen Phänomene traten teilweise auch mehrmals täglich auf. Im Alter von 20 Jahren kam es innerhalb eines Monats zu zwei GTKAs. Verstärkt traten die erstgenannten Anfälle bei sehr hellem künstlichem Licht auf, ansonsten waren keine Risikofaktoren bekannt. Die Patientin war zum Zeitpunkt des VEM medikamentenrefraktär. Das EEG im Rahmen des VEM zeigte interiktal isolierte und rhythmische, repetitive Sharp-Waves parietal rechts, sowie Sharp-Waves rechts occipital. Außerdem zeigte sich eine intermittierende generalisierte Verlangsamung. Iktal zeigten sich initial isolierte oder repetitive Sharp-Waves parietal rechts, sowie ein Anfallsmuster parieto-occipital rechts. So lag im EEG eine erhöhte cerebrale Erregbarkeit rechts parieto-occipital, sowie eine leichte diffuse Enzephalopathie vor. Im cMRT von Juni 2014

waren fraglich verplumpte Gyri und eine leicht verwaschene Grau-Weiß-Grenze rechts temporopolar zu sehen, aber es erfolgte kein sicherer Nachweis einer eindeutigen kortikalen Dysplasie.

3.2.6.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht von Mai 2014 waren keine weiteren Familienmitglieder von Epilepsie, Fieberkrämpfen oder einmaligen Anfällen betroffen.

Anamnesegespräch Patientin: Im Telefongespräch berichtete die Patientin von keinen weiteren betroffenen Familienmitgliedern.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter (III-4) berichtete von einem fünftgradigen Angehörigen (IV-1), der einen einmaligen „Krampfanfall“ nach der Pubertät erlitten habe. Nähere Informationen konnte sie dazu nicht geben und eine Kontaktaufnahme mit IV-1 war seitens der Mutter nicht gewünscht.

3.2.7 Familie Nr.: 15

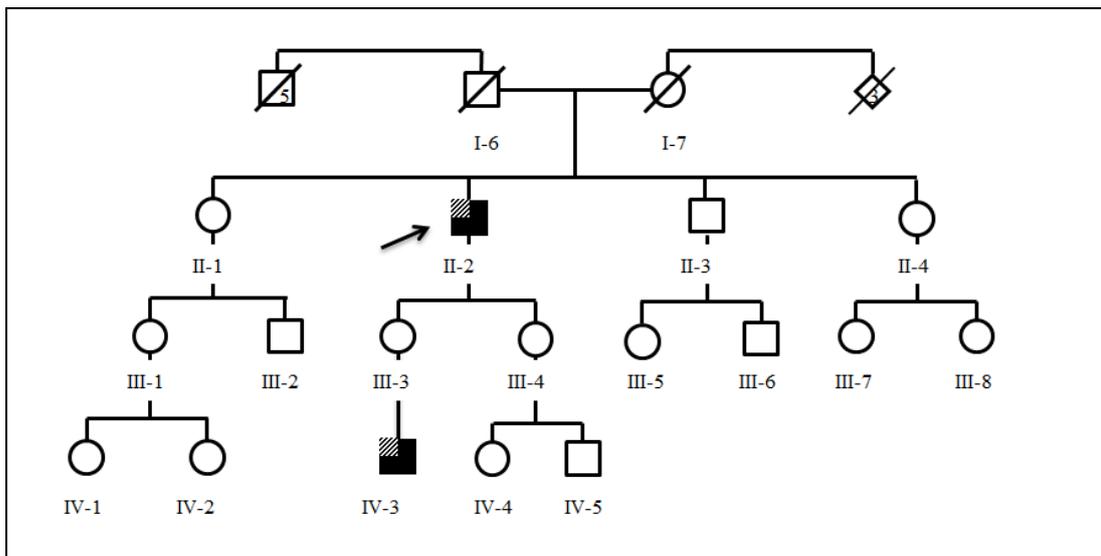


Abb. 12: Stammbaum von Familie Nr. 15; schwarzer Pfeil: Proband; weitere Legende siehe Anhang

3.2.7.1 Phänotyp des Patienten (genetisch generalisierte Epilepsie)

Der 64-jährige Patient (II-2) litt seit ca. dem achten Lebensjahr an einer kindlichen Abscencenepilepsie, welche zu den genetisch generalisierten Epilepsien zählt. Anfangs litt er mehrfach täglich an dialeptischen Anfällen. Auch sei es vier- bis fünfmal zu GTKAs gekommen. Zu Beginn nahm er nur intermittierend Medikamente ein, erst ab dem 31. Lebensjahr wurde er unter einer Dauermedikation viele Jahre anfallsfrei. Mit 57 Jahren trat wieder ein GTKA auf und kurz vor dem VEM im Alter von 62

Jahren erlitt der Patient mehrere unklare Episoden, welche aber wahrscheinlich nicht epileptogenen Ursprungs waren. Der Patient berichtete von einem Leitersturz im Alter von drei Jahren mit wahrscheinlichem Bewusstseinsverlust, allerdings erfolgte damals keine Abklärung. Im Telefongespräch ein Jahr nach dem VEM gab er als weiteren Risikofaktor an, in der Kindheit an Fieberkrämpfen gelitten zu haben. Im EEG im Rahmen des VEM zeigten sich intermittierend generalisierte Spike- und Poly-Spike-Wave-Komplexe, was für eine genetisch (idiopathisch) generalisierte Epilepsie sprach. Im cMRT (Epilepsieprogramm) im Rahmen des VEM ergab sich kein Nachweis einer epileptogenen Läsion und kein Anhalt für das Vorliegen einer Raumforderung. Der Patient war nicht medikamentenrefraktär.

3.2.7.2 Familienanamnese

Arztbrief: Der Arztbrief vom VEM berichtete von Fieberkrämpfen bei einem Enkel (IV-3).

Anamnesegespräch Patient: Im Telefongespräch berichtete der Patient (II-2) ebenfalls von Fieberkrämpfen bei seinem Enkel (IV-3), allerdings gab er weiterhin an, dass dieser in der Kindheit mehrere epileptische Anfälle erlitten hatte, die damals medikamentös behandelt wurden. Zum Zeitpunkt des Gespräches nahm dieser keine Medikamente mehr und war bereits längere Zeit anfallsfrei.

Angehörigengespräch: Es erfolgte die Anfrage für ein Gespräch mit dem Enkel, dieser lehnte eine Kontaktaufnahme aber ab. Da alle älteren Angehörigen zum Zeitpunkt des Gespräches verstorben waren, erfolgte keine Anfrage zu einem Gespräch mit einem weiteren Familienmitglied außer dem Enkel des Patienten.

3.2.8

Familie Nr.: 19

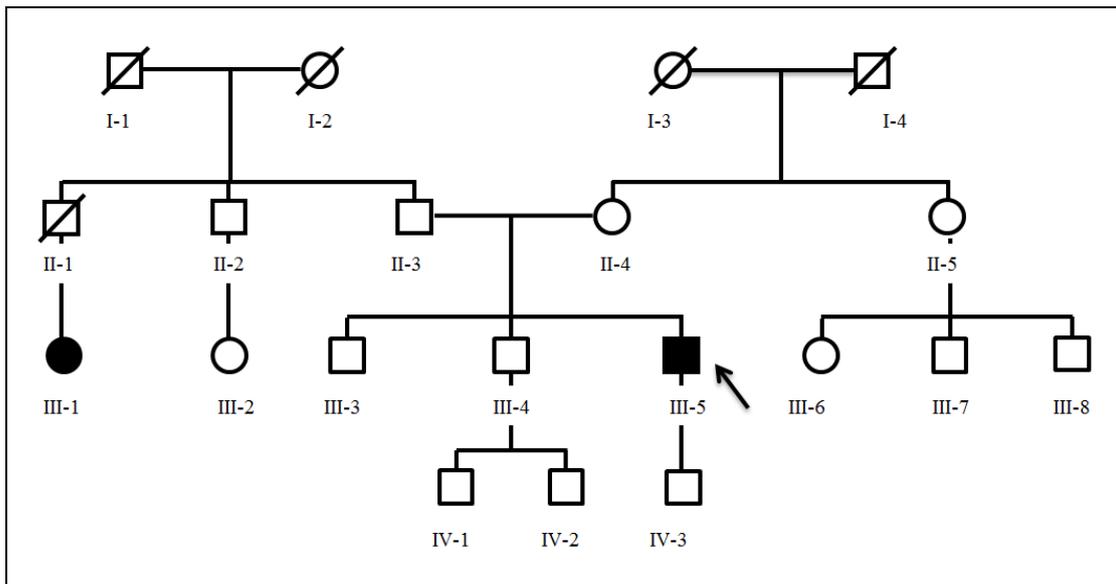


Abb. 13: Stammbaum von Familie Nr. 19: schwarzer Pfeil: Proband; Legende siehe Anhang

3.2.8.1 Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Der 32-jährige Patient (III-5) litt seit seinem 29. Lebensjahr an einer Temporallappenepilepsie links bei unklarer Ätiologie. Im Rahmen des nicht-invasiven VEM im Alter von 31 Jahren beschrieb er, dass er seit Beginn etwa einmal pro Monat einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall erlitt, bei dem die motorische Phase etwa 15 Minuten dauerte. Teilweise kam es zu Einnässen, einem Zungenbiss und auch postiktal zu Muskelkater. Er gab an, längere Zeit zur Reorientierung zu benötigen, wobei die vollständige Erholung bis zu zwei Tagen dauerte. Einmal pro Monat traten epigastrische Auren auf. Zusätzlich kam es dabei zu einer Rotfärbung des Kopfes, teilweise trat eine Dysarthrie auf und der Patient empfand das Gefühl von Hitzewallungen. Diese Episoden dauerten zwischen 30 und 60 Minuten. Des Weiteren gab es Episoden, bei denen er für ca. eine halbe Stunde verzögert reagierte und alle zwei Monate berichtete er, Déjà-vu-Erleben zu haben. Mit 19 Jahren stürzte der Patient sechs Meter tief und war anschließend für zehn Minuten bewusstlos. Im Krankenhaus wurden keine Kopfverletzungen festgestellt. Weitere Risikofaktoren für eine Epilepsie lagen nicht vor. Das EEG im VEM zeigte Sharp-Waves links temporal mit Maximum an der linken Sphenoidalelektrode. Es wurden zwei epigastrische Auren und ein dialeptischer Anfall aufgezeichnet, die von einem links temporalen Anfallsmuster begleitet waren. Weiterhin traten multiple subklinische Anfallsmuster links temporal auf. Alle Anfälle traten während der Nacht auf. Zusammenfassend sprach das EEG für eine Temporallappenepilepsie links. In einem invasiven VEM wurde ein

Anfallsursprung am linken posterioren Hippocampusanteil bestätigt. In einem cMRT nach Epilepsieprogramm fand sich eine sehr diskrete Unschärfe der Inselrinde rechts > links und rechts orbitofrontal eine kortikale Unschärfe mit Gyrierungsasymmetrie, welche als mögliche epileptogene Läsionen gewertet wurden. Der Patient war medikamentenrefraktär.

Im Alter von 32 Jahren nahm der Patient an einem invasiven VEM teil und unterzog sich kurze Zeit später einer selektiven Amygdalohippocampektomie. Zum Zeitpunkt des Telefongespräches war er unter zusätzlicher antikonvulsiver Therapie anfallsfrei. Der neuropathologische Befund besagte, dass hippocampales und kortikales Hirngewebe mit diskreten hypoxischen Veränderungen vorlagen.

3.2.8.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Der Monitoringbericht von Juni 2014 gab eine blande FA an.

Anamnesegespräch Patient: Der Patient (III-5) berichtete im Telefongespräch von einer Cousine (III-1), die ebenfalls an einer Epilepsie leide. Diese sei von Geburt an geistig behindert und litt laut Aussage des Patienten vor allem in der Kindheit unter epileptischen Anfällen.

Angehörigengespräch: Aufgrund der geistigen Behinderung war keine Kontaktaufnahme mit der Cousine (III-1) des Patienten möglich. Die Mutter des Patienten (II-4) stimmte einer Kontaktaufnahme auf Nachfrage des Patienten nicht zu.

3.2.9 Familie Nr.: 20

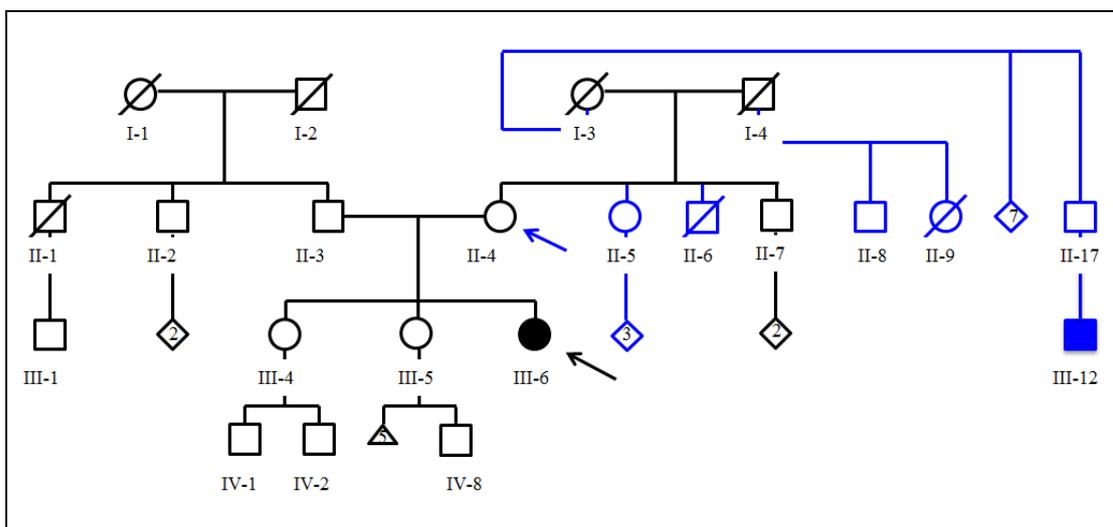


Abb. 14: Stammbaum von Familie Nr. 20: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.9.1 Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie bei kortikaler Dysplasie)

Die 29-jährige Patientin (III-6) litt seit ihrem 16. Lebensjahr an einer fokalen Epilepsie mit einer epileptogenen Zone rechts frontotemporal bei einer kortikalen Dysplasie rechts frontal. Im Rahmen des VEM im Alter von 28 Jahren berichtete die Patientin von monatlichen Anfällen, bei denen sie fremdanamnestisch einen starren Blick aufwies, wobei die Augen meist geschlossen waren. Teilweise kam es zu einem Zucken beider Arme und Beine, mit einer Dauer von zwei bis drei Minuten. Postiktal war sie zunächst verwirrt, was sich nach 30 Minuten besserte. Die Patientin litt postiktal an Muskelkater. Weiterhin berichtete die Patientin von Episoden, bei denen sie ein „komisches Gefühl“ wie ein Kribbeln im oberen Brustkorb bemerkte. Dieses trat entweder über einen ganzen Tag oder episodisch an einem Tag auf. Sie berichtete, dass sie zwischenzeitlich anfallsfrei war und daraufhin ihre Medikamente absetzte, woraufhin die Anfälle wieder einsetzten. Es lagen keine epilepsietypischen Risikofaktoren vor und die Patientin war zum Zeitpunkt des VEM nicht medikamentenrefraktär. Im EEG zeigte sich interiktal eine intermittierende, zum Teil rhythmische Verlangsamung mit Maximum frontotemporal rechts, sowie Sharp-Waves mit Maximum frontotemporal rechts und frontal rechts. Iktal wurde eine Anfallsursprungszone frontotemporal rechts festgestellt. Somit zeigten sich eine cerebrale Dysfunktion vor allem frontotemporal rechts, sowie eine erhöhte cerebrale Erregbarkeit in dieser Region. Im 3T-cMRT zeigte sich ein hochgradiger Verdacht auf eine rechts frontobasale kortikale Dysplasie und im Vergleich zu einer Voruntersuchung Zeichen einer symmetrischen Hirnparenchymregression hochparietal und okzipital.

3.2.9.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht wurden keine weiteren betroffenen Familienmitglieder angegeben.

Anamnesegespräch Patientin: Auch die Patientin (III-6) berichtete von keinen weiteren betroffenen Familienmitgliedern, die unter Epilepsie, Fieberkrämpfen oder einmaligen Anfällen litten.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter (II-4) berichtete von einem entfernten Verwandten (III-12) (4.-gradig), der nach einem Schädel-Hirn-Trauma eine strukturelle Epilepsie entwickelt hatte. Nähere Informationen konnte die Mutter der Patientin nicht geben und eine Kontaktaufnahme war seitens der Familie nicht erwünscht.

3.2.10

Familie Nr.: 23

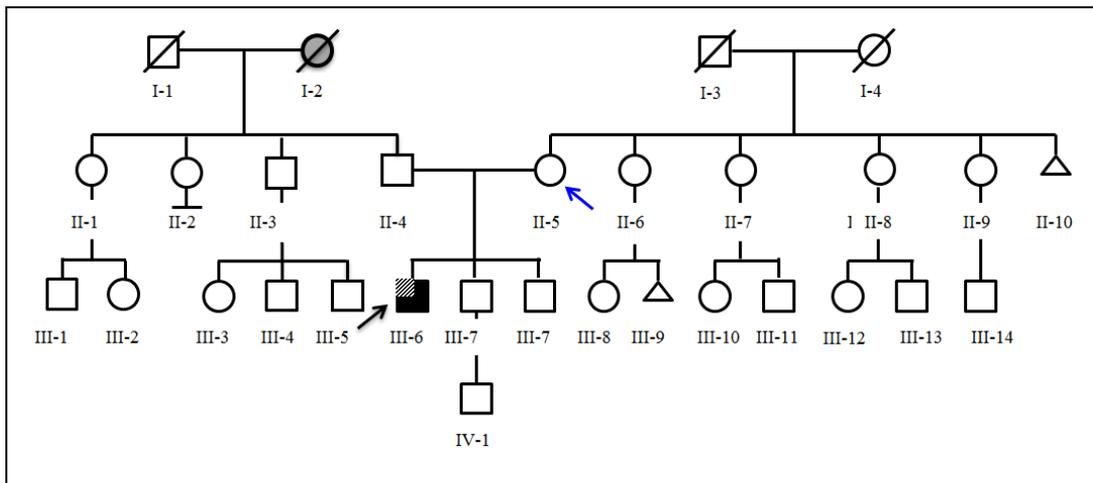


Abb. 15: Stammbaum von Familie Nr. 23: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.10.1

Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Der 35-jährige Patient (III-6) litt seit dem 18. Lebensmonat an einer multifokalen Epilepsie bei unklarer Ätiologie. Mit 23 Jahren erlitt er ein schweres Schädel-Hirn-Trauma mit Subduralhämatom rechts temporal und Kontusion rechts temporo-basal. Die Mutter berichtete beim VEM, dass anfangs Anfälle mit Tonusverlust bei Infekten auftraten und später generalisiert tonisch-klonische Anfälle hinzukamen. Zum Zeitpunkt des VEM im Alter von 34 Jahren litt der Patient an Anfällen, bei denen er in sich zusammensackte und stürzte. Danach war er sofort wieder ansprechbar. Die Dauer betrug etwa eine Sekunde und diese Anfälle traten etwa einmal pro Monat auf. Außerdem gab es dreimal pro Woche Episoden, bei denen er im Sitzen in sich zusammensackte und dann für etwa eine Minute nicht reagierte. Weiterhin bestanden generalisiert tonisch-klonische Anfälle alle drei Monate mit Einnässen und Kopfdrehung seitenwechselnd, ohne Zungenbiss und ohne Muskelkater. In der Kindheit traten vorrangig fieberassoziierte Anfälle auf. Weiterhin litt der Patient an einer Röteln-Enzephalitis im Alter von fünf Jahren. Im EEG zeigte sich eine kontinuierliche Verlangsamung links temporal sowie eine intermittierende oft rhythmische Verlangsamung linkshemisphärisch mit Maximum temporal. Weiterhin zeigten sich häufige epilepsietypische Potenziale links temporal, sowie rechts temporal. Im VEM traten unterschiedliche Anfallstypen mit unterschiedlichen Anfallsursprüngen auf, sodass von einer multifokalen Epilepsie auszugehen ist. Außerdem zeigten sich im EEG eine strukturelle Läsion links temporal, sowie eine leichte diffuse Enzephalopathie. Im cMRT nach Epilepsieprogramm fand sich eine kleine homogen hyperintense Zo-

ne links frontal an der Grenze zur Schädelbasis, welche am ehesten als ein Artefakt zu werten war, eine flächige T2-Signalanhebung rechts temporal und ein bekanntes chronisches Subduralhämatom rechts. Der Patient war medikamentenrefraktär.

3.2.10.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht wurde eine blande FA angegeben.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter (II-5) berichtete im Telefongespräch von einem einmaligen epileptischen Anfall bei der Großmutter väterlicherseits (I-2) im Alter von 95 Jahren. Dabei sei sie abwesend gewesen und habe mit den Armen gezuckt. Dieser wurde nicht weiter abgeklärt. Da die Großmutter zum Zeitpunkt des Gespräches bereits verstorben war, war eine Kontaktaufnahme nicht möglich.

3.2.11 Familie Nr.: 25

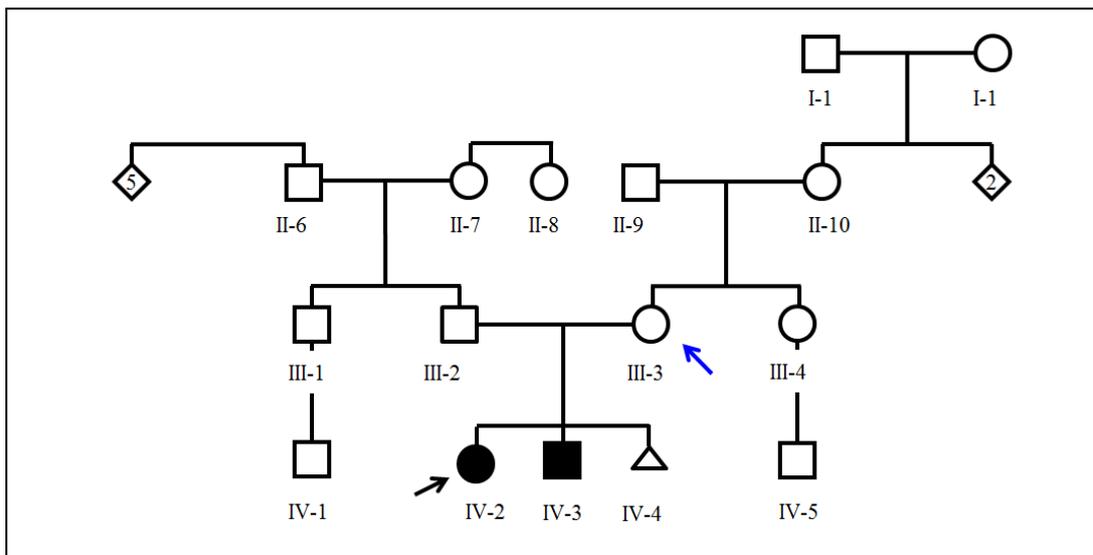


Abb. 16: Stammbaum von Familie Nr. 25: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.11.1 Phänotyp der Patientin (genetisch generalisierte Epilepsie)

Die 17-jährige Patientin (IV-2) war seit ca. zwei Jahren an einer Aufwach-Grand-Mal Epilepsie erkrankt, welche zu den genetisch generalisierten Epilepsien zählt. Im Rahmen des VEM berichteten die damals 16-jährige Patientin und ihre Mutter, dass bisher vier Anfälle auftraten, jeweils in der ersten Stunde nach dem Aufstehen. Die Patientin selbst merkte von den Anfällen nichts und empfand auch keine Aura. Die Mutter berichtete, dass die Familie durch einen Sturz auf einen Anfall aufmerksam wurde und es anschließend zu einem generalisiert tonisch-klonischen Anfall kam mit überstrecktem Kopf, zusammengebissenen Zähnen und abschließenden Kloni. Diese

Anfälle dauerten drei bis vier Minuten. Seit Beginn ihrer Epilepsie litt die Patientin vermehrt an Kopfschmerzen, wobei diese auch einige Tage vor den Anfällen auftraten. Ebenfalls beschrieb die Patientin, dass sie in den Tagen vor den Anfällen vermehrt Stress hatte. Epilepsietypische Risikofaktoren wie Fieberkrämpfe oder ein Schädel-Hirn-Trauma wurden von der Patientin und der Mutter verneint. Im EEG beim VEM zeigten sich generalisierte 3-Hz-Spike-Wave-Komplexe, die für eine generalisierte Epilepsie sprechen. Das cMRT von Juni 2013 zeigte einen altersentsprechenden MRT-Hirnparenchymbefund und keinen Anhalt für das Vorliegen einer Raumforderung. Die Patientin war nicht medikamentenrefraktär.

3.2.11.2 Familienanamnese

Arztbrief: Im Arztbrief vom VEM wurde beschrieben, dass der Bruder der Patientin (IV-3) ebenfalls unter einer Epilepsie gelitten hatte. Im dritten Lebensjahr kam es einmalig zu einem Anfall, der als myoklonisch-astatischer Anfall klassifiziert worden sei. Im daraufhin durchgeführten EEG seien epilepsietypische Potentiale gesehen worden, woraufhin eine dreijährige Behandlung mit Valproat erfolgt sei. Im sechsten Lebensjahr sei die Medikation abgesetzt worden, ein weiteres Anfallsereignis sei anschließend nicht mehr aufgetreten.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter (III-3) machte im Telefongespräch die gleichen Angaben zu der FA bzw. zu der Epilepsie ihres Sohnes (IV-3) wie im Arztbrief. Es erfolgte aufgrund des jungen Alters des Bruders der Patientin keine Nachfrage nach einem persönlichen Gespräch.

3.2.12 Familie Nr.: 27

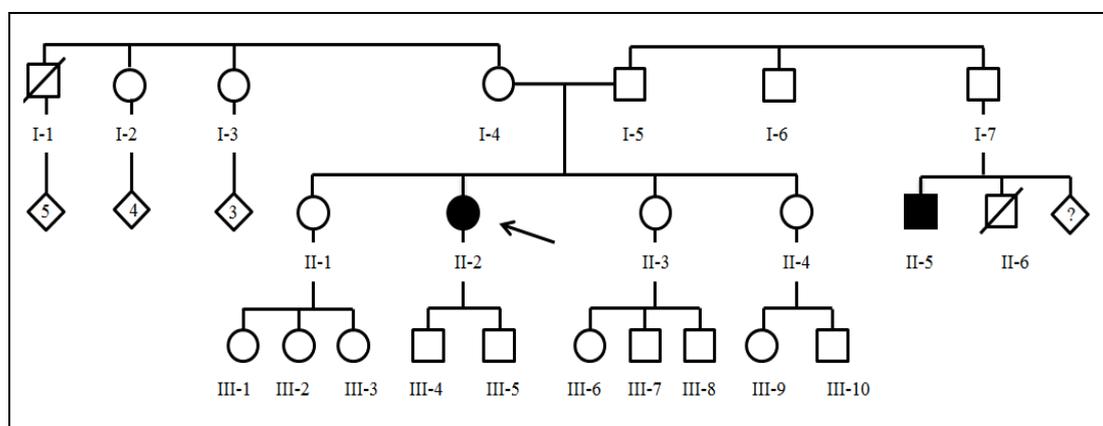


Abb. 17: Stammbaum von Familie Nr. 27; schwarzer Pfeil: Probandin; Legende siehe Anhang

3.2.12.1 Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Die 56-jährige Patientin (II-2) litt seit ihrem 54. Lebensjahr an einer Temporallap-
penepilepsie bei unklarer Ätiologie. Im Rahmen des VEM im Alter von 54 Jahren
berichtete die Patientin von Episoden, in denen sie eine olfaktorische Aura wahr-
nahm. Bei einem Telefongespräch nahm eine andere Person weiterhin eine Desorien-
tiertheit wahr und hörte eine Dysarthrie bei der Patientin. Diese Anfälle traten durch-
schnittlich zweimal pro Tag auf. Risikofaktoren für eine Epilepsie wurden verneint,
allerdings betonte die Patientin im Telefongespräch, dass sie seit einer Vitamin B₁₂-
Substitutionstherapie keine Episoden mehr erlebte. Im EEG zeigte sich interiktal eine
intermittierende Verlangsamung mit Maximum temporal beidseits, sowie sehr selten
(maximal ein- bis zweimal pro Nacht) Sharp-Waves regional rechts und links tempo-
ral. Die nach Medikamentenreduktion aufgezeichneten olfaktorischen Auren zeigten
kein EEG-Korrelat. Zusammenfassend zeigte das VEM eine irritative Zone bi-
temporal. Eine Anfallsursprungszone konnte aber nicht ermittelt werden. Im cMRT
nach Epilepsieprogramm konnte keine sichere epileptogene Läsion gefunden werden.
Es zeigte sich eine zu den Voruntersuchungen unveränderte ca. 19x11mm große neu-
rogliale Zyste kranial des Vorderhorns des linken Seitenventrikels, die nicht als Ur-
sache der Epilepsie gesehen wurde. Ob die Patientin medikamentenrefraktär war,
war nicht beurteilbar.

3.2.12.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Es wurde im Monitoringbericht nicht von weiteren betroffenen
Familienmitgliedern berichtet.

Anamnesegespräch Patientin: Die Patientin (II-2) berichtete im Telefongespräch von
einem weiteren betroffenen Angehörigen. Ein Cousin väterlicherseits (II-5) hatte in
der Kindheit epileptische Anfälle. Diese konnte die Patientin nicht näher beschrei-
ben.

Angehörigengespräch: Eine Kontaktaufnahme mit der Familie war seitens der Pati-
entin nicht gewünscht.

3.2.13

Familie Nr.: 29

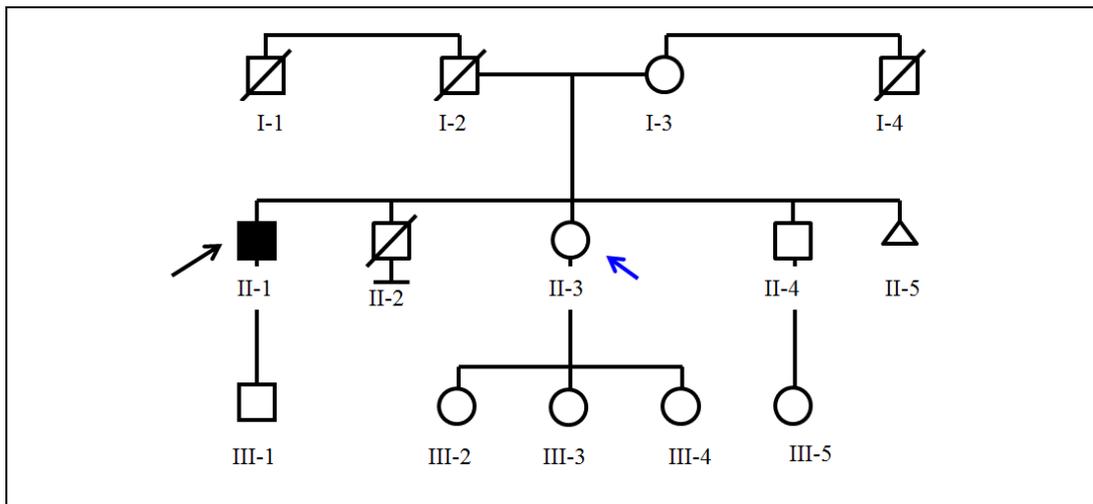


Abb. 18: Stammbaum von Familie Nr. 29: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.13.1 Phänotyp des Patienten (unklassifizierte Epilepsie)

Der 57-jährige Patient (II-1) litt seit seinem 54. Lebensjahr an einer Epilepsie, deren genauere Klassifizierung und Ätiologie bisher unklar ist. Im Rahmen des VEM im Alter von 56 Jahren beschrieb er vier stattgefundenene generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Zu Beginn verspürte er jeweils eine Aura, meist als „komisches Gefühl im Kopf“ bevor es zu einem Bewusstseinsverlust und zu fremdanamnestisch beschriebenen Vokalisationen und Zittern am ganzen Körper kam. Dabei kam es zu Urin- und teilweise auch Stuhlabgang. Postiktal lag meist eine verzögerte Reorientierung vor. Die Dauer der Anfälle war nicht genau zu ermitteln. Risikofaktoren für eine Epilepsie lagen nicht vor. Das EEG im Rahmen des VEM zeigte einen altersentsprechenden Normalbefund ohne Nachweis epilepsietypischer Potentiale. Epileptische Anfälle konnten trotz Medikamentenreduktion nicht aufgezeichnet werden. Das 3T-cMRT zeigte keinen Anhalt für epileptogene Läsionen. Zum Zeitpunkt des VEM war nicht beurteilbar, ob der Patient medikamentenrefraktär war.

3.2.13.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Der Monitoringbericht beschrieb Fieberkrämpfe bei der Schwester des Patienten (II-3) im zweiten bis vierten Lebensjahr.

Anamnesegespräch Patient: Der Patient gab im Telefongespräch an, dass seine Schwester (II-3) im Alter von acht Jahren vier bis fünf fragliche Anfälle oder Synko-

pen erlitten habe. Er bezeichnete diese auch nach genauerer Nachfrage nicht als Fieberkrämpfe.

Angehörigengespräch (Schwester): Im Telefongespräch mit der Schwester (II-3) zu der FA und zu ihren unklaren Episoden beschrieb sie ihre fraglichen Episoden zwischen dem dritten und sechsten Lebensjahr als Probleme bzw. „Verwachsungen“ des Kleinhirns. Den Begriff „Fieberkrampf“ verneinte sie, da bei den Episoden keine erhöhte Temperatur oder Fieber vorgelegen habe.

Aufgrund der Aussagen der Schwester, ist es unwahrscheinlich, dass Fieberkrämpfe vorgelegen haben und somit keine positive FA vorliegt.

Ein Gespräch mit der Mutter des Patienten war aufgrund einer bestehenden Demenz nicht sinnvoll und wurde daher nicht angefragt.

3.2.14 Familie Nr.: 30

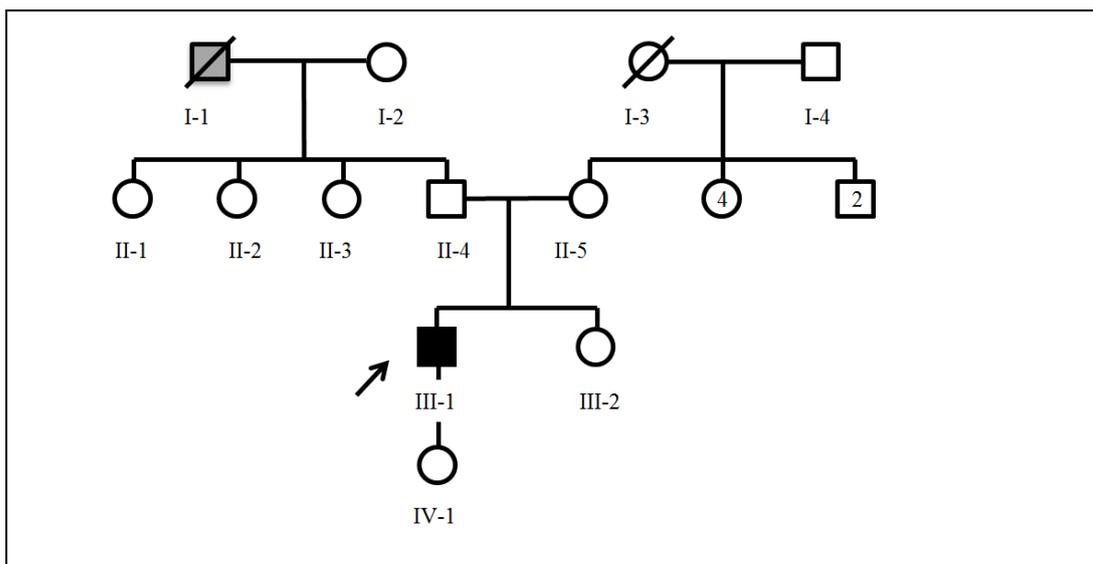


Abb. 19: Stammbaum von Familie Nr. 30; schwarzer Pfeil: Proband; Legende siehe Anhang

3.2.14.1 Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Der 35-jährige Patient (III-1) litt seit seinem 21. Lebensjahr an einer Temporallappenepilepsie links bei unbekannter Ätiologie. Im Rahmen eines nicht-invasiven VEM im September 2014 berichtete der 34-jährige Patient unter zwei Anfallstypen zu leiden. Dabei kam es im Durchschnitt einmal pro Monat zu einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall. Des Weiteren hatte er ca. alle zwei Wochen Anfälle, bei denen er für wenige Sekunden lachen und nesteln würde und im Anschluss eine Aphasie bestand. Diese Anfälle traten meist abends auf. Bei dem Patienten waren

keine Risikofaktoren für eine Epilepsie bekannt. Das EEG im Rahmen des VEM zeigte eine irritative Zone regional mit Maximum temporal links, sowie eine irritative Zone regional mit Maximum parietal links. Zudem zeigte sich eine epileptogene Zone regional mit Maximum temporal links und eine cerebrale Dysfunktion temporal beidseits, links betont. Im 3T-cMRT erfolgte kein sicherer Nachweis einer epileptogenen Läsion. Es fand sich allerdings eine leichte Asymmetrie des posterioren Anteils des Sulcus parahippocampalis zu Gunsten der linken Seite. Der Patient war medikamentenrefraktär.

Mit 35 Jahren folgte ein invasives VEM, welches die Diagnose der Temporallappenepilepsie bestätigte und wenige Monate später wurde eine selektive Amygdala-Hippocampektomie links durchgeführt. Da nur wenig und sehr fragmentiertes Material in die Pathologie geschickt wurde, war eine weitere morphologische und histologische Beurteilung sowie eine Aussage bezüglich einer fraglichen Hippocampuskleiose nicht möglich.

3.2.14.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht wurde ein einmaliger epileptischer Anfall bei dem Großvater väterlicherseits (I-1) im Rahmen einer Meningitis erwähnt.

Anamnesegespräch Patient: Auch im Telefongespräch benannte der Patient (III-1) einen epileptischen Anfall bei dem Großvater väterlicherseits (I-1).

Angehörigengespräch: Der Patient wurde gebeten bei seiner Mutter für ein Gespräch anzufragen. Im Anschluss an das Patientengespräch konnte dieser allerdings nicht mehr telefonisch erreicht werden.

3.2.15 Familie Nr.: 33

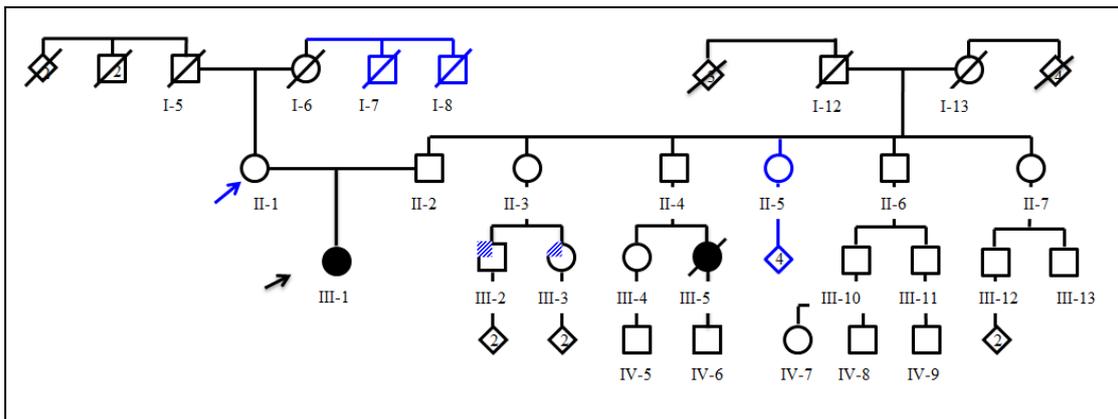


Abb. 20: Stammbaum von Familie Nr. 33: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.15.1 Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie bei kortikaler Dysplasie)

Die 28-jährige Patientin (III-1) litt seit ihrem 24. Lebensjahr unter einer fokalen Epilepsie bei bilateraler periventrikulärer nodulärer Heterotopie. Sie berichtete bei ihrem Aufenthalt im VEM im Alter von 27 Jahren von zwei dialeptischen Anfällen. Bei ihrem ersten Anfall fuhr sie im Auto und konnte sich an eine Strecke von einem halben Kilometer nicht mehr erinnern. Sie spürte im Anschluss ein Kribbeln im rechten Unterarm. Bei ihrem zweiten Anfall schöpfte sie Wasser an einem Teich und fand sich kurze Zeit später im Teich wieder. Die Patientin berichtete nicht über epilepsietypische Risikofaktoren. Im EEG im Rahmen des VEM zeigten sich eine leichte diffuse Enzephalopathie und eine cerebrale Dysfunktion bi-temporal, rechts betont. Es zeigten sich keine Anfallsmuster, jedoch einmalig eine TIRDA (temporale intermittierende rhythmische delta Aktivität) temporal beidseits mit Maximum rechts als Hinweis auf eine erhöhte cerebrale Erregbarkeit. Im 3T-cMRT waren mehrere periventrikuläre noduläre Heterotopien links und zwei rechts sichtbar, welche als epileptogene Läsionen in Frage kommen. Zum Zeitpunkt des VEM war nicht beurteilbar, ob die Patientin medikamentenrefraktär war, da zuvor keine Einnahme antiepileptischer Medikation erfolgte.

3.2.15.2 Familienanamnese

Arztbrief: Im Arztbrief wurde von einer Cousine der Patientin berichtet, die an einer Epilepsie litt.

Anamnesegespräch Patientin: Die Patientin (III-3) berichtete im Telefongespräch von einer Cousine (III-5), die mit 35 Jahren an einem epileptischen Anfall verstarb. Ihre Epilepsie war seit ihrer Kindheit bekannt und sie war mit Antiepileptika medikamentös eingestellt.

Angehörigengespräch (Mutter): Auch die Mutter (II-1) berichtete von der Cousine (III-5), die mit 35 Jahren im Rahmen eines epileptischen Anfalls erstickte. Die Cousine litt seit ihrer Kindheit an einer Epilepsie und hatte im Verlauf mehrere generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Die Mutter berichtete außerdem, dass eine weitere Cousine (III-2) und ein Cousin (III-3) jeweils an mehreren Fieberkrämpfen in der Kindheit litten. Weitere Aussagen waren nicht möglich und eine Kontaktaufnahme mit diesen wurde seitens der Mutter nicht gewünscht.

3.2.16 Familie Nr.: 35

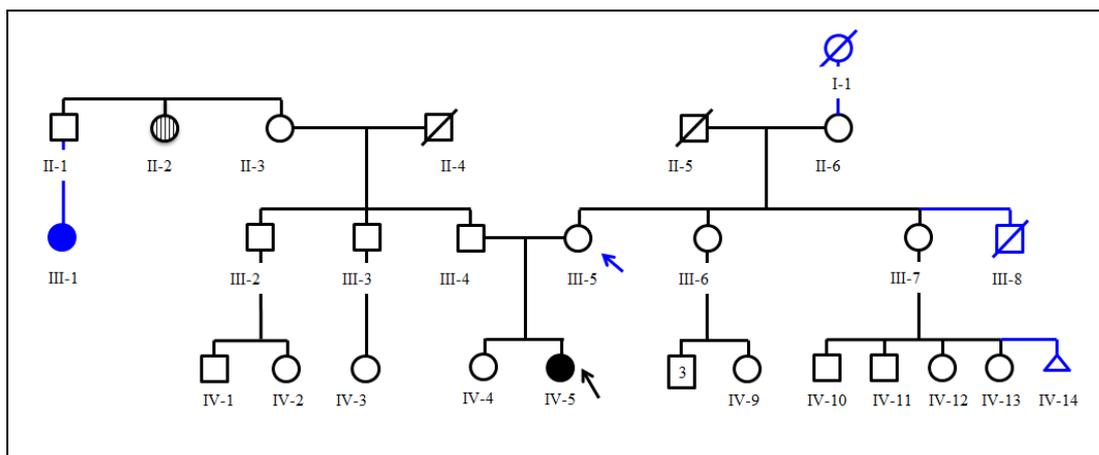


Abb. 21: Stammbaum von Familie Nr. 35: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.16.1 Phänotyp der Patientin (genetisch generalisierte Epilepsie)

Die 26-jährige Patientin (IV-5) litt seit ihrem 18. Lebensjahr unter einer juvenilen Abscencenepilepsie, die zu den genetisch generalisierten Epilepsien gehört und somit genetischer Ätiologie ist. Im Rahmen des VEM beschrieb die 24-jährige Patientin, dass sie seit diesem Zeitpunkt ca. einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall pro Monat habe. Anfangs seien diese nur nächtlich aufgetreten, seit dem 23. Lebensjahr traten diese auch tagsüber, vor allem nach Schlafmangel auf. Die Anfälle kündigten sich ca. 30 Minuten vorher mit kurzen "Aussetzern" während einer Unterhaltung und Schwindelgefühl sowie leichten Zuckungen im Gesicht an. Risikofaktoren für eine Epilepsie verneinte die Patientin. Im EEG beim VEM zeigten sich generalisierte

4-5 Hz Spike-Wave-Komplexe. Weiterhin wurde ein primär generalisierter tonisch-klonischer Anfall aufgezeichnet, der mit Myoklonien in den Beinen begann. Vor diesem Anfall traten deutlich gehäuft generalisierte Spike-Wave-Komplexe auf. Teilweise zeigte sich ein Innehalten in der aktuellen Tätigkeit im Sinne eines typischen dialeptischen Anfalls. Insgesamt sprachen die Befunde des Video-EEG-Monitorings für eine genetisch generalisierte Epilepsie. Es lag kein cMRT-Befund vor. Die Patientin war medikamentenrefraktär.

3.2.16.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht wurde eine blande FA angegeben.

Anamnesegespräch Patientin: Die Patientin (IV-5) berichtete im Telefongespräch von der Schwester ihrer Großmutter (II-2), die fraglich unter einer Epilepsie litt.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter (III-5) berichtete ebenfalls von der fraglichen Epilepsie bei der Schwester ihrer Schwiegermutter (II-2). Mit zehn Jahren bestanden bei dieser eine längere Zeit unklare Krämpfe der Extremitäten. Des Weiteren berichtete die Mutter von einer Großcousine der Patientin (III-1), die an Epilepsie leidet. Nähere Informationen konnte die Mutter nicht dazu geben und eine Kontaktaufnahme zu den (fraglich) betroffenen Familienmitgliedern war nicht erwünscht.

3.2.17 Familie Nr.: 36

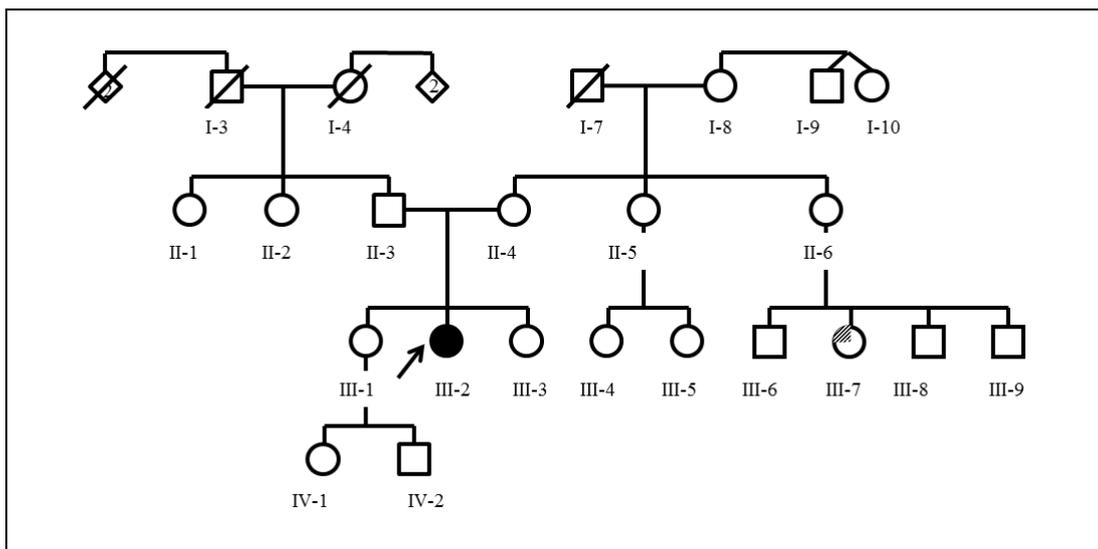


Abb. 22: Stammbaum von Familie Nr. 36; schwarzer Pfeil: Probandin; Legende siehe Anhang

3.2.17.1 Phänotyp der Patientin (duale Pathologie)

Die 31-jährige Patientin (III-2) litt seit ihrem 29. Lebensjahr an einer Temporallap-penepilepsie rechts bei einer Hippocampussklerose links. Im Rahmen des VEM im Alter von 29 Jahren berichtete sie von zwei generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, denen eine Aura von Übelkeit und Schwindel vorausging. Außerdem beschreibt die Patientin ein sieben bis achtmal pro Monat auftretendes Auragefühl, mit Benommenheit, Schwindel, Angst und Übelkeit sowie einem Gefühl einer fremden Umgebung. Die Patientin gab an, in der Kindheit zwei Schädel-Hirn-Traumata mit Bewusstseinsverlust erlitten zu haben. Andere Risikofaktoren für eine Epilepsie waren nicht bekannt. Das EEG zeigte eine leichte diffuse Enzephalopathie sowie eine cerebrale Dysfunktion bitemporal. Es zeigte sich eine irritative Zone rechts temporal. Im 3T-cMRT fanden sich morphometrisch und volumetrisch Zeichen einer Hippocampus- und Amygdalasklerose links, allerdings ohne Signalanhebung in der FLAIR-Sequenz, und beidseits parietale Hirnparenchymregression. Dieser Befund spricht für eine Hippocampussklerose. Eine Medikamentenrefraktärität war zum Zeitpunkt des VEM nicht beurteilbar.

3.2.17.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht wurden keine weiteren betroffenen Familienmitglieder erwähnt.

Anamnesegespräch Patientin: Im Telefongespräch gab die Patientin (III-2) an, dass eine Cousine (III-7) in der Kindheit ein bis zweimal unter Fieberkrämpfen litt.

Angehörigengespräch: Die Mutter stimmte einer Kontaktaufnahme zur Durchführung eines Aufklärungsgesprächs zu, sendete jedoch die Einverständniserklärung nicht zurück, so dass kein Angehörigengespräch erfolgen konnte.

3.2.18 Familie Nr.: 38

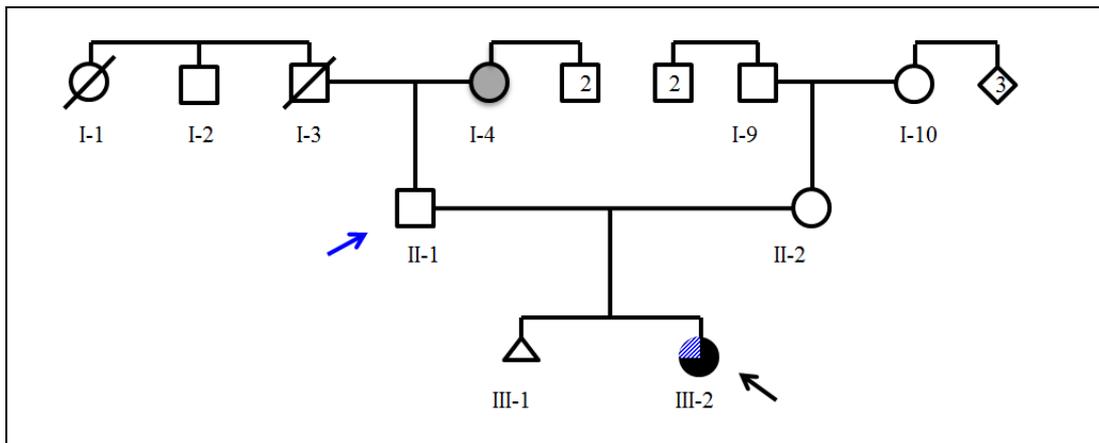


Abb. 23: Stammbaum von Familie Nr. 38: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragter Angehöriger; Legende siehe Anhang

3.2.18.1 Phänotyp der Patientin (unklassifizierte Epilepsie)

Die 11-jährige Patientin (III-2) litt seit ihrem fünften Lebensjahr unter einer nicht näher klassifizierten Epilepsie bei unklarer Ätiologie. Im Monitoringbericht wurden ein Panayiotopoulos-Syndrom oder kindliche Absencenepilepsie als mögliche Diagnosen diskutiert. Bei ihrem Aufenthalt im VEM im November 2014 berichteten die Eltern, dass die damals neunjährige Patientin bis zum siebten Lebensjahr fünf Anfälle hatte. Dabei überstreckte sie den Kopf und es bestand eine beidseitige Tonisierung des Körpers. Zusätzlich seien auch Kloni sichtbar gewesen. Zudem hatte die Patientin auch seit dem vierten Lebensjahr dialeptische Anfälle, die ca. zehn Sekunden andauerten und bei denen sie nicht reagierte und einen starren Blick aufwies. Diese seien bis zu zehnmal pro Tag aufgetreten. Zum Zeitpunkt des VEM war die Patientin unter antiepileptischer Medikation seit drei Jahren anfallsfrei und somit nicht medikamentenrefraktär. Im zweiten Lebensjahr erlitt die Patientin einen Fieberkrampf. Die Mutter berichtete, dass sie ab der 16. Schwangerschaftswoche Wehenhemmer einnehmen und liegen musste. Die Geburt in der 39. Woche verlief problemlos. Im EEG zeigten sich Sharp-Waves parietooccipital beidseits, z.T. symmetrisch, z.T. asymmetrisch mit seitenwechselndem Maximum. Weiterhin kam es nach Augenschluss zum Auftreten einer generalisierten Alpha-Aktivität mit eingestreuten epileptischen Potenzialen biparietooccipital. Epileptische Anfälle wurden nicht aufgezeichnet. Das VEM sprach für einen Focus parietooccipital beidseits. Ein cMRT-Befund lag nicht vor.

3.2.18.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht wurde angegeben, dass die Großmutter väterlicherseits in der Kindheit einen Anfall erlitt, wobei keine ärztliche Abklärung oder Medikation erfolgte.

Angehörigengespräch (Vater): Im Telefongespräch berichtete der Vater (II-1), dass seine Mutter (I-4) im Alter von 6 Jahren einen einmaligen Krampfanfall erlitten habe, der nicht weiter abgeklärt wurde.

Ein Gespräch mit der Großmutter der Patientin (I-4) war seitens der Familie nicht erwünscht.

3.2.19 Familie Nr.: 44

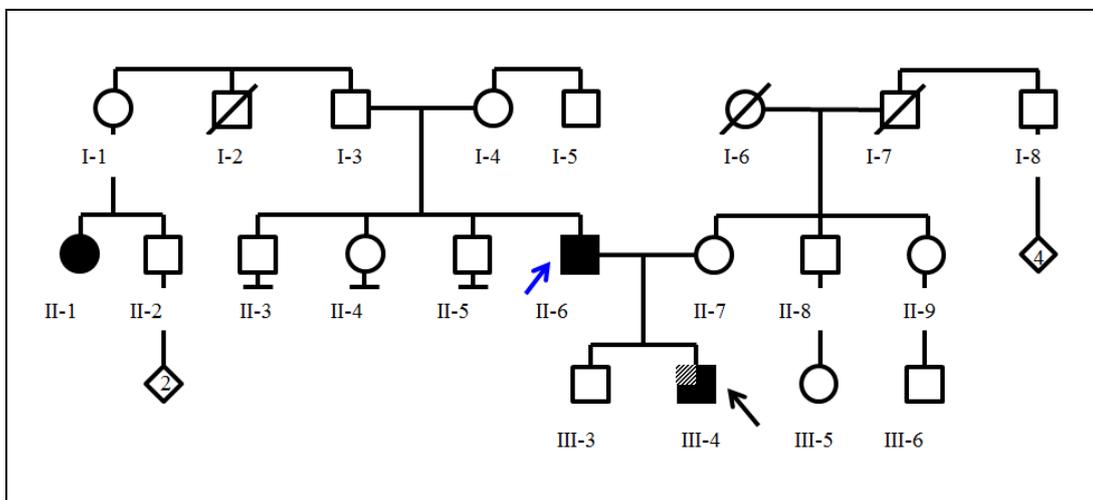


Abb. 24: Stammbaum von Familie Nr. 44: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragter Angehöriger; Legende siehe Anhang

3.2.19.1 Phänotyp des Patienten (unklassifizierte Epilepsie)

Der 19-jährige Patient (III-4) litt seit seinem zweiten Lebensjahr unter einer nicht näher klassifizierten Epilepsie bei unklarer Ätiologie. Im Rahmen des VEM im Alter von 18 Jahren berichtete die Mutter von nächtlichen Anfällen, bei denen es beim Aufwachen zu einem Zucken der Augenlider kam. Daraufhin richtete sich der Patient mit schlaffem Gesichtsausdruck auf und nestelte am rechten Arm. Teilweise kam es auch zu oralen Automatismen. Die Anfälle dauerten etwa zwei Minuten, wobei die Häufigkeit wegen der nächtlichen Anfälle unklar war. Der Patient bemerkte in manchen Fällen das Blinzeln des rechten Augenlides. Seit etwa dem fünften bis sechsten Lebensjahr trat zusätzlich eine Verkrampfung des rechten Beines oder des rechten Armes nach längerer Belastung dieser Extremität auf. Außerdem berichtete die Mut-

ter, dass nach längerem Sprechen oder Kauen manchmal Dystonien im Mundbereich auftraten. In seinem zweiten Lebensjahr erlitt der Patient drei Fieberkrämpfe, bei denen er bei Fieber für fünf Minuten einen schlaffen Körpertonus aufwies. Weitere epilepsietypische Risikofaktoren wurden nicht beschrieben. Im EEG zeigte sich eine intermittierende Verlangsamung generalisiert, rechtshemisphärisch und links temporal. Nach Absetzen der antiepileptischen Medikation traten generalisierte Spike-Wave-Komplexe mit Maximum links frontal sowie repetitive Spikes mit Maximum zentral bei Cz, etwas rechtsbetont auf. Bei Episoden mit Dyskinesien ließ sich kein Anfallsmuster finden. Ein cMRT-Befund lag nicht vor. Es bestand eine Medikamentenrefraktärität.

3.2.19.2 Familienanamnese

Arztbrief: Im Arztbrief vom VEM wurde bezüglich der FA von der Mutter angegeben, dass der Vater im 31. Lebensjahr zwei generalisiert tonisch-klonische Anfälle erlitt. Das EEG sei unauffällig gewesen. Daraufhin bekam er Carbamazepin, welches er zum Zeitpunkt des VEM immer noch einnehme. Eine Cousine des Vaters litt unter einer Epilepsie beim Aufwachen und nehme Phenytoin ein. Darüber hinaus habe eine Cousine der mütterlichen Großmutter unter einer Epilepsie in der Jugend gelitten.

Anamnesegespräch Patient: Der Patient gab bei der Anfrage für ein Gespräch direkt an seinen Vater weiter, mit der Aussage, dass dieser mehr Ahnung über die Familie habe.

Anamnesegespräch/Angehörigengespräch (Vater): Im Telefongespräch berichtete der Vater (II-6) von seinen beiden generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (nähere Infos s.o.). Außerdem erwähnte er seine Cousine (II-1), die im Kindesalter an epileptischen wahrscheinlich fokalen Anfällen litt und lange Zeit Medikamente dafür einnahm. Von der betroffenen Cousine der mütterlichen Großmutter berichtete er nicht. Eine Kontaktaufnahme zu der Cousine war seitens des Vaters nicht erwünscht.

Phänotyp des Vaters: Der 50-jährige Vater des Patienten (II-6) erlitt mit jeweils 31 und 32 Jahren einen generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfall. Beide Anfälle begannen aus dem Schlaf heraus und hatten einen tonischen Beginn auf den Kloni folgten. Die Ehefrau berichtete, dass der Vater des Patienten im Anschluss an die Kloni unruhig umherlief und „wirr“ redete. Bei dem Vater setzte die Erinnerung erst wieder im Krankenhaus ein. Den zweiten Anfall unterbrach die Ehefrau mit Benzodiazepinen. Der Vater selbst gab eine schnelle Reorientierung an, die Ehefrau be-

schrieb allerdings eine verzögerte Reorientierung mit verwaschener Sprache für mehrere Stunden. Der Patient gab an, in der Zeit vor den Anfällen unter großem Stress gestanden zu haben. Seit dem zweiten Anfall nahm er bis Zeitpunkt des Telefongesprächs Carbamazepin ein und war in dieser Zeit anfallsfrei und nicht medikamentenrefraktär. Der Patient berichtete, dass das EEG und auch die MRT keine Auffälligkeiten zeigten.

3.2.20 Familie Nr.: 45

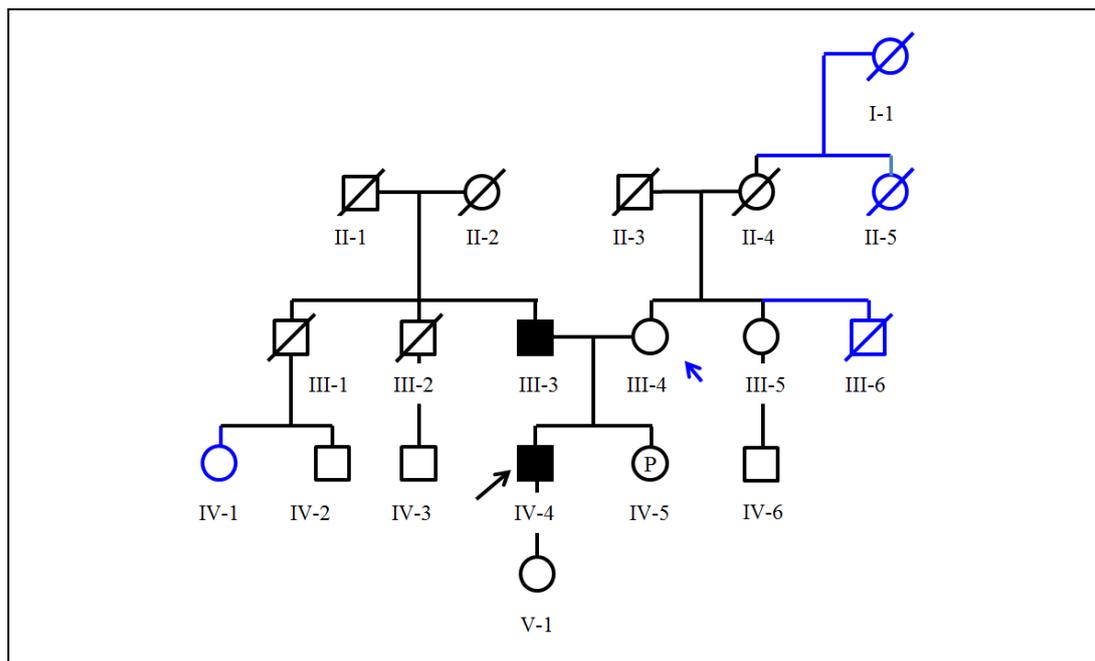


Abb. 25: Stammbaum von Familie Nr. 45: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.20.1 Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Der 39-jährige Patient (IV-4) litt seit seinem 36. Lebensjahr an einer fokalen Epilepsie unbekannter Ätiologie. Im Rahmen des VEM im Februar 2015 berichtete er, dass er drei generalisiert tonisch-klonische Anfälle erlitten habe. Alle Anfälle kamen aus dem Schlaf heraus und es kam beim ersten Anfall fremdanamnestisch zu einem Initialschrei, allgemeiner Verkrampfung und einem Zungenbiss. Außerdem beschrieb er das Auftreten eines Tunnelblicks und Schwindel ca. alle drei bis vier Monate. Epilepsietypische Risikofaktoren lagen nicht vor. Das EEG zeigte eine leichte diffuse Enzephalopathie, ohne Nachweis epilepsietypischer Potenziale oder Anfallsmuster. Im cMRT nach Epilepsieprogramm fand sich keine epileptogene Läsion. Es war nicht beurteilbar, ob der Patient medikamentenrefraktär war.

3.2.20.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht wurde eine strukturelle Epilepsie bei dem Vater des Patienten aufgrund eines Hirntumors beschrieben.

Anamnesegespräch Patient: Der Patient (IV-4) berichtete im Telefongespräch von der strukturellen Epilepsie seines Vaters (III-3) bei Vorliegen eines Hirntumors.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter des Patienten (III-4) berichtete nicht von Epilepsie, Fieberkrämpfen oder einmaligen Anfällen betroffener Familienmitglieder.

3.2.21 Familie Nr.: 47

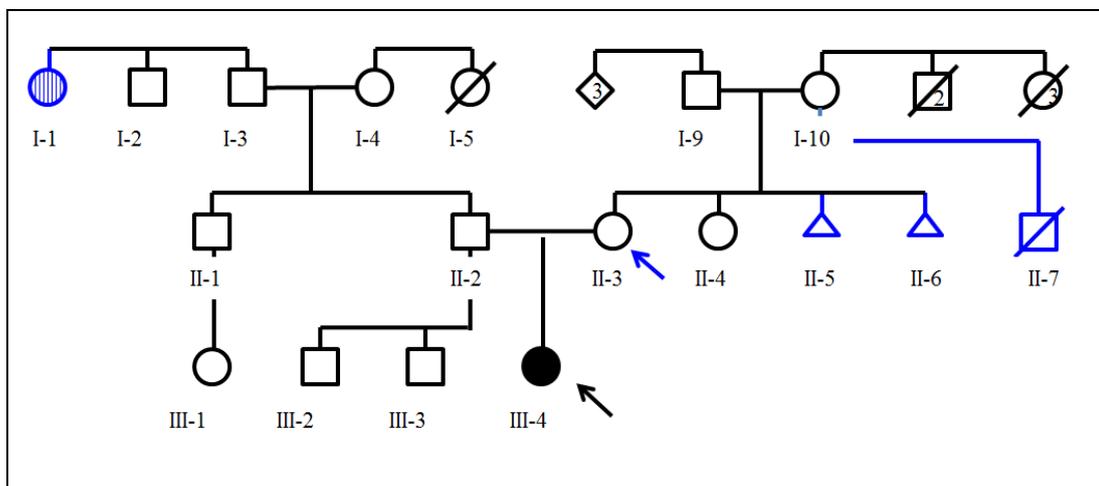


Abb. 26: Stammbaum von Familie Nr. 47: schwarzer Pfeil Probandin, blauem Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.21.1 Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Die 24-jährige Patientin (III-4) litt unter einer fokalen Epilepsie rechtshemisphärisch bei unbekannter Ätiologie. Im Rahmen des VEM berichteten die damals 23-jährige Patientin und ihre Mutter, dass erstmals im Alter von zwei Jahren ein tonisch-klonischer Anfall des linken Arms auftrat. Außerdem kam es mehrfach zu generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Zwischenzeitlich kam es zu einer zehnjährigen Anfallsfreiheit, woraufhin die Medikamente abgesetzt wurden. Seit dem 16. Lebensjahr erlitt die Patientin wieder fokale Anfälle mit einer Aura mit Schwindel, Übelkeit, Angstgefühl und einem metallischen Geschmack. Außerdem bemerkte die Patientin eine tonische Verkrampfung des linken Arms und teilweise spürte sie eine Oberkörpermitbeteiligung in Form einer Vorbeugung. Dabei war sie wach, konnte sich aber nicht immer adäquat äußern. Manchmal nässte sie dabei ein. Diese Anfälle dauerten bis zu zwei Minuten und traten etwa ein- bis zweimal pro Woche auf. Gene-

ralisierte tonisch-klonische Anfälle traten nur selten auf. Als Trigger benannte die Patientin Emotionen wie Wut und Frustration. Also Risikofaktoren lagen eine Spina bifida aperta mit Meningomyelozele und ein Hydrozephalus vor. Im EEG zeigten sich eine leichte diffuse Enzephalopathie sowie eine cerebrale Dysfunktion beidseits. Außerdem war ein Anfallsbeginn mit breiter Verteilung lateral rechts, mit Maximum rechts frontotemporo-parietal erkennbar. Im cMRT nach Epilepsieprogramm ergab sich folgender Befund: Hypotrophie des Hippocampus beidseits mit geringer FLAIR-Signalanhebung in diesem Bereich beidseits. Bekannte ausgeprägte Aplasie bis Hypoplasie des dorsalen Corpus callosum und eine unveränderte Erweiterung der Sulci frontoparietal am Falx beidseits mit unverändertem schmalem Hygrom parafalxial beidseits. Die Patientin war medikamentenrefraktär.

3.2.21.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht wurde eine blande FA bezüglich Epilepsie, Fieberkrämpfen oder einmaligen Anfällen angegeben.

Anamnesegespräch Patientin: Die Patientin (III-4) berichtete von keinen weiteren betroffenen Familienangehörigen.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter der Patientin (II-3) berichtete, dass eine Großtante der Patientin väterlicherseits (I-1) an einer Epilepsie leiden könnte. Diese war geistig retardiert und litt wahrscheinlich an Krampfanfällen. Da die Mutter keinen Kontakt mehr zum Vater der Patientin hatte, waren keine weiteren Aussagen möglich und auch keine Kontaktaufnahme erwünscht.

3.2.22

Familie Nr.: 48

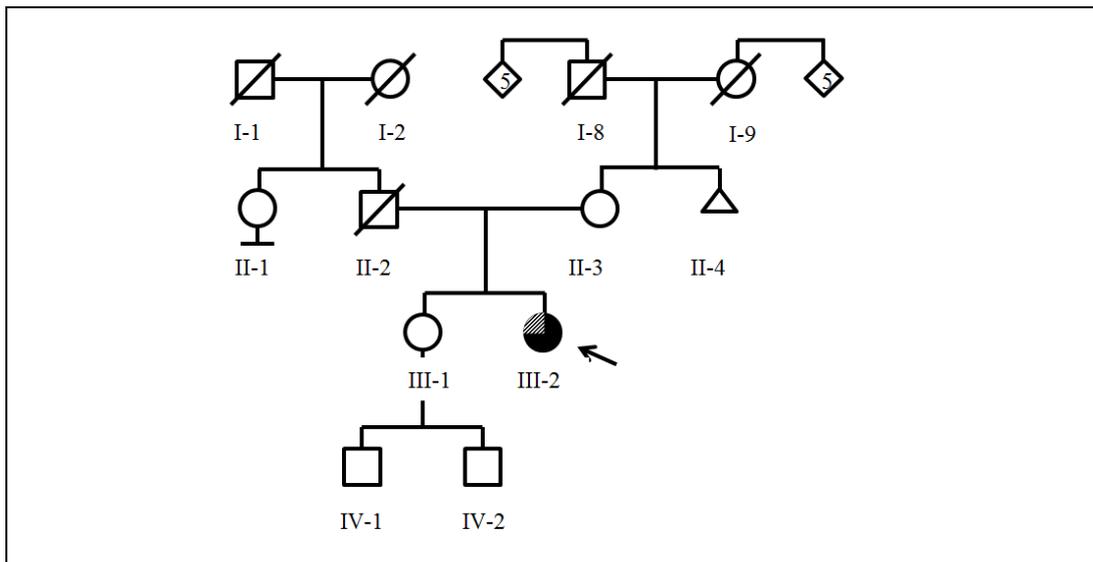


Abb. 27: Stammbaum von Familie Nr. 48: schwarzer Pfeil: Probandin; Legende siehe Anhang

3.2.22.1 Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie läSIONS-negativ)

Bei der 37-jährigen Patientin (III-2) bestand der Verdacht auf eine Temporallappenepilepsie links bei fraglich beginnender Hippocampussklerose links. Im VEM im Alter von 36 Jahren berichtete sie, dass sie erstmals mit 27 Jahren eine Episode hatte, bei der sie fremdanamnestic beschrieben nachts aphasisch im Bett gesessen und gehustet habe. Sieben Jahre später kam es zu einer weiteren Episode, bei der nachts tonische Verkrampfungen des Gesichts auftraten. Mit 36 Jahren erlitt die Patientin einen sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfall, seitdem stand sie unter medikamentöser Therapie. Es war nicht zu beurteilen, ob die Patientin zum Zeitpunkt des VEM medikamentenrefraktär war. Die Patientin gab im Telefongespräch an, einen Fieberkrampf in der Kindheit erlitten zu haben. In einem auswärtigen cMRT mit KM fand sich der Verdacht auf eine beginnende Hippocampussklerose links mit begleitender, ca. sieben mm durchmessender Fissura choroidea Zyste links. Differentialdiagnostisch kam eine niedriggradige Neoplasie in Betracht. Im EEG zeigte sich ein altersentsprechender Normalbefund ohne Nachweis epilepsietypischer Potenziale oder Anfallsmuster.

3.2.22.2 Familienanamnese

Arztbrief: Im Arztbrief vom VEM wurde angegeben, dass eine Tante väterlicherseits an einer Epilepsie und einer Schizophrenie litt.

Anamnesegespräch Patientin: Die Patientin (III-2) berichtete im Telefongespräch, dass ihre Tante väterlicherseits (II-1) unter einer Schizophrenie leide, aber die Epilepsie erwähnt sie im Gegensatz zum VEM auch nach expliziter Nachfrage nicht.

Angehörigengespräch: Da die Mutter (II-3) der Patientin nach Aussage dieser die gleichen Antworten auf die gestellten Fragen geben würde, war eine Kontaktaufnahme seitens der Patientin nicht erwünscht. Da die Patientin die fragliche Epilepsie ihrer Tante (II-1) nicht erwähnte, kam hier eine Kontaktaufnahme nicht in Frage.

3.2.23 Familie Nr.: 49

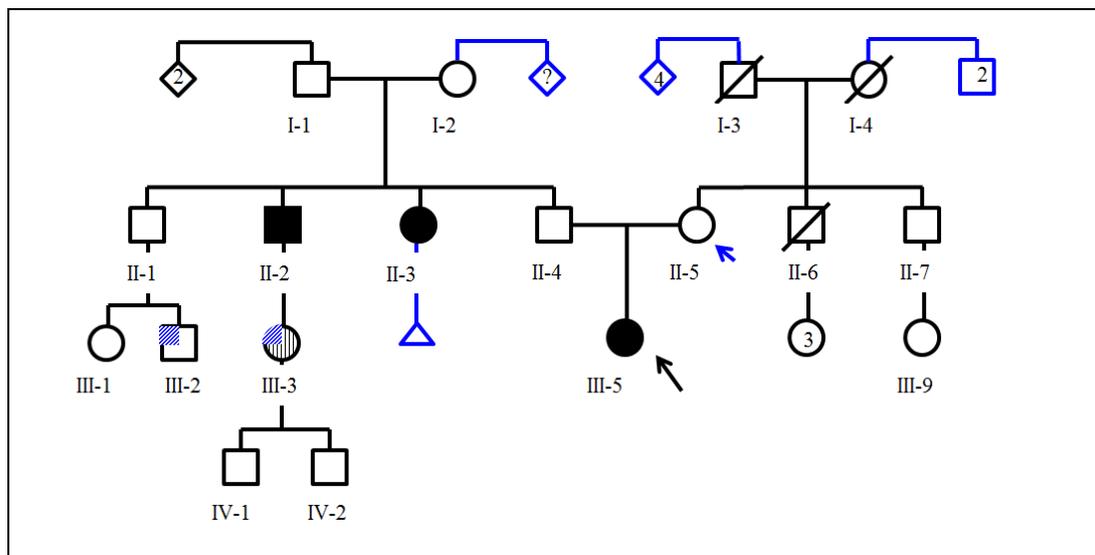


Abb. 28: Stammbaum von Familie Nr. 49: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.23.1 Phänotyp der Patientin (genetisch generalisierte Epilepsie)

Die 24-jährige Patientin (III-5) litt seit dem 15. Lebensjahr an einer genetisch generalisierten Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Im Rahmen des VEM im Alter von 23 Jahren berichtete sie von Anfällen mit einem Benommenheitsgefühl und anschließender Bewusstlosigkeit. Fremdanamnistisch beschrieben Angehörigen motorische Entäußerungen der Arme und Beine, manchmal auch Einnässen oder Zungenbiss. Die Anfälle traten häufiger perimenstruell auf und die Patientin gab ca. einen Anfall alle drei bis vier Monate an. Das EEG zeigte eine leichte diffuse Enzephalopathie sowie eine generalisiert erhöhte cerebrale Erregbarkeit und war mit einer generalisierten Epilepsie vereinbar. Risikofaktoren wie Fieberkrämpfe wurden von der Patientin verneint. Eine positive FA lag vor. Ein cMRT-Befund lag nicht vor. Die Patientin war medikamentenrefraktär.

3.2.23.2 Familienanamnese

Arztbrief: Im Arztbrief des VEM war eine positive FA für einen Onkel, eine Tante und eine Cousine väterlicherseits aufgeführt. Sie litten alle unter einer generalisierten Epilepsie.

Anamnesegespräch Patientin: Im Telefongespräch berichtete die Patientin (III-5) von der Tante (II-3) und einem Onkel (II-2) väterlicherseits, die an Epilepsie leiden. Der betroffene Onkel erlitt zwei Anfälle beginnend mit dem 18. Lebensjahr und nahm Antiepileptika ein. Die Tante litt ebenfalls unter Anfällen und nahm auch eine längere Zeit Antiepileptika ein. Weiterhin berichtete die Patientin, dass bei einer Cousine (III-3) der Verdacht auf eine Epilepsie bestand.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter (II-5) berichtete im Telefongespräch ebenfalls über den betroffenen Onkel (II-2) und die betroffene Tante väterlicherseits (II-3). Sie gab an, dass II-2 sechs Jahre lang Antiepileptika einnahm. Bei der Cousine der Patientin (III-3) väterlicherseits, bei der die Patientin einen Verdacht auf eine Epilepsie angab, berichtete die Mutter nur, dass diese an einem Fieberkrampf litt. Unter zwei Fieberkämpfen litt laut Aussage der Mutter ein Cousin der Patientin väterlicherseits (III-2) im ersten Lebenshalbjahr.

Weitere Angehörigengespräche: Aufgrund der weiteren betroffenen Familienmitglieder wurde versucht, Kontakt zum Onkel väterlicherseits (II-2) aufzunehmen. Es gelang eine Kontaktaufnahme. Nach der Rücksprache mit seinem Hausarzt wollte der Onkel sich bei Bereitschaft zur Teilnahme melden, dies geschah aber nicht.

3.2.24

Familie Nr.: 50

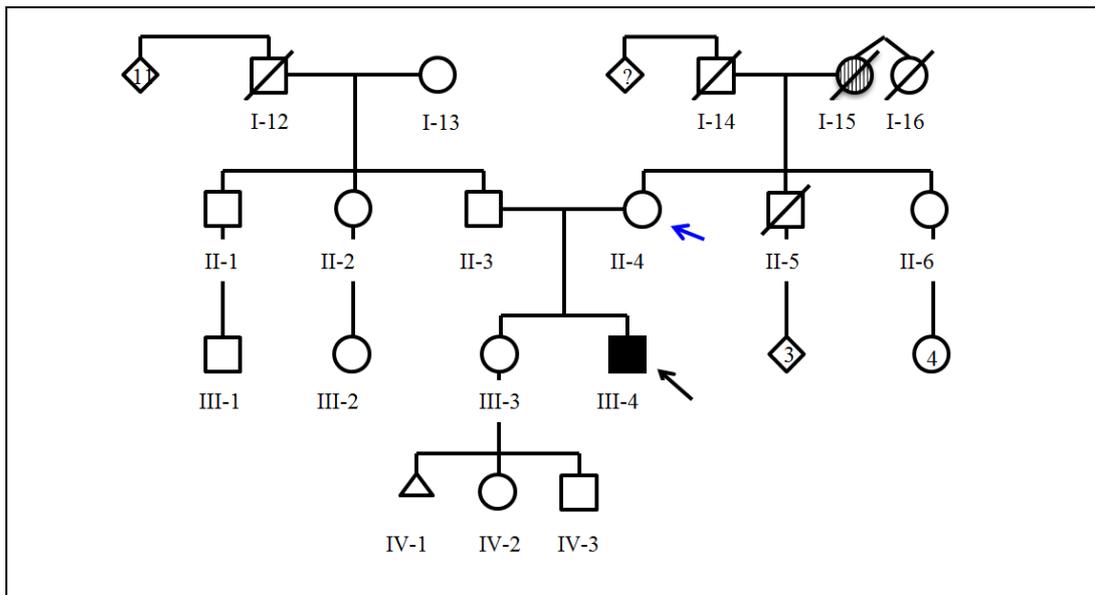


Abb. 29: Stammbaum von Familie Nr. 50: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.24.1 Phänotyp des Patienten (duale Pathologie)

Der 27-jährige Patient (III-4) litt seit seinem zehnten Lebensjahr an einer multifokalen Epilepsie bei beidseitiger Hippocampussklerose. Im Rahmen des VEM im Alter von 26 Jahren berichteten die Eltern von aktuell drei unterschiedlichen Anfallstypen. In der Vergangenheit kam es zu generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, der letzte lag allerdings schon mehrere Jahre zurück. Außerdem kam es ein- bis zweimal pro Woche zu dialeptischen Anfällen und zu atonischen Anfällen, die mehrmals pro Woche auftraten und bei denen der Patient in sich zusammensackte und für mehrere Minuten nicht ansprechbar war. Der Patient hatte keine epilepsietypischen Risikofaktoren, aber von Geburt an eine Dandy-Walker-Malformation mit Kleinhirnunterwurmhypoplasie. Das EEG zeigt eine leichte diffuse Enzephalopathie und eine cerebrale Dysfunktion frontotemporal beidseits. Es zeigten sich keine Anfallsmuster oder epilepsietypische Potentiale. In einem cMRT nach Epilepsieprogramm fand sich eine diffuse cerebelläre Atrophie und eine geringe symmetrische Volumenminderung des Hippocampus beidseits ohne FLAIR-Signalanhebung unklarer Genese. Es bestand der hochgradige Verdacht auf eine Hippocampussklerose beidseits. Der Patient war medikamentenrefraktär.

3.2.24.2 Familienanamnese

Arztbrief: Laut Arztbrief vom VEM litt eine Großmutter des Patienten fraglich an einer Epilepsie.

Angehörigengespräch/Anamnesegespräch Mutter: Da der Patient von Geburt an geistig behindert war, wurde das Gespräch mit der Mutter des Patienten geführt. Die Mutter (II-4) des Patienten berichtete, dass die Großmutter des Patienten (I-15) fraglich an einer Epilepsie litt. In den letzten Jahren vor ihrem Tod sei sie öfter plötzlich umgekippt und in den letzten vier Tagen vor dem Tod erlitt sie mehrere Anfälle. Weitere Informationen waren nicht in Erfahrung zu bringen.

3.2.25 Familie Nr.: 61

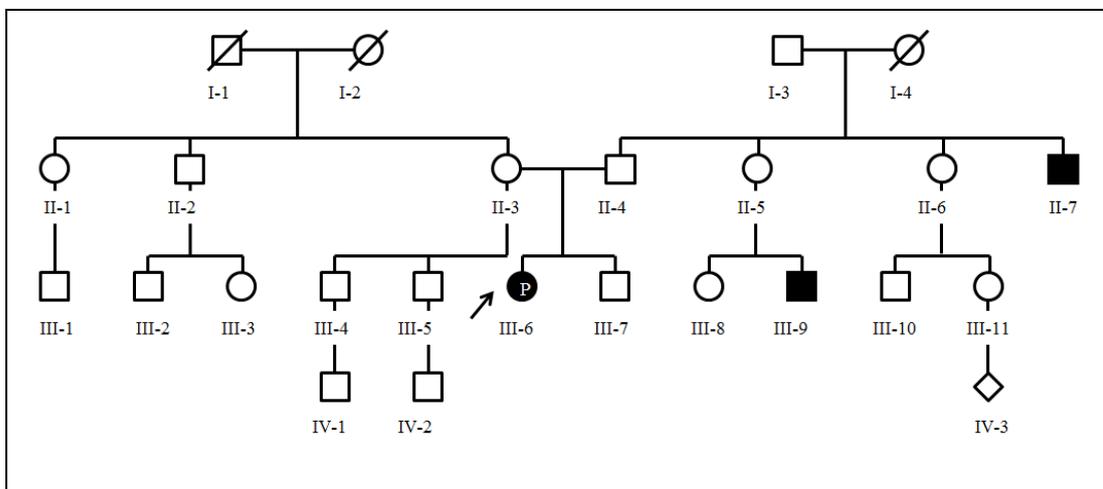


Abb. 30: Stammbaum von Familie Nr. 61: schwarzer Pfeil: Probandin; Legende siehe Anhang

3.2.25.1 Phänotyp der Patientin (genetisch generalisierte Epilepsie)

Die 27-jährige Patientin (III-6) litt seit dem 12. Lebensjahr unter einer genetisch generalisierten Epilepsie mit Fotosensitivität und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Im Rahmen des VEM berichtete die 27-jährige Patientin, dass in den letzten neun Jahren sieben generalisiert tonisch-klonische Anfälle stattfanden. In den letzten sieben Jahren war die Patientin unter antiepileptischer Medikation anfallsfrei und stellte sich beim VEM zur Abklärung unklarer Episoden vor. Dabei spürte sie Gänsehaut am Kopf und der ganze Körper versteifte sich. Das EEG zeigte eine leichte diffuse Enzephalopathie sowie eine generalisierte erhöhte cerebrale Erregbarkeit, passend zu einer generalisierten Epilepsie. Die fraglichen Episoden wurden nicht aufgezeichnet. Ein cMRT lag nicht vor und die Patientin war nicht medikamentenrefraktär. Zum Zeitpunkt des Telefoninterviews war die Patientin schwanger.

3.2.25.2 Familienanamnese

Arztbrief: Im Arztbrief vom VEM wurde angegeben, dass ein Cousin und ein Onkel väterlicherseits unter einer Epilepsie litten.

Anamnesegespräch Patientin: Im Telefongespräch gab die Patientin (III-6) an, dass ein Onkel (II-7) und ein Cousin (III-9) unter einer Epilepsie litten. Sie konnte keine weiteren Auskünfte geben.

Angehörigengespräch: Eine Kontaktaufnahme zu den betroffenen Familienmitgliedern oder zu ihren Eltern für ein Gespräch war seitens der Patientin nicht erwünscht.

3.2.26 Familie Nr.: 65

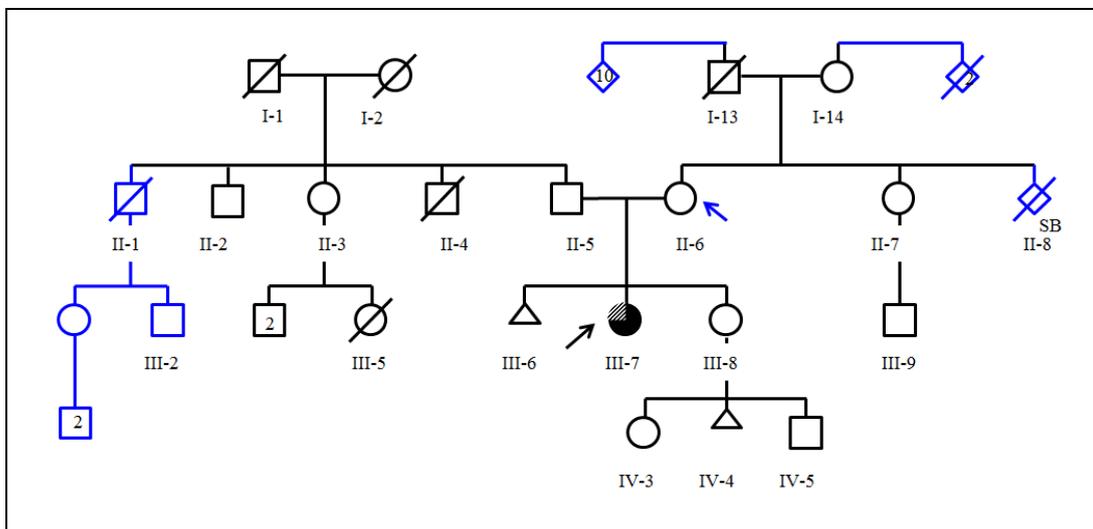


Abb. 31: Stammbaum von Familie Nr. 65: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.26.1 Phänotyp der Patientin (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Die 41-jährige Patientin (III-7) litt seit ihrem 26. Lebensjahr an einer Temporallap-penepilepsie links bei unklarer Ätiologie. Im Rahmen des VEM im Alter von 40 Jahren berichtete sie von zwei generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Der zweite Anfall fand beim Ausschleichen der antikonvulsiven Medikation statt. Diesem ging eine Aura in Form einer Gänsehaut im Nacken voraus und es kam zu einem Zungenbiss. Den dritten Anfall erlitt die Patientin unter Medikation und verspürte eine Aura mit Klingeln oder Rasseln im Kopf. Anschließend entwickelten sich ein verstärkter Speichelfluss und eine Aphasie. Weiterhin hatte die Patientin akustische Halluzinationen im Jahr vor dem VEM ein- bis zweimal pro Monat. Bei der Geburt der Patientin kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung und dann zu einer protrahierten Geburt mit fraglichem hypoxischem Hirnschaden. Andere Risikofaktoren wurden ver-

neint. Ob die Patientin medikamentenrefraktär ist, war nicht zu beurteilen. Das cMRT nach Epilepsieprogramm zeigte keinen Nachweis einer intrakraniellen Raumforderung, einer Hippocampussklerose oder einer intrakraniellen Blutung. Das EEG sprach für eine cerebrale Dysfunktion links temporal, sowie eine epileptogene Zone in diesem Bereich.

3.2.26.2 Familienanamnese

Monitoringbericht: Im Monitoringbericht waren keine weiteren von Epilepsie, Fieberkrämpfen oder einmaligen Anfällen betroffenen Personen erwähnt.

Anamnesegespräch Patientin: Die Patientin gab im Telefongespräch an, dass ihre Schwester (III-8) eventuell Fieberkrämpfe in der Kindheit hatte.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter (II-6) berichtete im Telefongespräch von keinen weiteren betroffenen Familienmitgliedern und erwähnte keine Besonderheiten bei der Schwester (III-8). Daher ist anzunehmen, dass keine Fieberkrämpfe vorlagen.

3.2.27 Familie Nr.: 67

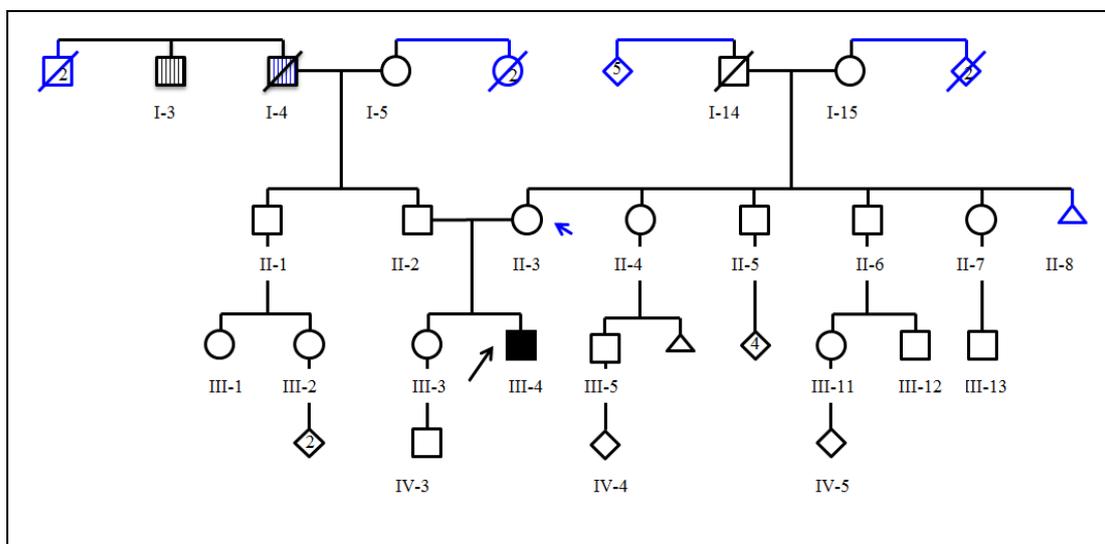


Abb. 32: Stammbaum von Familie Nr. 67: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.27.1 Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Der 42-jährige Patient (III-4) litt seit seinem 40. Lebensjahr an einer Temporallapenepilepsie links bei unklarer Ätiologie. Im Rahmen des VEM im Alter von 40 Jahren berichtete er, dass er mehrmals pro Woche Anfälle mit einer globalen Aphasie und teilweise mit Schmatzen und Nesteln hatte. Hören und Sehen sowie die Motorik waren dabei nicht eingeschränkt. Das EEG zeigte eine erhöhte cerebrale Erregbarkeit

links temporal sowie eine epileptogene Zone in diesem Bereich. Ein cMRT von Oktober 2015 zeigte den Verdacht auf eine Hippocampusklerose links. Der Patient war medikamentenrefraktär.

Mit 41 Jahren wurde bei dem Patienten eine selektive Amygdalahippocampektomie durchgeführt. Er berichtete im Telefongespräch, dass er seitdem ohne antikonvulsive Therapie anfallsfrei sei.

3.2.27.2 Familienanamnese

Arztbrief: Im Arztbrief vom VEM wurde beschrieben, dass ein Großonkel möglicherweise ähnliche Episoden zeigte.

Anamnesegespräch Patient: Im Telefongespräch gab der Patient (III-4) an, dass ein Großonkel väterlicherseits (I-3) möglicherweise an epileptischen Anfällen litt.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter (II-3) berichtete ebenfalls von diesen fraglichen epileptischen Anfällen bei dem Großonkel (I-3). Weiterhin berichtet sie noch von dem inzwischen verstorbenen Großvater (I-4), der bei Bekanntwerden der Epilepsie seines Enkels äußerte, dass er einen solchen Anfall auch einmal im Jahr habe. Weitere Informationen dazu konnte die Mutter nicht geben.

3.2.28 Familie Nr.: 68

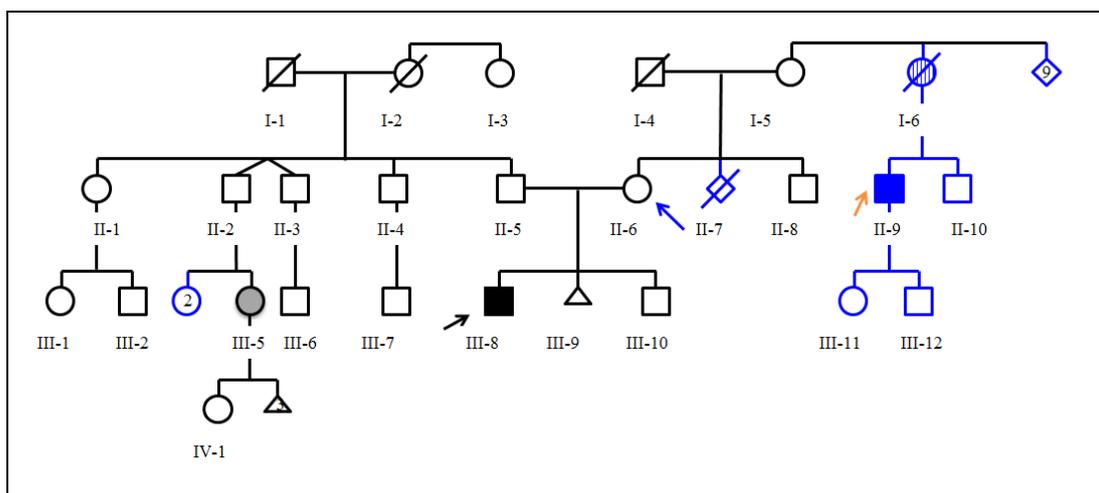


Abb. 33: Stammbaum von Familie Nr. 68: schwarzer Pfeil: Proband markiert, blauer Pfeil: befragte Angehörige, orangefarbener Pfeil: Gespräch mit weiterem betroffenen Angehörigen; Legende siehe Anhang

3.2.28.1 Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Der 26-jährige Patient (III-8) litt seit seinem 18. Lebensjahr unter einer fokalen Epilepsie bei unklarer Ätiologie. Im Alter von 25 Jahren beim VEM berichtete er von

drei generalisiert tonisch-klonischen Anfällen ohne Einnässen und Zungenbiss. Bei seinem zweiten Anfall spürte er vorher eine visuelle Aura (Tunnelblick) und akustische Aura. Außerdem berichtete er von einem zweiten Anfallstyp, bei dem es nach der oben genannten Aura zu einem dialeptischen Anfall kam. Dieser trat zwei- bis dreimal pro Monat auf. In einem cMRT nach Epilepsieprogramm fand sich ein unauffälliger MRT-Hirnparenchyembefund ohne Hippocampussklerose und keinem Anhalt für das Vorliegen einer Raumforderung. Das EEG zeigte einen altersentsprechenden Normalbefund ohne Nachweis epilepsietypischer Potentiale. Ob der Patient zum Zeitpunkt des VEM medikamentenrefraktär war, ist nicht beurteilbar.

3.2.28.2 Familienanamnese

Arztbrief: Laut Arztbrief vom VEM berichtete der Patient von einer Cousine, die während ihrer Schwangerschaft einen einmaligen epileptischen Anfall erlitt.

Anamnesegespräch Patient: Der Patient gab im Telefongespräch ebenfalls den einmaligen Anfall der Cousine (III-5) während der Schwangerschaft an.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter (II-6) berichtete von einer Großtante des Patienten (I-6), die unsicher an einer Epilepsie litt. Außerdem berichtete sie über den Sohn (II-9) dieser Großtante, der sicher an einer Epilepsie litt. Den einmaligen Anfall der Cousine (III-5) erwähnte sie nicht.

Anamnesegespräch II-9: Im Telefongespräch zur Einordnung der Epilepsie des 57-jährigen Angehörigen (II-9) berichtete dieser nicht von einer möglichen Epilepsie seiner Mutter. Allerdings verstarb seine Mutter als er 11 Jahre alt war, sodass es ihm möglicherweise nicht berichtet wurde.

Phänotyp II-9: Der 57-jährige Angehörige (II-9) des Patienten litt seit dem vierten Lebensjahr an einer nicht näher zu klassifizierenden Epilepsie. Dabei berichtete er im Telefongespräch von zwei bis drei generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, von denen ihm erzählt wurde. Diese traten innerhalb von sechs Wochen immer aus dem Schlaf heraus auf. Fremdanamnestisch beschrieb er Verkrampfungen am ganzen Körper, Schaum vor dem Mund und starke Lautäußerungen, die die Eltern weckten. An die Anfälle selbst hat er keinerlei Erinnerungen. Er erinnerte sich postiktal an ein komisches Gefühl in Augen und Mund („wie Eiweißfäden“), welches er heute auch noch nach Alkoholgenuss manchmal habe. In dieser Zeit litt er unter großen psychischen Stress durch die sich ankündigende Trennung seiner Eltern. Er wurde medi-

kamentös eingestellt und nahm diese bis zum 18. Lebensjahr. Seit den anfänglichen generalisiert tonisch-klonischen Anfällen traten keine weiteren auf. Er berichtete von einer weiteren Episode, bei der er mit Mitte 20 beim Aufstehen aus einem Stuhl an einem heißen Tag zusammenbrach. Es dauerte ca. 15 Min bis er wieder ganz reorientiert war. Fremdanamnestisch berichtete seine Ehefrau von Zuckungen des linken Beines im Schlaf im Sinne von Schlafmyoklonien. Verschiedene EEGs und ein cMRT waren laut Aussage von II-2 bisher immer ohne Befund.

3.2.29 Familie Nr.: 70

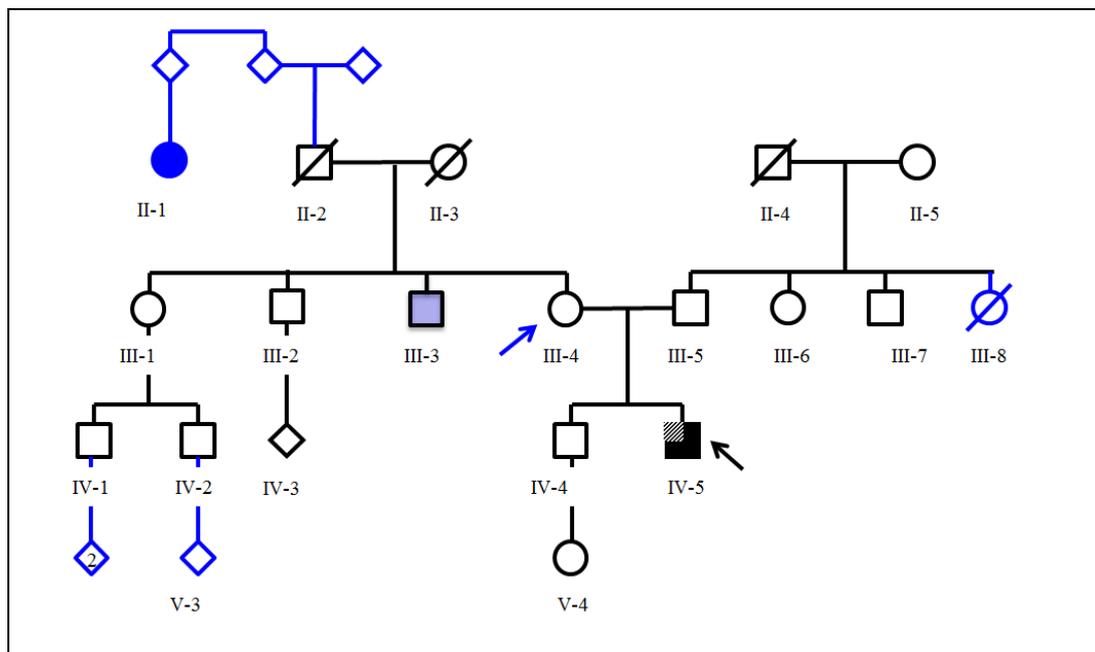


Abb. 34: Stammbaum von Familie Nr. 70: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang

3.2.29.1 Phänotyp des Patienten (fokale Epilepsie läsions-negativ)

Der 31-jährige Patient (IV-5) litt seit dem 19. Lebensjahr unter einer multifokalen Epilepsie unbekannter Ätiologie. Im Rahmen des VEM berichtete Patient, dass er damals einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall erlitt. In Folge traten diese Anfälle ca. einmal pro Jahr auf. Außerdem hatte er fast tägliche dialeptische Anfälle, bei denen er innehielt und einen starren Blick hatte. Von automotorischen Anfällen berichtete er ebenfalls. Eine Aura verspürte er bei keinem der Anfälle. In seinem dritten Lebensjahr litt der Patient einmalig an einem Fieberkrampf, andere Risikofaktoren wurden verneint. In einer cMRT nach Epilepsieprogramm fand sich eine kleine auffällige Region rechts frontal als Hinweis auf eine mögliche kortikale Dysplasie. Das EEG zeigte eine intermittierende generalisierte Verlangsamung von 3/s sowie

Sharp-Waves bifrontal, deutlich links betont. Es konnten mehrere dialeptische Anfälle aufgezeichnet werden, sowie ein sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall. Die Anfallsmuster waren vor allem frontal rechtsbetont. Der Patient war medikamentenrefraktär.

3.2.29.2 Familienanamnese

Arztbrief: Laut Arztbrief war die FA blande für Epilepsie, Fieberkrämpfe oder einmalige Anfälle.

Anamnesegespräch Patient: Der Patient gab im Telefongespräch keine weiteren betroffenen Angehörigen an.

Angehörigengespräch (Mutter): Die Mutter (III-4) berichtete von einem Onkel mütterlicherseits (III-3), der einen epileptischen Anfall unter Alkohol-Abusus hatte. Außerdem gab sie an, dass eine in einem Heim lebende Großcousine mütterlicherseits (II-1) an einer Epilepsie leide. Weitere Angaben konnte sie nicht geben und eine Kontaktaufnahme war seitens der Mutter nicht erwünscht.

3.2.30 Familie Nr.: 72

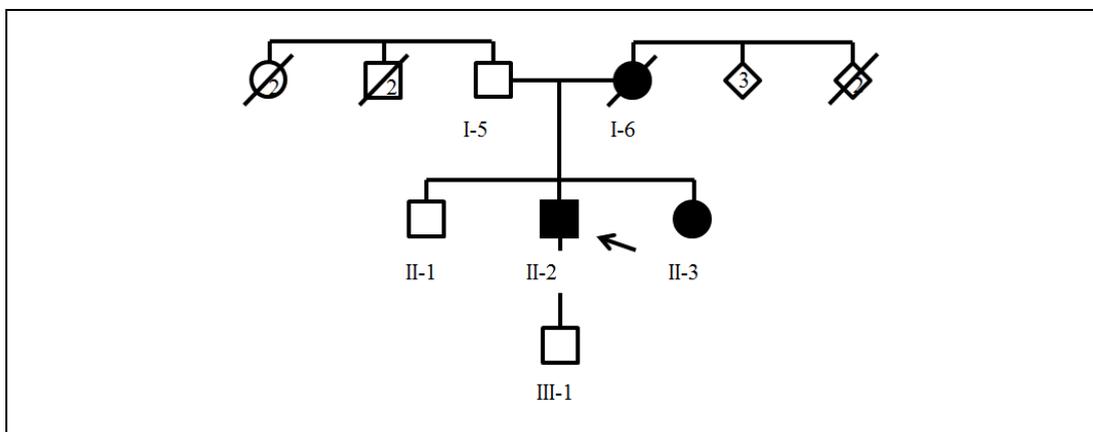


Abb. 35: Stammbaum von Familie Nr. 72; schwarzer Pfeil: Proband; Legende siehe Anhang

3.2.30.1 Phänotyp des Patienten (unklassifizierte Epilepsie)

Der 49-jährige Patient (II-2) litt seit seinem 37. Lebensjahr unter einer nicht näher klassifizierten Epilepsie unbekannter Ätiologie. Im Rahmen des VEM im Alter von 48 Jahren berichtete er, dass er dialeptische Anfälle hatte, bei denen er nicht adäquat auf Ansprache reagierte und abwesend war. Seine Frau berichtete weiterhin fremdanamnestisch, dass es dabei auch zu Automatismen (Mundreibung mit der Hand) kam und einmalig auch zu einer Blick- und Kopfwendung nach links. Das EEG zeigt

te keine Sharp-Waves oder andere epilepsietypischen Potentiale. Eine intermittierende generalisierte Verlangsamung war zu erkennen. Eine cMRT liegt nicht vor. Der Patient war zum Zeitpunkt des VEM medikamentenrefraktär.

3.2.30.2 Familienanamnese

Arztbrief: Laut Arztbrief von Oktober 2015 litt die Schwester des Patienten unter epileptischen Anfällen sowie unter einer psychiatrischen Erkrankung.

Anamnesegespräch Patient: Im Telefongespräch gab der Patient an, dass seine Schwester (II-3) zwei epileptische Anfälle erlitten hätte und psychisch erkrankt sei. Außerdem berichtete er, dass seine Mutter (I-6), die er ebenfalls als psychisch krank bezeichnete, epileptische Anfälle vor allem in den letzten Jahren hatte. Seinen Angaben zufolge sei die Mutter im Rahmen eines epileptischen Anfalls verstorben.

Angehörigengespräch: Eine Kontaktaufnahme zu der Schwester (II-3) des Patienten oder zum Vater des Patienten war von dem Patienten nicht erwünscht. Die Mutter war bereits verstorben.

3.3 Positive Familienanamnese

Die Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit der positiven Familienanamnese bei den Auswertungsgruppen und im Gesamten. Dabei wurde getrennt dargestellt, bei wie vielen Familien sich irgendein betroffener Angehöriger unabhängig von Verwandtschaftsgrad fand und bei wie vielen Familien mindestens ein erstgradiger Verwandter betroffen war. Zudem wurde der Anteil der betroffenen erstgradigen Angehörige an allen erstgradigen Angehörigen dargestellt. Weiterhin wurden die Parameter getrennt für alle Fälle, sichere Epilepsien und Fieberkrämpfe ermittelt.

Gruppe	Anzahl der Familien	Phänotyp der Angehörigen	Anzahl Familien mit weiteren betroffenen Familienmitgliedern	Anzahl Familien mit mindestens einem betroffenen erstgradigen Angehörigen	Anteil der erstgradigen betroffenen von allen erstgradigen Angehörigen
Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung (MCD)	9	alle Fälle	3 (33 %)	0 (0 %)	0/31 (0 %)
		sichere Epilepsie	3 (33 %)		
		Fieberkrämpfe	1 (11 %)		
Hippocampusklerose	6	alle Fälle	0 (0 %)	0 (0 %)	0/32 (0 %)
		sichere Epilepsie			
		Fieberkrämpfe			
Fokale Epilepsien mit unklarer Ätiologie (FEUÄ)	38	alle Fälle	12 (32 %)	3 (8 %)	4/179 (2,2 %)
		sichere Epilepsie	6 (16 %)	2 (5 %)	2/179 (1,1 %)
		Fieberkrämpfe	1 (3 %)	1 (3 %)	2/179 (1,1 %)
Genetisch (idiopathisch) generalisierte Epilepsien (GGE)	9	alle Fälle	5 (56 %)	1 (11 %)	1/35 (2,7 %)
		sichere Epilepsie	5 (56 %)	1 (11 %)	1/35 (2,7 %)
		Fieberkrämpfe	2 (22 %)	0 (0 %)	0/35 (0 %)
sonstige Epilepsien (unklassifiziert oder duale Pathologie)	11	alle Fälle	7 (64 %)	3 (27 %)	4/51 (7,8 %)
		sichere Epilepsie	3 (27 %)	2 (18 %)	3/51 (5,9 %)
		Fieberkrämpfe	2 (18 %)	1 (9 %)	1/51 (2,0 %)
Gesamt	73	alle Fälle	27 (37 %)	7 (10 %)	9/328 (2,6 %)
		sichere Epilepsie	17 (23 %)	5 (7 %)	6/328 (1,8 %)
		Fieberkrämpfe	6 (8 %)	2 (3 %)	3/328 (0,9 %)

Tab. 2: Darstellung der Familienanamnese der rekrutierten Familien

Insgesamt fand sich bei 17/73 Familien (23 %) mindestens ein sicher von Epilepsie betroffener Angehöriger (Tab. 2). Die Auswertungsgruppe mit den meisten sicheren Epilepsien und Fieberkrämpfen war die Gruppe der GGE gefolgt von der Gruppe der sonstigen Epilepsien. Die Gruppe mit den Probanden mit diagnostizierter Hippocampusklerose wies keinerlei positive Familienanamnese auf.

	Probanden mit pos. FA	Probanden mit pos. FA für sichere Epilepsie und FS	Probanden mit sicherer Epilepsie/FS bei erstgradigen Angehörigen	Probanden mit sicherer Epilepsie/FS bei zweitgradigen Angehörigen
fokale Epilepsien	32 %	21 %	5 %	5 %
generalisierte Epilepsien	45 %	45 %	9 %	27 %
unklare Epilepsien	80 %	60 %	60 %	0 %

Tab. 3: Darstellung der Häufigkeit der positiven FA bei fokalen, generalisierten oder unklaren Epilepsien

Bei der Unterteilung der Kohorte in fokale und generalisierte Epilepsie (Tab. 3) zeigte sich, dass bei generalisierten Epilepsien deutlich häufiger eine positive Familienanamnese vorliegt. Der Häufigkeit einer sicheren Epilepsie oder Fieberkrämpfen bei erstgradigen Verwandten von Patienten mit generalisierten Epilepsien lag bei 9 % (1/11 Familien), im Gegensatz zu 5 % (3/57 Familien) bei den fokalen Epilepsien. Die unklaren Epilepsien wiesen mit 60 % (3/5 Familien) den höchsten Wert auf.

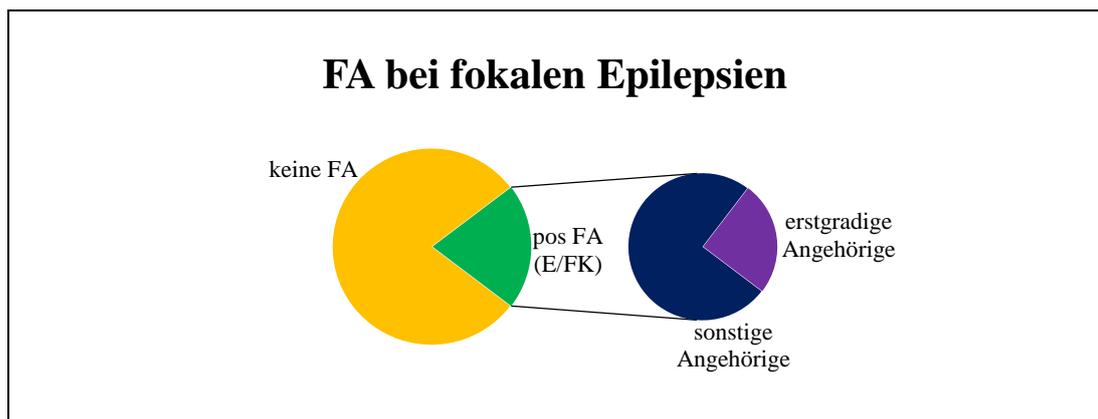


Abb. 36: Anteil der positiven Familienanamnese bei fokalen Epilepsien. Liegen Epilepsien oder / und Fieberkrämpfe in den Familien vor, stellt der kleinere Kreis hierbei die Unterscheidung zwischen erstgradigen und weiteren verwandten Angehörigen dar.

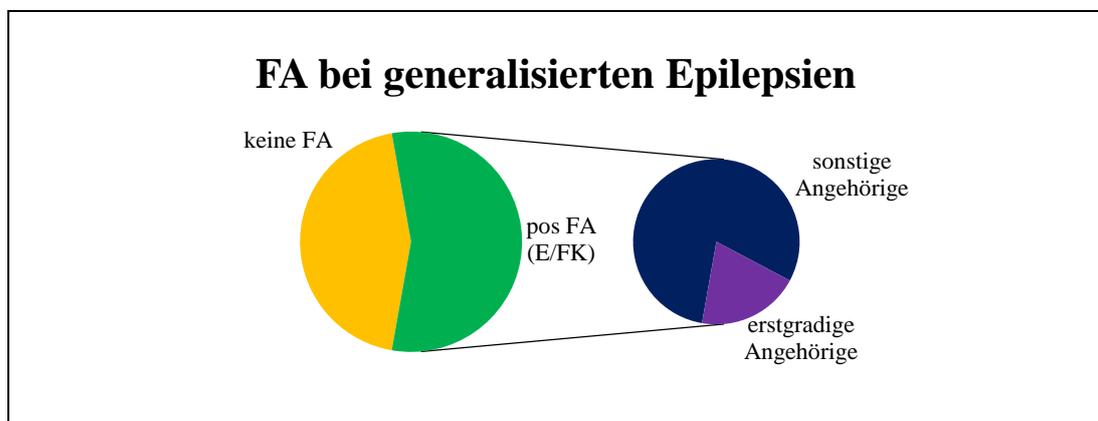


Abb. 37: Anteil der positiven Familienanamnese bei generalisierten Epilepsien. Liegen Epilepsien oder / und Fieberkrämpfe in den Familien vor, stellt der kleinere Kreis hierbei die Unterscheidung zwischen erstgradigen und weiteren verwandten Angehörigen dar.

3.3.1 Positive Familienanamnese bei erstgradigen und zweitgradigen Angehörigen

Bei 7 der 73 Familien (10 %) fand sich mindestens ein betroffener erstgradiger Verwandter (Tab. 2). Insgesamt waren 9 der 328 (2,74 %) in allen Familien vorhandenen erstgradigen Verwandten betroffen. Für sichere Epilepsien waren es 5 von 73 Familien (7 %), und davon 6 von 328 (**1,8 %**) **der erstgradigen Angehörigen**. In Familie 72 fanden sich zwei betroffene erstgradige Verwandte.

Unterscheidet man bei Patienten mit generalisierten oder fokalen Epilepsien das Vorliegen von Epilepsien bei ihren erstgradigen Angehörigen, sind **bei generalisierten Epilepsien** 1 von 38 (**2,6 %**) und bei **fokalen Epilepsien der Patienten** 2 von 257 (**0,8 %**) der erstgradigen Angehörigen betroffen.

3.3.2 Medikamentenrefraktärität

In diesem Patientenkollektiv waren mindestens 60 % der Patienten medikamentenrefraktär im Sinne der unter 2.2.1.1 aufgeführten Definition. Der tatsächliche Anteil liegt wahrscheinlich höher, da bei vielen Patienten keine sichere Aussage zum Ansprechen auf Medikamente zur Zeit des VEM möglich war.

3.4 Informationsgewinn durch zweite telefonische Befragung des Patienten

In der erneuten telefonischen Befragung der Patienten ergaben sich in 14 % (10/73) andere Informationen, als im Arztbrief verzeichnet waren. In ca. 11 % (8/73) war dies eine Zusatzinformation, bei den anderen 3 % (2/73) ein „Nicht-Benennen“ von Informationen aus dem Arztbrief.

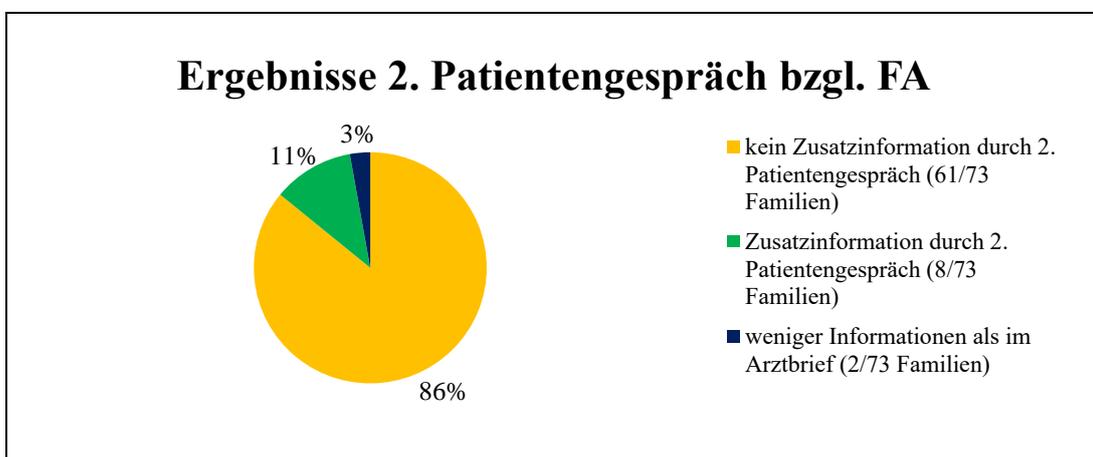


Abb. 38: Darstellung der Ergebnisse durch zweites Patientengespräch bzgl. FA

3.5

Informationsgewinn durch Angehörigenbefragung

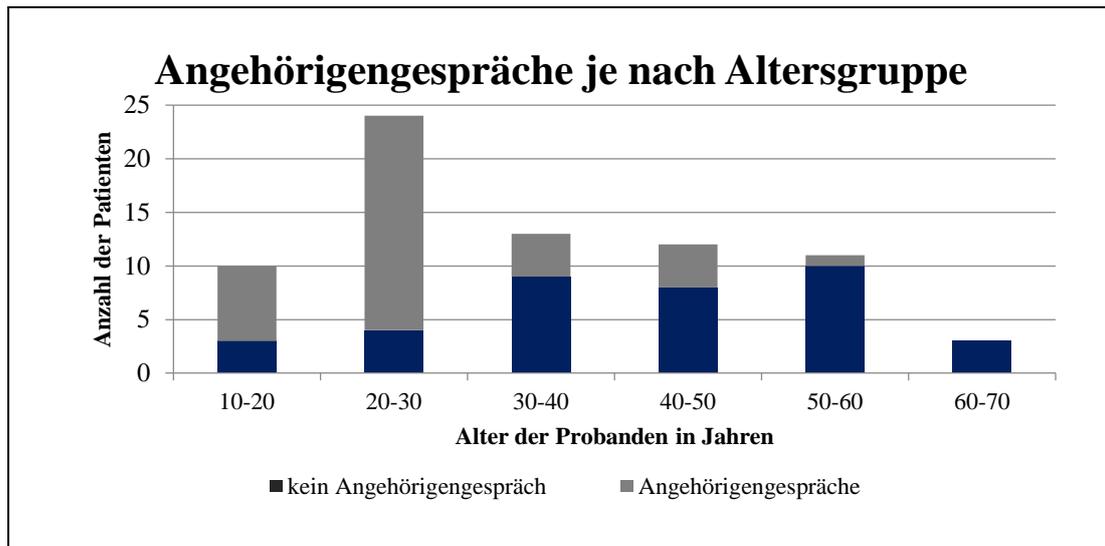


Abb. 39: Darstellung der Angehörigengespräche je nach Altersgruppe der Probanden

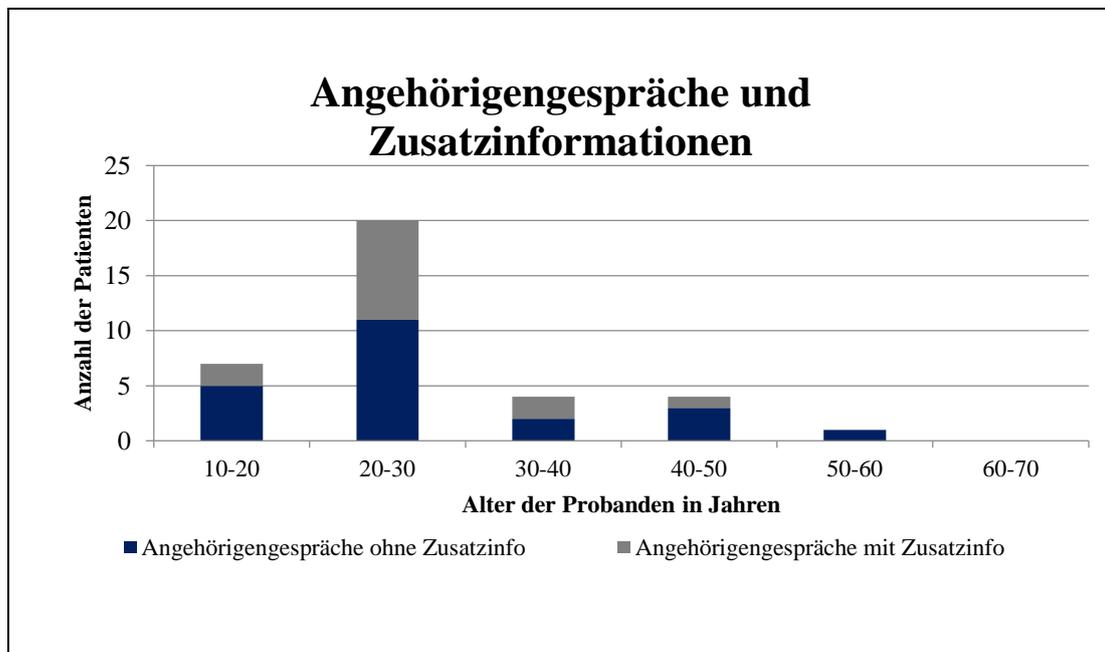


Abb. 40: Darstellung der Angehörigengespräche und der erhaltenen Zusatzinformationen nach Altersgruppe der Probanden

Bei 36 der 73 in die Studie eingeschlossenen Patienten (49 %) waren die Angehörigen bereit, ein Gespräch im Rahmen der Studie zu führen. Bei Patienten im Alter zwischen 20-30 Jahren gelang es am häufigsten. Bei 20 der 24 Probanden in dieser Altersspanne, konnte ein Angehörigengespräch durchgeführt werden (Abb. 39).

Bei 14 der 36 Angehörigengespräche (39 %) ergab sich eine Zusatzinformation durch das Angehörigengespräch. In der Altersgruppe von 30-40 Jahren fand sich anteilig der höchste Zugewinn (Abb. 40). Bei der Hälfte (2/4) der Angehörigengespräche in dieser Altersgruppe, gab es Zusatzinformationen. Auch in der Altersgruppe

zwischen 20-30 Jahren war in fast der Hälfte (9/20) der Angehörigengespräche eine Zusatzinformation zu erhalten.

Neben weiteren betroffenen Familienmitgliedern wurden in manchen Gesprächen auch nähere, beziehungsweise abweichende Informationen zu bereits bekannt betroffenen Angehörigen gegeben.

3.5.1 Zusätzliche Fälle durch Angehörigenbefragung

3.5.1.1 Vergleich Monitoringbericht/Arztbrief mit Angehörigen- gespräch

Anzahl der Familien	Anzahl der Familien mit Zusatzinformation zu weiteren betroffenen Familienmitgliedern im Angehörigengespräch		
	Phänotyp der Angehörigen	alle Verwandtschaftsgrade	erstgradige Angehörige
36	alle Fälle	12 (33 %)	1 (3 %)
	sichere Epilepsie	4 (11 %)	0 (0 %)
	Fieberkrämpfe	5 (14 %)	1 (3 %)

Tab. 4: Darstellung der Zusatzinformation durch das Angehörigengespräch im Vergleich mit Monitoringbericht/ Arztbrief

12 der 36 befragten Angehörigen (33 %) gaben in den Gesprächen weitere betroffene Familienmitglieder an, die im Arztbrief nicht erwähnt wurden (Tab. 4). Der Informationsgewinn zu erstgradigen Angehörigen war gering. Bei den erstgradigen Angehörigen gab es nur in einer Familie, also in 3 % der 36 Familien, Zusatzinformationen (Familie 4: Fieberkrampf beim Bruder der Patientin). In einem Fall (Familie 45) brachte das Gespräch mit der Mutter weniger Informationen (keine Benennung der strukturellen Epilepsie des Vaters des Patienten) als der Arztbrief.

Bei zwei Familien (10 und 45) wurden glaubhaft weniger betroffene Angehörige erwähnt, als im Arztbrief berichtet. Dies wurde in Tab. 4 nicht berücksichtigt. Insgesamt ergaben die Angehörigengespräche somit in 14/36 Fällen (39 %) Zusatzinformationen, die vom Arztbrief abwichen.

3.5.1.2 Vergleich Patientengespräch und Angehörigengespräch

Eine Vergleichsmöglichkeit zwischen telefonischem Patientengespräch und telefonischem Angehörigengespräch war in 26 Fällen gegeben. Davon wurden in neun Fami-

lien (34,6 %) zusätzliche betroffene Familienmitglieder im Angehörigengespräch benannt. Bei drei Familien (Familien 10, 45 und 65) wurden vorher als betroffen bezeichnete Familienmitglieder als nicht betroffen abgeben. Zusammenfassend wurde eine Zusatzinformationen in 12 Familien der 26 Familien (46,2 %) gegeben. Zehn der 73 Familien mussten aus dieser Auswertung ausgeschlossen werden, da aufgrund geistiger Einschränkungen oder Minderjährigkeit der Patienten kein Patientengespräch durchgeführt werden konnte.

3.5.1.3 Anwesenheit der Eltern im ärztlichen Anamnesegespräch

Von den 36 Familien, bei denen ein Angehörigengespräch stattfand, fand sich bei 18 Patienten die Angabe, dass im ärztlichen Anamnesegespräch mindestens ein Elternteil anwesend war. Bei diesen ergab das telefonische Anamnesegespräch mit einem Angehörigen (in 35/36 ein Elternteil; 1/36 eine Schwester) bei 6 Familien (33 %) Zusatzinformationen. Bei 12 der 18 Familien mit Anwesenheit mind. eines Elternteils (67 %) gab es also keine Zusatzinformationen. Bei den anderen 18 der 36 Familien mit Angehörigengespräch gab es keine Angabe zur Anwesenheit eines Elternteils. Hier zeigte sich die gleiche Aufteilung, wie in der anderen Gruppe. Auch hier gab es in 6 der 18 Familien (33 %) eine Zusatzinformation.

3.6 Familiäre Syndrome

Bei 6/73 (8 %) Familien waren die in der Methodik genannten Kriterien für den V.a. eine autosomal dominante Familienanamnese erfüllt (Tab. 5). Diese wurden bezüglich möglicherweise vorliegender autosomal dominanter Epilepsiesyndrome ausgewertet.

Familiennummer	Auswertungsgruppe Proband	Anzahl weiterer betroffener Angehöriger			Syndromverdacht
		Epilepsie	FK	davon erstgradig	
4	3	0	3	1	GEFS+
49	4	2 (+1V.a.)	2	0	GEFS+
72	5	2	0	2	autosomal dominanter Erbgang
33	1	1	2	0	wahrscheinlich kein Zusammenhang
44	5	2	0	1	autosomal dominanter Erbgang
68	3	1	0	0	ADEAF

Tab. 5: Übersicht mögliche familiäre Syndrome

3.6.1 Familien mit Verdacht auf generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen *plus* (GEFS+)

Bei zwei Familien bestand der Verdacht auf GEFS +-Syndrome.

In Familie 4 litten drei Personen an Fieberkrämpfen vor dem sechsten Lebensjahr. Die Probandin entwickelte später zusätzlich mit 20 Jahren eine fokale Epilepsie. Weiterhin litt ein Großvater an einem einmaligen Anfall nach regelmäßigem Alkohol-Abusus. Ein GEFS+-Syndrom ist somit wahrscheinlich (Scheffer und Berkovic 1997).

Bei *Familie 49* sind die nächstbetroffenen Familienmitglieder aus Sicht der Patientin nicht erstgradig, aber es sind vier weitere Personen in der Familie betroffen. Davon sind zwei erstgradig zu einem weiteren Angehörigen. Zwei Familienmitglieder litten an Fieberkrämpfen in der frühen Kindheit. Bei einer Cousine der Patientin, die auch an Fieberkrämpfen litt, bestand zum Zeitpunkt des Telefonates ein Verdacht auf eine Epilepsie. Von zwei weiteren Familienmitgliedern wurden keine Fieberkrämpfe berichtet. Diese erlitten aber mehrere epileptische Anfälle in der Vergangenheit und es erfolgte eine Medikamenteneinnahme über einen längeren Zeitraum. Bei der Patientin lag eine genetisch (früher idiopathisch) generalisierte Epilepsie vor. Damit erfüllte die Familie die Bedingungen für ein GEFS+.

3.6.2 Andere mögliche autosomal dominante Syndrome

Familie 72 wies zwei erstgradige, an Epilepsie erkrankte Angehörige auf. Bei dem Probanden lag eine nicht näher klassifizierte Epilepsie vor und auch über die Phänotypen der Angehörigen gab es keine Auskunft. Ein autosomal dominanter Erbgang ist möglich, aber mit den vorliegenden Informationen nicht näher zu bestimmen.

In *Familie 33* fanden sich drei weitere betroffene Familienmitglieder, die drittgradige Angehörige der Patientin waren. Bei der Patientin wurde eine fokale Epilepsie bei bilateraler periventriculärer nodulärer Heterotopie diagnostiziert. Zwei von den betroffenen Angehörigen litten an Fieberkrämpfen in der Kindheit und eine Cousine hatte eine manifeste Epilepsie und verstarb an einem epileptischen Anfall. Da das meist betroffene *FLNA*-Gen X-chromosomal vererbt wird und für Männer letal ist (Parrini et al. 2006), ist es unwahrscheinlich, dass ein genetischer Zusammenhang zwischen der Epilepsie der Probandin und den Angehörigen väterlicherseits besteht.

Ein autosomal dominanter Erbgang der vorliegenden Pathologie ist daher sehr unwahrscheinlich.

Ein erstgradiger und ein weiterer Angehöriger waren bei *Familie 44* betroffen. Bei dem Patienten konnte die Epilepsie während des VEM nicht näher klassifiziert werden. Auch die Epilepsie des Vaters konnte nicht näher bestimmt werden. Außerdem war eine Cousine des Vaters von einer Epilepsie betroffen. Auch hier ist ein autosomal dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz möglich. Eine genetische Analyse wurde extern durchgeführt. Dort fand sich eine 2q13 Mikrodeletion beim Patienten und beim Vater, für die bisher jedoch kein Nachweis einer Kausalität geführt werden konnte.

Bei *Familie 68* wies der Patient akustische Auren auf und litt an einer fokalen Epilepsie. Außerdem waren weitere Angehörige betroffen, von denen aber nicht der genaue Phänotyp ermittelt werden konnte. Es fehlt der zweite von auditorischen Auren oder aphasischen Anfällen betroffene Angehörige, um alle Kriterien einer ADEAF zu erfüllen. Es ist jedoch möglich, dass hier eine ADEAF vorliegt.

4 Diskussion

4.1 Familienanamnese im Video-EEG-Monitoring

4.1.1 Literatur anderer Kohorten (u.a. nicht VEM)

In dieser Studie wurde die Familienanamnese der Patienten im (diagnostischen und prächirurgischen) VEM untersucht. Üblicherweise finden sich in dieser Kohorte viele Patienten mit struktureller Epilepsie, so dass man eine geringere Häufigkeit der FA im Vergleich zu anderen Kohorten annehmen würde. In dieser Studie wurden die Patienten mit strukturellen Epilepsien, mit Ausnahme von Hippocampussklerose und Dysplasie, ausgeschlossen. Es zeigt sich, dass die erhobenen Daten anderer, meist populationsbasierter Kohorten, oft etwas höhere Ergebnisse in Bezug auf die Familienanamnese beziehungsweise den Anteil der betroffenen erstgradigen Familienmitglieder aufweisen.

Studien	Studienpopulation	Anteil betroffener erstgradiger Angehöriger nach Ätiologie des Probanden		
		Proband: symptomatisch $\hat{=}$ strukturell*	Proband: genetisch $\hat{=}$ idiopathisch	Proband: kryptogen $\hat{=}$ unbekannt
(Annegers et al. 1982)	Probanden bei Diagnose 0-15 Jahre alt mit initialer idiop. E oder mit einmaligem Anfall unbekannter Ursache in Rochester lebend von 1935-74	k. A.	k. A.	Geschwister 2,45 % Kinder 4,3 % Insg.: 2,75 %
(Ottman et al. 1996a)	Probanden mit E zwischen 18-82 Jahren der „Epilepsy Family Study of Columbia University (EFSCU)“	1,32 %	3,09 %	
		Probanden mit GE: 4,04 % Probanden mit FE: 3,04 %		
(Ottman et al. 1996b)	Probanden mit E zwischen 18-82 Jahren der „EFSCU“	Risiko nicht erhöht	Risiko 3,0-fach erhöht	

(Ottman 1998)	Probanden mit E zwischen 18-82 Jahren der EFSCU	k. A.	Probanden mit GE: 3,8% Probanden mit FE: 2,7%	
(Bianchi et al. 2003)	Probanden aller Altersklassen und Ätiologien des „Italien Episcreeen Project“	1,5 %	4,7 %	2,1 %
		Probanden mit GE: 2,0 % Probanden mit FE: 1,3 %	Probanden mit GE: 15,3 % Probanden mit FE: 3,4 %	Probanden mit GE: 3,8 % Probanden mit FE: 1,8 %
(Nair und Thomas 2004)	weibliche Probanden mit aktiver E. präkonzeptionel oder während der Schwangerschaft im „Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy“ in Indien; Follow up bis 5 Lj. des Kindes	Probanden mit GE: 2,83 % Probanden mit FE: 1,28 %		
(Peljto et al. 2014)	Probanden, der Studie „Genetic Epidemiology of Seizure Disorders in Rochester“, die 1920 oder später geboren wurden und bei denen zwischen 1935-1994 eine E. auftrat	4,9 % (FE: 2,63 %, GE: 3,53 %)	2,49 % (FE: 2,63 %, GE: 5,25 %)	2,54 % (FE: 2,16 %, GE: 0 %)
vorliegende Studie	VEM Patienten, alle Altersgruppen und Ätiologien (Ausnahme: strukturell*), die 2014 oder 2015 in Marburg untersucht wurden	0 % (FS 0 %, FE: 0 %, GE**)	2,7 % (FS 0 %, FE **, GE 2,85 %)	2,25 % (FS: 1,35 %, FE: 0,98 %, GE: 0 %)

Tab. 6: Darstellung der Familienanamnesen verschiedener Studien und Darstellung der Studienpopulationen; * in der vorliegenden Studie nur HS und Dysplasie, ** keine Patientendaten erhoben

Bereits 1982 untersuchten Annegers et al. das Risiko für Angehörige von Patienten, die im Alter zwischen 0-15 Jahren an einer idiopathischen Epilepsie oder an idiopathischen epileptischen Anfällen litten, selbst an einer Epilepsie zu erkranken. Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen 1935 und 1974 in Rochester lebten. Hierbei waren 2,5 % der Geschwister von Probanden von einer Epilepsie betroffen und 4,3 % der Kinder der Probanden. Dies entspricht somit einem dreifach erhöhten Risiko der untersuchten Population gegenüber der Allgemeinbevölkerung. Eine Angabe zu betroffenen Elternteilen der Probanden fand sich in dieser Veröffentlichung nicht.

Das Risiko von Nichten und Neffen war in dieser Studie nicht höher, als das Risiko der Allgemeinbevölkerung an einer Epilepsie zu erkranken. (Annegers et al. 1982)

Ottman und Susser (1992) erhoben die Häufigkeiten von Epilepsie betroffenen erstgradigen Familienmitgliedern bei Patienten mit verschiedenen Epilepsieformen. Die Probanden waren zwischen 18 und 82 Jahren alt und Teilnehmer der „Epilepsy Family Study of Columbia University (EFSCU)“. So gab diese populationsbasierte Studie bei Patienten mit einer Epilepsie idiopathischer oder kryptogener Herkunft die Häufigkeit einer positiven FA von 3,09 % an. In der veröffentlichten Studie findet man die Zahl der an Epilepsien erkrankten Angehörige nach Eltern, Geschwistern und Nachkommen aufgeteilt. Betrachtet man die Gesamtzahl der erstgradigen Angehörigen für fokale Epilepsien sind 3,04 % der erstgradigen Angehörigen betroffen. Bei den generalisierten Epilepsien sind es 4,04 %. Aufgrund der genaueren Unterteilung der erstgradigen Angehörigen geben die Autoren an, dass bei idiopathisch oder kryptogener Epilepsie das Risiko bei Eltern und Geschwistern an einer Epilepsie zu leiden höher ist als bei symptomatischen fokalen Epilepsien. Bei den Nachkommen konnte eine Korrelation zum Alter des Patienten bei Beginn der Epilepsie festgestellt werden. (Ottman et al. 1996b; Ottman und Susser 1992)

Im gleichen Jahr untersuchten Ottman et al. (1996a) die Zusammenhänge von Genetik und Umweltfaktoren auf die Ätiologie von Epilepsie. Die Probanden (zwischen 18 und 82 Jahren) wurden über die „Epilepsy Family Study of Columbia University“ rekrutiert (Ottman und Susser 1992). Der sonstige Studienaufbau bezüglich der Patienten- und Angehörigenbefragung gestaltete sich sehr ähnlich zu der hier vorliegenden Studie. Allerdings gab es eine Kontrollgruppe, mit der die Ergebnisse verglichen werden konnten. Der Bericht der Mutter wurde als Goldstandard festgesetzt. Die Forschergruppe um Ottman fand heraus, dass das Risiko unter Angehörigen von Patienten mit einer idiopathischen oder kryptogenen Epilepsie (entspricht in etwa „genetisch“ bzw. „unbekannt“ der aktuellen Klassifikation) eine Epilepsie zu erleiden 3,0-fach höher war, als bei der Kontrollgruppe. Dabei waren erstgradige Angehörige inkl. Halbgeschwister eingeschlossen. Die Verfasser schlossen im Fall der idiopathisch und kryptogenen Epilepsien auf eine erhöhte genetische Anfälligkeit (Ottman et al. 1996a).

Zwei Jahre später veröffentlichten Ottman und Susser (1998) die Häufigkeiten einer positiven Familienanamnese für die „Epilepsy Family Study of Columbia Universi-

ty“. Bei einer generalisierenden Epilepsie des Probanden litten 4,3 % und bei einer fokalen Epilepsie 2,2 % der Eltern oder Geschwister ebenfalls an einer Epilepsie. Bei den Kindern der Probanden waren es 1,7 % bei den generalisierten Epilepsien und 4,8 % bei fokalen Epilepsien des Probanden (Ottman 1998).

Eine italienische Forschergruppe untersuchte auf Grundlage der Daten der "Italian Episcreeen Study" die Häufigkeit einer Familienanamnese bei erstgradigen Angehörigen für Epilepsie und/oder Fieberkrämpfe. Das Studienkollektiv setzte sich aus Probanden aller Altersklassen mit Epilepsien aller Ätiologien zusammen, die in verschiedenen Epilepsiezentren in Italien rekrutiert wurden. Bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien fand sich bei 15,3 % eine positive Familienanamnese für Epilepsie und in 5,3 % für Fieberkrämpfe. Bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien waren 5,3 % der erstgradigen Angehörigen von einer Epilepsie betroffen. Bei den idiopathisch fokalen Epilepsien waren erstgradige Angehörige in 3,4 % betroffen. Die Werte für die kryptogenen fokalen und kryptogenen generalisierten Epilepsien zeigten eine ähnliche Tendenz, allerdings lagen die Werte um 2-3 Prozentpunkte niedriger als bei den idiopathischen Epilepsien. In dieser Studie wurden weiterhin symptomatische Epilepsien und Epilepsien unbekannter Ätiologie aufgeführt. Bei den symptomatischen Epilepsien fand sich bei 1,5 % der erstgradigen Angehörigen eine Epilepsie und bei den Epilepsien unbekannter Ätiologie in 3,6 %. (Bianchi et al. 2003).

Nair und Thomas (2004) führten in einer Studie eine positive Familienanamnese für sowohl generalisierte Epilepsien als auch fokale Epilepsien bei ca. 23 % auf. Besonders ist hierbei, dass drei Generationen untersucht worden. Dies schloss auch drittgradige Verwandte ein. Allerdings war die positive Familienanamnese als zwei oder mehr afebrile Anfälle bei Familienmitgliedern definiert. Sie führten diese Studie am Patientenkollektiv des „Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy“ in Indien durch, in dem sich hauptsächlich präkonzeptionelle oder schwangere Frauen mit einer aktiven Epilepsie (mindestens ein Anfall in den letzten 5 Jahren oder aktuell Antiepileptika-Einnahme) befanden. Die Probandinnen wurden bis zum 5. Lebensjahr des Kindes begleitet. Wenige männliche Probanden wurden von dem Epilepsiezentrum der Klinik rekrutiert. Der Wert für die positive Familienanamnese der Probanden lag bei 22,18 %. In dieser Studie fand sich auch eine Kontrollgruppe, bei der eine positive Familienanamnese in ca. 8 % vorlag. Bei der Unterscheidung der Epilepsien wurde nach Phänotyp eingeteilt, eine Unterscheidung nach Ätiologie fand

sich in dem Artikel nicht. Daher ist davon auszugehen, dass alle Patienten unabhängig der Ätiologie eingeschlossen wurden. Dabei lag der Anteil für betroffene erstgradige Angehörige insgesamt bei 1,96 %, für generalisierte Epilepsien waren es 2,83 % und für fokale Epilepsien 1,28 %. Bei zweitgradigen Angehörigen waren die entsprechenden Werte 1,24 %, für generalisierte 1,25 % und fokale 1,27 %. Bei der Kontrollgruppe lagen die Werte bei rund 0,50 %.

Eine türkische Forschergruppe (Sozmen et al. 2011) erhob ähnliche Werte für ambulant rekrutierte Patienten mit Epilepsien aller Ätiologien des „Bakirköy State Hospital“. Dabei war die Familienanamnese positiv, wenn erst- oder zweitgradige Angehörige Anfälle hatten oder an einem Epilepsiesyndrom litten. Bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien hatten 31,1 % Probanden betroffene erstgradige Angehörige und 10 % betroffene zweitgradige. Für die idiopathisch fokalen Epilepsien fanden sich folgende Werte: für erstgradige Angehörige 10,1 % bzw. für zweitgradige 5,5 %. Die Werte dieser Studie von Probanden mit kryptogenen fokalen Epilepsien mit betroffenen erstgradigen Angehörigen wichen nur wenig von denen für die idiopathisch fokalen Epilepsien ab (10,5 %).

„Familial risk of epilepsy: a population-based study“- eine Studie von Peljto et al. (2014) griff auf die Probanden und deren erstgradige Angehörigen des „Rochester Epidemiology Project“ zurück. Die Probanden waren Einwohner von Rochester, Minnesota, die nach 1920 geboren waren und zwischen 1935 bis 1994 einen einmaligen unprovokierten Anfall hatten oder an einer Epilepsie litten. Bei generalisierten Epilepsien mit idiopathischer oder unklarer Ätiologie erkrankten 5,25 % der erstgradigen Angehörigen an Epilepsie, bei den fokalen idiopathischen Epilepsien waren es 2,63 %. Insgesamt zeigte sich, dass das Risiko für die Angehörigen bis zum 40. Lebensjahr an einer Epilepsie zu erkranken, unabhängig von der Ätiologie des Probanden, 3,3-fach erhöht ist.

4.1.2 Vergleich mit eigenen Ergebnissen

In der Praxis ist es oft schwierig eine adäquate Familienanamnese im ersten Patientengespräch zu erhalten. Es wurde vorgeschlagen die Familienanamnese durch ein Gespräch mit einer älteren Person der Familie zu ergänzen und so eventuell zu verbessern (Thomas und Berkovic 2014). Bisher wurde dies allerdings noch nicht im Rahmen einer Studie detailliert untersucht. In dieser Studie zeigte sich, dass es bei Zusammenschau von Patientengespräch während des Klinikaufenthaltes und der tele-

fonischen Gespräche bei 37 % der Probanden eine positive Familienanamnese in den Familien gibt. Dieser Wert bezieht sich auf die unter 2.2.1.2 definierte positive Familienanamnese. Es wurden alle erfragten Angehörigen, sichere und unsichere Epilepsien, Fieberkrämpfe und einmalige Anfälle eingeschlossen. Betrachtet man hier nur den Wert für Epilepsien sind es 23 % (Tab. 2). Für diese Werte gibt es wenig vergleichbare Literatur, da dort meist nur die erstgradigen bzw. in manchen Fällen auch die zweitgradigen Angehörigen und jeweils anteilig die betroffenen Angehörigen untersucht wurden. Zum besseren Vergleich dieser Studie mit Werten der Literatur eignen sich also besser die errechneten Anteile der betroffenen erst- oder zweitgradig verwandten Angehörigen. Unter Punkt 3.3.1 sind die entsprechenden Werte dargestellt. Für die generalisierten Epilepsien (Patient) war ein Wert von 2,6 % und für die fokalen Epilepsien (Patient) von 0,8 % der erstgradigen Angehörigen zu ermitteln.

Nair und Thomas (2004) stellten eine der wenigen Studien vor, in der auch drittgradig verwandte Angehörige eingeschlossen wurden. Allerdings war die Definition einer positiven FA, wie unter 4.1.1 erwähnt, abweichend. Dort fand sich in 22 % eine positive FA im Sinne zwei oder mehr abfebriler Anfälle. Bei der indischen Studie wurden wie beschrieben hauptsächlich schwangere und gebärfähige Frauen einer Population mit einer aktiven Epilepsie aller Ätiologien eingeschlossen. Somit ist die Studie nur eingeschränkt vergleichbar, allerdings sind auch die Werte für erstgradige Familienmitglieder mit Epilepsie bei generalisierten Epilepsien mit 2,83 % und für fokale 1,28 % (Nair und Thomas 2004) ähnlich denen in der vorliegenden Studie. Auch wenn diese beiden Studien im Studienaufbau inkl. Alter und Ätiologie abweichen, ist die Ähnlichkeit der Werte ein möglicher Hinweis auf die Plausibilität der Werte der vorliegenden Studie.

Bei anderen Studien lagen die Werte für die positive Familienanamnese für erstgradige Angehörige bei idiopathisch oder genetischen generalisierten Epilepsien höher. Wie beschrieben sind bei Peljeto et al (2014) mit 5,25 %, Sozmen et al. (2011) mit 31,1 % oder Biachi et al. (2003) mit 15,3 % die Werte für diese Epilepsieform deutlich höher als in der vorliegenden Studie, wo der Wert bei 2,6 % lag. Dies könnte an den unterschiedlichen Studiendesigns liegen. Die Patientenkollektive sind bei den verglichenen Studien meist populationsbezogen, also deutlich größer und decken meisten einen langen Zeitraum ab. Das Studienkollektiv bei der vorliegenden Studie (diagnostisches und prächirurgisches VEM) war sehr spezifisch, deckte nur 2 Jahre ab und es nahmen meist schwer zu diagnostizierende und oft medikamentenrefraktä-

re Patienten teil. Die Gruppen der Patienten mit generalisierten Epilepsien sind in Studien meist deutlich kleiner und es liegt dazu im Verhältnis relativ häufig eine positive Familienanamnese vor, was die sehr hohen Werte, wie bei Sozmen et al. (2011) mit 31,1 % erklären könnte. Bei fokalen Epilepsien liegt der Wert in der vorliegenden Studie für erstgradige Angehörige bei 0,8 % aller erstgradigen Angehörigen. Bei den symptomatische/strukturellen Epilepsien lag der Wert in dieser Studie bei 0 % und bei den kryptogen/unbekannten bei 0,98 %. Auch hier sind die Werte vergleichbarer Studien höher (siehe Tabelle 6), beispielsweise für fokale Epilepsien unbekannter Ursache bei Peljeto et al. (2014) 2,54 %, bei Sozmen et al. (2011) 10,1 % für fokale idiopathische Epilepsien oder bei Nair und Thomas (2004) 1,28 % allgemein für fokale Epilepsien. Für die teilweise abweichenden Werte liegen ähnliche Erklärungen wie oben bei den generalisierten Epilepsien nahe. Vergleicht man jeweils die Werte innerhalb der Studien zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien, sind meistens, wie in der vorliegenden Studie, die Werte bei den generalisierten Epilepsien höher als bei den fokalen Epilepsien.

Weiterhin zeigt sich bei der Literatursuche, eine leichte Tendenz, dass die Familienanamnese in den neueren Studien höher lag, als in den ersten Veröffentlichungen zu diesem Thema.

4.1.3 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie war die erstmalige Untersuchung einer VEM-Kohorte. Im Vergleich zu den aufgeführten Studien war das Studienkollektiv kleiner und enthielt einen großen Anteil an medikamentenrefraktären Patienten. Auch wenn die Werte in Bezug auf die Familienanamnese niedriger waren als in der Literatur, gab es weitere Fälle, also eine positive Familienanamnese in den Familien. Diese war, wie zu erwarten war, in der Gruppe der genetisch generalisierten Epilepsien vorhanden, aber auch in der „5. Gruppe - sonstige Epilepsien“ mit unklassifizierten Epilepsien und Epilepsien mit dualer Pathologie. In letzterer Gruppe fand sich prozentual mit Abstand der höchste Anteil der betroffenen (erstgradigen) Angehörigen (siehe Tab. 2). In Bezug auf die GGE ist eine positive Familienanamnese nicht überraschend. Wie auch in den anderen Studien sind die Werte hier gegenüber den anderen Gruppen erhöht, auch wenn dies in der vorliegenden Studie nicht ganz so deutlich ausgeprägt war. Man geht bei dieser Gruppe von einer genetischen Ursache der Epilepsie aus; so waren familiäre Fälle zu erwarten und nicht überraschend. Überraschend waren diese bei

der Gruppe der „sonstigen Epilepsien“, was eine mögliche genetische Komponente in der Ätiologie bei dieser Gruppe nahelegt.

Die leicht erhöhten Werte in den neueren Studien zur Familienanamnese, könnten durch die bessere Diagnostik wie zum Beispiel der Weiterentwicklung des MRTs zur 3-Tesla MRT und einer genaueren Auflösung des EEGs beziehungsweise eines invasiven EEGs bedingt sein. So werden läsionelle Epilepsien nicht mehr fälschlicherweise als unbekannt/kryptogen klassifiziert.

Generell kann man an dieser Stelle schlussfolgern, dass die Erhebung der Familienanamnese auch bei den Patienten des VEM von Bedeutung ist, da auch hier genetische Epilepsien vorkommen. Auch bei den nicht klar einzuordnenden Epilepsien sollte die Familienanamnese genau erfragt werden sollte, da, wie in dieser Studie deutlich wurde, auch in dieser Gruppe weitere betroffene Familienmitglieder vorkommen können und eine genetische Komponente der Epilepsie vorliegen kann.

4.2 Wertigkeit eines Angehörigengesprächs bei Patienten mit Epilepsie

4.2.1 Literatur

Explizite Aussagen und Untersuchungen zur Wertigkeit eines Angehörigengesprächs bei Patienten mit Epilepsie sind in der Fachliteratur nur vereinzelt zu finden. Im Review „The hidden genetics of epilepsy - a clinically important new paradigm“ von Thomas und Berkovic (2014) wird benannt, dass ein Angehörigengespräch bei Anfällen mit einem Black out (z.B.: Bewusstseinsverlust oder Amnesie) in der Praxis für die Semiologie des Anfalls durchgeführt wird. Die Befragung „der ältesten lebenden weiblichen Verwandten“ (Thomas und Berkovic 2014) zur Herleitung der genauen Familiengeschichte, ist aber bisher in der Erwachsenenmedizin kein fester Bestandteil. Weiterhin wird beschrieben, dass Anfälle bei älteren betroffenen Familienmitgliedern teilweise nicht offenbart und innerhalb der Familie weitererzählt werden, u.a. wegen des sozialen Stigmas einer Epilepsie. Dies kann laut den Autoren des Reviews durch das wiederholte Erfragen der Familienanamnese oder durch die Aufforderung des Patienten, seine älteren Angehörigen zu befragen, umgangen werden. Die Aussage, dass junge Männer selten ein adäquates Bewusstsein über die Familiengeschichte haben (Thomas und Berkovic 2014), lässt die Vermutung zu, dass all-

gemein bei jungen volljährigen Patienten ein Gespräch mit einem weiteren Familienangehörigen zur Erhebung der Familienanamnese sinnvoll wäre.

Die Autoren des oben genannten Reviews haben die Möglichkeit eines Angehörigengesprächs mit einem älteren, weiblichen Familienmitglied als mögliche Methode verbalisiert, selbst aber keine Daten dazu veröffentlicht. Es ist denkbar, dass auch in anderen Bereichen, nicht nur der Epilepsie/Neurologie, ein Zusatznutzen von einem Angehörigengespräch zu erwarten ist. In der pädiatrischen Literatur findet man Untersuchungen zu diesem Thema, da hier ein Elterngespräch ein essentieller Bestandteil der Anamnese ist. Diese Studien passen aber nicht zu der dieser Arbeit zugrunde liegenden Fragestellung.

Zusammenfassend geht man also davon aus, dass ein Angehörigengespräch die Sensitivität der Familienanamnese erhöht, jedoch lagen hierzu bisher keine quantitativen Daten vor.

4.2.2 Eigene Ergebnisse

In dieser Studie konnte bei 36 Patienten ein Angehörigengespräch durchgeführt werden. Im Vergleich mit dem ärztlichen Bericht des VEMs wurden in 12 Angehörigengesprächen (33 %) weitere betroffene Familienmitglieder angegeben. Dies betraf in fast allen Fällen zweit- bis viertgradige Angehörige. Nur bei Familie vier ergab durch das Angehörigengespräch eine Zusatzinformation, die im Sinne der positiven Familienanamnese einen erstgradigen Angehörigen betraf. Auch muss erwähnt werden, dass bei zwei Familien im VEM-Bericht als betroffen beschriebene Familienmitglieder im Angehörigengespräch als nicht betroffen bezeichnet wurden. Diskutiert man die Wertigkeit eines Angehörigengesprächs, ist es auch wichtig zu betrachten, ob Eltern im ärztlichen Anamnesegespräch anwesend waren. In manchen Arztbriefen wurde dazu eine Aussage gemacht. Allerdings bedeutet eine fehlende Aussage über begleitende Personen nicht, dass diese nicht doch im Gespräch anwesend waren. Vergleicht man die Gespräche, in denen Eltern, laut dem ärztlichen Bericht anwesend waren, gab es in 1/3 der Fälle Zusatzinformationen. Bei den 18 Familien, in denen eine Angabe zu begleitenden Personen im ärztlichen Bericht fehlte, fand sich in dieser Studie genau die gleiche Verteilung der Zusatzinformationen, wie bei sicherer Anwesenheit der Eltern. Die Anwesenheit der Eltern oder eines Elternteils verändert daher nach den Ergebnissen dieser Arbeit nicht die Wahrscheinlichkeit, ob ein telefonisches Angehörigengespräch Zusatzinformationen bringt. Es ist zu vermuten,

dass in einigen Fällen, nachdem Patienten oder auch Familienangehörige (Eltern) nach der Familie gefragt werden, später diese hierzu weitere Informationen einholen und diese in einem zweiten Gespräch erfragt werden können. Andere Patienten sind schon vor dem ärztlichen Gespräch gut informiert. Hier wird ein zweites Gespräch keine relevanten Zusatzinformationen bringen.

Weiterhin ist es sinnvoll in diesem Zusammenhang das Alter der Patienten zu betrachten. Wie die Abb. 39 und Abb. 40 zeigen, ist es vor allem bei Patienten mit einem Alter zwischen 20 und 40 Jahren effektiv, Angehörigengespräche durchzuführen. Zum einen ist der Anteil, bei dem Angehörigengespräche möglich sind, überdurchschnittlich hoch und zum anderen gibt es dort in etwa bei der Hälfte der Familien Zusatzinformationen. In dieser Alterspanne kommen die Patienten oft nicht mehr in Begleitung ihrer Eltern, eher in Begleitung des Lebenspartners und sind oftmals (noch) nicht so gut über die Familiengeschichte informiert. Sind die Patienten jünger als 20 Jahre, kommen sie in der Mehrzahl mit ihren Eltern, welche auf viele Fragen der Anamnese wie auch der Familienanamnese antworten. Waren die Patienten dieser Studie über 40 Jahre alt, brachte das Angehörigengespräch wenig Zusatznutzen und konnte auch nur selten durchgeführt werden. Oft waren die Eltern verstorben oder erkrankt, nicht mehr in der Lage oder nicht bereit ein Angehörigengespräch zu führen. Außerdem waren die Patienten in diesem Alter gut über ihre Familie und Epilepsie informiert, sodass sich selten Zusatzinformationen in diesen Gesprächen ergaben.

4.2.3 Empfehlung für die Praxis

Die Familienanamnese gehört zu jeder vollständigen ärztlichen Anamnese (Walker et al. 1990) und kann bei vielen Erkrankungen Hinweise auf eine mögliche genetische Komponente der Erkrankung geben. Dies trifft auch bei Epilepsie zu. Durch Hinweise in der Familienanamnese auf eine mögliche genetische Ätiologie, können genetische Testungen durchgeführt werden. Dies kann durch eine genaue Phänotypisierung der betroffenen Familienmitglieder auf bestimmte Gene eingegrenzt werden (Wang et al. 2017). Wie in der Einleitung beschrieben, ermöglicht die Kenntnis der mutierten Gene schon heutzutage spezifische Therapien und diese werden durch weitere Forschung noch zunehmen. Außerdem ist eventuell eine bessere Einschätzung der Komorbiditäten und der Prognose möglich (Scheffer 2014).

Um eine möglichst ausführliche Familienanamnese durchzuführen, ist es also empfehlenswert ein Angehörigengespräch zum Patientengespräch zu ergänzen. Jedoch ist dies in der Ausführlichkeit, wie es in dieser Studie gemacht wurde, im klinischen Alltag aufgrund der Arbeitsbelastung selten möglich. Daher sollte dies vor allem bei Studien zur Familienanamnese durchgeführt werden.

In der Literatur gibt es bisher keine Daten zu einem Angehörigengespräch bei Epilepsie. Doch diese Studie, in der im Vergleich zum Patientengespräch bei 33 % der 73 befragten Familien zusätzlich betroffene Angehörige in einem Angehörigengespräch benannt wurden, zeigt, dass ein Angehörigengespräch durchaus sinnvoll ist. Dabei muss jedoch erwähnt werden, dass in Bezug auf die erstgradigen Angehörigen der Zugewinn sehr gering war. Allerdings sind insbesondere für Syndrom-Diagnosen nicht ausschließlich die erstgradigen Angehörigen von Bedeutung.

Die folgende Aufzählung fasst Empfehlungen für die Erhebung der Familienanamnese mit Angehörigen zusammen, die auch bei hoher Arbeitsbelastung möglich sind:

- Kommt der Patient/die Patientin in Begleitung der Eltern/eines Elternteils, sollten diese aktiv in die Erhebung der Anamnese und insbesondere der Familienanamnese einbezogen werden.
- Lässt der Phänotyp des Patienten/der Patientin den Verdacht aufkommen, dass ein genetisches Syndrom vorliegen könnte, sollten die Eltern oder ältere lebende Angehörige für eine ausführliche Familienanamnese, am einfachsten telefonisch, hinzugezogen werden.
- Ist der Patient zwischen 20 und 40 Jahre alt und kommt nicht in Begleitung eines Elternteils, ist es sinnvoll den Patienten zu bitten, seine Angehörigen auf mögliche weitere betroffene Familienmitglieder hin zu befragen und im nächsten ärztlichen Gespräch dem Arzt gegebenenfalls davon zu berichten. Dies sei vor allem bei jungen männlichen Patienten, die nicht viele Informationen bei der Familienanamnese berichten können, zu empfehlen (Thomas und Berkovic 2014).

4.3 Wertigkeit eines zweiten Patientengesprächs zur FA

4.3.1 Literatur

In der Literatur gibt es zu dieser spezifischen Fragestellung ähnlich wie bei der Wertigkeit eines Angehörigengesprächs für die Familienanamnese keine Literatur im Bereich der Epilepsieforschung. Auch bei der allgemeinen Fragestellung, ob ein zweites Patientengespräch einen Zusatznutzen für die Familienanamnese bringt, gestaltet sich die Literatursuche als sehr schwierig und passende Daten sind schwer zu finden. Auch bei Erweiterung des Suchgebietes über Epilepsie hinaus, um generelle Aussagen treffen zu können, findet sich keine Literatur.

Somit ist davon auszugehen, dass die Werte dieser Studie die ersten veröffentlichten Werte in Bezug auf diese Fragestellung sind. Sie können als Tendenz oder erster Richtwert dienen, da exakte Werte schwierig zu ermitteln waren.

4.3.2 Eigene Ergebnisse

Die Bereitschaft der Patienten, beziehungsweise in wenigen Fällen der gesetzlichen Betreuer, ein Telefongespräch zur Familienanamnese zu führen, lag in der vorliegenden Studie bei fast 100 %. Oft erfolgt ein erster ambulanter oder notfallmedizinischer Patientenkontakt, bevor die Patienten zum stationären VEM kommen. Also wurde im Normalfall die Familienanamnese bereits zweimal abgefragt, bevor es im Rahmen der Studie zu einem Telefongespräch kam. So wäre dies formal ein drittes Gespräch mit dem Patienten zur Familienanamnese. Manche Patienten betonten diese Ähnlichkeit auch und für manche ergab das Telefongespräch nicht viel Sinn und die Bereitschaft nachzuforschen war eingeschränkt, da für sie die Konsequenz aus diesem Anruf fehlte. Außerdem konnten sich die Patienten auf den Anruf nicht vorbereiten, da sie zwar zuvor über eine mögliche Kontaktaufnahme informiert wurden, aber nicht über den Inhalt solcher Gespräche. So ergaben sich nur in sehr wenigen Fällen (14 %) abweichende Informationen zum ersten Gespräch. Die Vermutung, dass Patienten bei der Frage nach der Familie beginnen nachzuforschen, bestätigte sich in diesem Patientenkollektiv nicht. Wie unter 3.5.1.1 in der Auswertung dargestellt ist, fanden sich dort in 2 der 36 Familien mit Angehörigengespräch im Vergleich zur ärztlichen Anamnese weniger Informationen. Dies kann von verschiedenen Faktoren abhängen, wie beispielsweise ein aus Sicht des Patienten aufgrund von Zeitdruck ungünstiger Zeitpunkt oder ähnlichem. So ergab sich nur in 11 % eine Zusatzinfor-

mation, wobei sich diese sehr selten auf erstgradige Angehörige bezog. War die Latenz zwischen dem Aufenthalt im VEM und der erneuten Kontaktierung relativ lang, berichteten die Patienten in wenigen Fällen von Fieberkrämpfen oder Anfällen von Nachkommen beziehungsweise jüngeren Familienmitgliedern. Manche Patienten übergaben, trotz Volljährigkeit und Einwilligung in die Studie, an ihre Eltern, ohne selbst Aussagen zu treffen. Der Messung des Mehrwerts eines zweiten Patientengesprächs ist in diesen Fällen nicht möglich.

4.3.3 Empfehlung für die Praxis

In der klinischen Praxis kommt es in der Regel zu mehrfachen Arzt-Patienten Kontakt. Oft kommen die Patienten wiederholt in die Sprechstunde oder - wie in der Uniklinik Marburg - erfolgte meist ein erster ambulanter oder notfallmedizinischer Patientenkontakt, bevor die Patienten zum stationären VEM kamen. Bei mehreren Begegnungen ist es möglich, den Patienten zu bitten bezüglich der Familienanamnese nachzuforschen. Beim nächsten Termin ist dann eine detaillierte Anamnese diesbezüglich möglich. Erfolgt nur ein einziger Patientenkontakt, müsste ein zweites Patientengespräch außerhalb der Routine erfolgen. In dieser Studie zeigte sich, dass ein Telefongespräch, in dem nur Fragen zur Familie des Patienten gestellt werden, teilweise auch mehr Informationen bringt, als die Frage zur Familienanamnese in der ärztlichen Anamnese. In Bezug auf erstgradige und auch zweitgradige Angehörige, welche für familiäre Syndrome aufschlussreich sein können, ergaben sich in dieser Studie allerdings wenige Zusatzinformationen. Mit zeitlicher Latenz könnten sich eventuell Fieberkrämpfe oder Epilepsien bei Angehörigen entwickeln, die durch eine erneute telefonische Kontaktierung zu erfahren wären. Dies könnte einen Hinweis auf ein Syndrom geben und somit eine Behandlungskonsequenz haben. Dafür ist es aber sinnvoll, mindestens zwei oder mehr Jahre bis zu einer erneuten Kontaktierung abzuwarten. Ist der Patient noch im gleichen Zentrum oder beim gleichen Arzt angebunden, kann dies bei den ambulanten Terminen erfragt oder vom Patienten selbst berichtet werden. Ist der Patient eventuell bereits bei einem anderen Arzt angebunden, wie es im VEM teilweise der Fall war, wird er den Nutzen des Gespräches für ihn nicht unbedingt erkennen und eine Mitarbeit könnte eingeschränkt sein. Daher ist eine erneute Kontaktierung ohne mögliche Behandlungskonsequenz mit einem hohen Aufwand verbunden. Hierfür kann auf Grundlage dieser Studie keine klare Empfehlung ausgesprochen werden, da der Zusatznutzen nur in wenigen Fällen vorhanden

war. Der hohe Aufwand für solche Befragungen ist außerhalb von Studien im klinischen Alltag ohne direkten Nutzen in der Regel nicht zu rechtfertigen. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie und dem nur kleinen Zugewinn eines zweiten Angehörigengesprächs, ist ein zusätzliches Telefonat mit dem Patienten zur Familienanamnese nicht zu empfehlen. Stellt sich der Patient regelmäßig zu Kontrollen oder ähnlichem vor, sollte die Familienanamnese, auch mit Rückfragen an Verwandte, wie den Eltern, mit ihm ausführlich erhoben werden.

4.4 Familiäre Syndrome im Video-EEG-Monitoring

4.4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Familiäre Syndrome bei den Patienten im VEM zu erkennen, beziehungsweise genauer zu untersuchen, war nur im Fall einer GEFS+-Familie sicher möglich. Es gab jedoch mehrere Familien mit weiteren betroffenen Familienmitgliedern. Dabei konnte bei manchen Familien die Vermutung auf ein mögliches familiäres Syndrom gestellt werden. Die zu erfüllenden Kriterien konnten aber nicht sicher benannt werden (3.6.2). Teilweise war es trotz detailliertem Fragebogen und Bemühungen der betroffenen Familien nicht möglich, diese speziellen Informationen zu erheben. In anderen Fällen mangelte es an Kooperationsbereitschaft bei meist konfliktreichen Familienverhältnissen. Dennoch wurde unter Punkt 3.6.2 versucht mögliche, am ehesten autosomal-dominante Syndrome, zu detektieren. In einem Fall konnte der Verdacht auf ein ADEAF gestellt, aber nicht bewiesen werden. Genetische Testungen lagen nur in einem Fall vor oder waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht durchgeführt. In der Literatur wird aber kein Zusammenhang zwischen einer 2q13 Mikrodeletion und einer Epilepsieform beschrieben, welche in diesem Fall vorlag (Rare Chromosome Disorder Support Group 2016).

4.4.2 Literaturbeispiele

In der Literatur finden sich zahlreiche Familienstudien zu den verschiedenen Familiensyndromen mit immer neuen Erkenntnissen zu möglichen zu Grunde liegenden Genmutationen. Dabei ist das GEFS+-Syndrom eines der am meist beschriebenen und untersuchten familiären Syndrome in der Epilepsie-Literatur (Thomas et al. 2012). Daher ist anzunehmen, dass es auch beim Vorkommen zu den häufigeren Syndromen zählt und somit ist es passend, dass in dieser Studie auch zwei solche Familien zu finden sind, die die Kriterien von Camfield und Camfield (2015) erfül-

len. In der Literatur wurde bei GEFS+-Syndromen teilweise eine Mutation von *SCN1A* gefunden (Goldberg-Stern et al. 2014; Thomas et al. 2012).

Auch das Vorkommen einer ADEAF wurde in der Literatur mehrfach beschrieben. Oft fanden sich in diesem Zusammenhang Mutationen vom *LGII*-Gen (Ottman 2007). So ist es möglich, dass auch bei der oben genannten Familie (68), bei der der Verdacht auf ein ADEAF besteht, ein solches Epilepsie-Syndrom vorliegt und eine spezifische genetische Untersuchung ein positives Ergebnis liefern könnte.

Den anderen Familien, bei denen der Verdacht auf autosomal dominante Erbgänge besteht, konnte bei fehlenden Informationen kein spezifisches Syndrom zugeordnet werden. Hier könnte bei Einverständnis der Familie eine genauere Phänotypisierung der Familienmitglieder erfolgen sowie eine breitere genetische Untersuchung. Weiterhin ist, wie bereits in vorhergehenden Teilen der Arbeit erwähnt, oft kein klar monogenes Vererbungsmuster bei Epilepsien zu finden. Auch im Rahmen einer komplexen Vererbung, kommt es gelegentlich zu Familien mit mehreren betroffenen Angehörigen.

4.5 Auswirkungen des Anteils von medikamentenrefraktären Patienten der Kohorte

4.5.1 Literatur anderer Kohorten (u.a. nicht VEM)

Ein bestimmter Anteil an medikamentenrefraktären Patienten wird in vielen Studien beschrieben.

In einer Studie untersuchten Kwan und Brodie (2000) über 500 Patienten aller Altersklassen, die 1984 bis 1997 an der „Epilepsy Unit of the Western Infirmary in Glasgow“ diagnostiziert und mit Antiepileptika behandelt wurden. Die meisten dieser Patienten wurden über Hausärzte („primary care physicians“) überwiesen. Von diesen Patienten sprachen über 30 % inadäquat auf Antiepileptika an. Ferner unterschieden die Autoren zwischen symptomatischen beziehungsweise kryptogenen Epilepsien und idiopathischen Epilepsien. Dabei waren in der ersten Gruppe 40 % medikamentenrefraktär und in der zweiten Gruppe 26 %.

Shorvon und Goodridge (2013) veröffentlichten die Ergebnisse einer Kohortenstudie, in der angegeben wird, dass über 25 % der Epilepsiepatienten nicht ausreichend auf entsprechende medikamentöse Therapie ansprachen. Allerdings hatten nur 23 % der

Patienten, die weiterhin Anfälle hatten, mehr als eine antiepileptische Medikation. Bei 29 % dieser Patienten wird berichtet, dass keine zweite antiepileptische Medikation bis zu diesem Zeitpunkt versucht worden war.

In der Studie von Giussani et al. (2016), in der alle Altersgruppen von Epilepsiepatienten in Nord-Italien untersucht worden waren, fand sich bei ca. 15 % der aktiven Epilepsien eine medikamentenrefraktäre Epilepsie. Bei den Inzidenzfällen, also Neuerkrankungen in dem Zeitraum der Studie, lag die Quote etwas niedriger bei 10,5 % der Fälle. Die Definition einer medikamentenrefraktären Epilepsie entspricht, wie in dieser Studie, der Definition der ILEA. Es wurden alle Altersgruppen mit der Diagnose einer Epilepsie unterschiedlichster Ätiologien einbezogen. Akut symptomatische Anfälle und ähnliche Anfälle wurden ausgeschlossen (Giussani et al. 2016).

Eine kanadische Forschergruppe (Hernández-Ronquillo et al. 2018) untersuchte eine Population von 72 Epilepsiepatienten, bei denen der Altersdurchschnitt bei circa 70 Jahren lag. Hier fanden sich nach den entsprechenden ILEA-Kriterien 20,8 % medikamentenrefraktäre Patienten. Hierbei waren alle Ätiologien eingeschlossen, wobei bei 48 % der Patienten die Ätiologie unklar war und bei 8 % eine genetische Ursache vorlag. Es finden sich in der Veröffentlichung zu dieser Studie ebenfalls Daten zu einer Kontrollgruppe jüngerer Patienten. Hierbei erfüllen 51 % der Kontrollpatienten die Kriterien für Medikamentenrefraktärität. Dabei war in 56 % die Ätiologie unklar, in 12 % lag eine Hippocampusklerose und in 9,4 % eine kortikale Dysplasie vor. Bei den restlichen Patienten lagen andere Ätiologien vor.

4.5.2 Vergleich mit eigenen Ergebnissen

Der Anteil der medikamentenrefraktären Patienten lag im Studienkollektiv bei über 60 % und die positive Familienanamnese für Epilepsien bei erstgradigen Angehörigen bei 1,82 %. Damit ist dieser Anteil gegenüber vielen anderen, wie den oben genannten vergleichbaren Studien, deutlich erhöht. Weiterhin ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass mit einem verschwindend geringen Anteil von drei Familien, in denen die Patienten nicht medikamentenrefraktär waren, dies wenig repräsentativ ist für einen Vergleich mit nicht medikamentenrefraktären Patienten. In dieser Studie wurden symptomatische Epilepsien bis auf Hippocampusklerosen und Dysplasien nicht eingeschlossen. Der Anteil liegt bei der vorliegenden Studie deutlich höher als die 26 % bei Kwan und Brodie (2000), bei denen ebenfalls alle Altersklassen untersucht wurden. Auch die Studie von Shovon und Goodridge (2013) zeigt vergleichbare

Werte, wie die Studie von Kwan und Brodie (2000), was auf ähnliche Werte populationsbasiert hinweist. Die höheren Werte in dieser Studie sind erstaunlich, da die symptomatischen Epilepsien weitgehend ausgeschlossen wurden, welche meist einen hohen Anteil an medikamentenrefraktären Patienten aufweisen. Eine mögliche Erklärung dafür ist das besondere Patientenkollektiv des VEM, bei dem überwiegend medikamentenrefraktäre Patienten aufgenommen und untersucht werden. Zum diagnostischen VEM kommen teilweise Patienten mit unsicherer Erstdiagnose, die noch keine Therapie haben oder am Beginn einer solchen stehen und deshalb noch keine Aussage zur Medikamentenrefraktärität getroffen werden kann. Ansonsten sind es vor allem Patienten, die aufgrund meist eines schlechten Ansprechens auf Antikonvulsiva zum diagnostischen VEM zur genauen Diagnosestellung oder zum prächirurgischen VEM zur Ermittlung der Operabilität kommen. Also sind die Patienten des VEM überwiegend medikamentenrefraktär. Höhere Werte mit 51 % der medikamentenrefraktären Patienten zeigt eine kanadische Studie, die die Probanden des „Saskatchewan Epilepsy Program“ untersuchten (Hernández-Ronquillo et al. 2018).

Wie zu sehen ist, liegen mehrere Studien zum Ansprechen auf antiepileptische Therapien vor. Allerdings finden sich kaum Studien, in denen ein Zusammenhang zu Familienanamnese untersucht worden ist.

4.5.3 Schlussfolgerung

Die Rate an medikamentenrefraktären Patienten in dieser untersuchten Kohorte des VEM ist im Vergleich zu anderen Studienkollektiven (wie Kwan und Brodie (2000) und Shorvon und Goodridge (2013)), die oft populationsbasiert sind, deutlich erhöht. Wie bereits ausgeführt, ist eine mögliche Erklärung hierfür, das besondere Patientenkollektiv des VEM. Hauptziel dieser Studie war es, die Familienanamnese dieses Patientenkollektivs aus dem VEM zu ermitteln. An diesem Punkt wird durch die erhobenen Daten nochmals deutlich, wodurch sich dieses Kollektiv mit der hohen Anzahl an medikamentenrefraktären Patienten und die spezielle ambulante Vorselektion der Patienten auszeichnet. Hierin liegt also auch ein Erklärungsansatz für die von der Literatur und den meist populationsbasierten Werten abweichenden Ergebnissen für die Familienanamnese. Bisher finden sich keine Studien in der Literatur mit einem ähnlichen Studienaufbau und der Untersuchung eines VEM-Kollektivs, sodass dies die ersten Daten zu diesem Thema sind und weitere Untersuchungen zu diesem Thema folgen können.

Angehörige von Patienten mit Epilepsie haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls eine Epilepsie zu entwickeln. Das Risiko für Angehörige von Patienten mit genetisch (idiopathisch) generalisierten Epilepsien (GGE) ist höher als für Angehörige von Patienten mit fokalen Epilepsien mit struktureller oder unbekannter Ursache, wie die die Werte in der Literatur zeigen. Bei Forschung zur Genetik von Epilepsien ist die Erhebung der Familienanamnese ein wichtiger Bestandteil. Die Hauptfragestellung dieser Studie waren die Erhebung der Häufigkeit der positiven Familienanamnese in dem Studienkollektiv und ob die Befragung eines älteren, weiblichen Familienmitglieds die Familienanamnese verbessern könnte.

Dabei wurden die Patienten im VEM (Video-EEG-Monitoring) des „Epilepsiezentrum der Universitätsklinik Marburg“ der Jahre 2014 und 2015 untersucht. Die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllten 73 Patienten. Patienten mit strukturellen Epilepsien, außer Dysplasien und Hippocampussklerosen, waren ausgeschlossen. Die Altersspanne der Patienten reichte von 11-66 Jahren. Hatten diese Patienten der Teilnahme an der „Biobank für paroxysmale neurologische Störungen“ zugestimmt, wurde versucht ein erneutes Telefongespräch mit der Erhebung der Familienanamnese durchzuführen und mit einem weiteren Familienmitglied, meist der Mutter, ebenfalls die Familienanamnese zu erheben.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass auch Patientenkollektive mit einem hohen Anteil an medikamentenrefraktären Patienten, wie im VEM, nicht selten eine positive Familienanamnese aufweisen. In 37 % der Familien wurden weitere betroffene Familienmitglieder mit Epilepsien, Fieberkrämpfen oder einmaligen Anfällen benannt. Sicher diagnostizierte Epilepsien fanden sich bei weiteren Angehörigen bei 23 % der Familien. Die Häufigkeit von betroffenen erstgradigen Angehörigen (1,8 %) war jedoch geringer als in populationsbasierten Studien. Auch die Werte für generalisierte (2,6 %) und für fokale Epilepsien (0,8 %) lagen niedriger als vergleichbare Werte in der Literatur. Es ist also sehr wahrscheinlich, dass dies mit dem hohen Teil der medikamentenrefraktären Patienten in der untersuchten Kohorte zusammenhängt. Auch wenn die Werte im Vergleich relativ gering sind, ist es unerlässlich eine genaue Erhebung der Familienanamnese in der ärztlichen Anamnese, auch bei der Durchführung eines VEM, durchzuführen.

Auswertungen der Angehörigengespräche zeigten, dass die Befragung eines älteren Angehörigen deutlich die Sensitivität für eine positive Familienanamnese erhöht, vor allem bei Patienten im Alter zwischen 10 - 40 Jahren. Daher ist die Durchführung einer Angehörigenbefragung zur Familienanamnese, wenn möglich auch im Klinikalltag, auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie zu empfehlen. Hier sind vor allem Zusatzgewinne in Bezug auf Verwandte außerhalb der Kernfamilie (erstgradige Verwandte) zu erwarten. Dies kann unter anderem Hinweise auf eine genetische Komponente in der Ätiologie der Epilepsie oder auf mögliche Syndrome in der Familie geben. In Bezug auf erstgradige Angehörige gab es in dieser Studie fast keinen Zusatznutzen, da bei diesem Verwandtschaftsgrad der Austausch oft ausreichend zu sein scheint.

Relatives of patients with epilepsy are at higher risk of developing epilepsy as well. The risk for relatives of patients with genetic (idiopathic) generalized epilepsy is higher than that for relatives of patients with focal epilepsy of a structural or unknown cause, as shown in the literature. In research into the genetics of epilepsy, family history is an important component. The main question raised in this study was the frequency of a positive family history in the population of this study and whether interviewing an elderly female family member could improve the family history.

The included patients were examined at the video-EEG monitoring unit of the “Epilepsy Center Hessen, University Hospital Marburg” between 2014 and 2015. 73 patients met the inclusion criteria of this study. Patients with structural epilepsy other than dysplasia and hippocampal sclerosis were excluded. The age range of the patients was from 11-66 years. If these patients had agreed to participate in the “Biobank for paroxysmal neurological disorders”, an attempt was made to make a telephone conversation for the family history survey and also to take a family history with another family member, usually the mother.

The results of this study show that patients undergoing video-EEG monitoring with a high proportion of drug-refractory patients often have a positive family history. In 37 % of the families, other affected family members with epilepsy, febrile seizures or single seizures were named. In 23 % of the families this was a confirmed epilepsy. However, the incidence of affected first-degree relatives (1.8 %) is lower than that in population-based studies. The values for generalized (2.6 %) and for focal epilepsy (0.8 %) were also lower than comparable values in the literature. It is therefore very likely that this is related to the high proportion of drug-refractory patients in the studied cohort. Although the values are comparatively low, it is essential to have a detailed family history in the medical history, even if performing video-EEG monitoring.

The evaluations of relatives' interviews in this study showed that interviewing an elderly relative significantly increases the sensitivity for a positive family history, especially for patients between the ages of 10 and 40 years. Interviewing older family members regarding the family history is, therefore, recommended, in everyday clinical practice. The main information gain was found for relatives outside the nuclear family (first-degree relatives). Among other things, this may be evidence of a

genetic component in the etiology of epilepsy or possible syndromes in the family. With regard to first-degree relatives, there was almost no added benefit by the additional interviews in this study, indicating sufficient communication between these family members.

1. Annegers, J; Hauser, W; Anderson, V; Kurland, L: The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology* 1982; 32: S. 174–179.
2. Bar-Peled, L; Chantranupong, L; Cherniack, A; Chen, W; Carter, S; Ottina, K; Grabiner, B; Spear, E: A tumor suppressor complex with GAP activity for the Rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1. *Science* 2013; 340: S. 1100–1106.
3. Baulac, S: Genetics advances in autosomal dominant focal epilepsies. *Progress in Brain research* 2014; 213: S. 123–139.
4. Berg, A; Berkovic, S; Brodie, M; Buchhalter, J; Cross, L; Engel, J; French, J E, J; Glauser, T; Mathern, G; Moshé, S; Nordli, D; van Emde Boas, W; Poulin, P; Scheffer, I: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies. *Epilepsia* 2010; 51: S. 676–685.
5. Bianchi, A; Viaggi, S; Chiossi, E, The LICE Episcreeen Group: Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcreeen Study. *Seizure* 2003; 12: S. 203–210.
6. Briggs, D; French, J: What makes epilepsy drug refractory? *Expert Review of Neurotherapeutics* 2003; 3: S. 127–131.
7. Camfield, P; Camfield, C: Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disorders* 2015; 17: S. 133-144.
8. Claes, L; Lagae, L; Del-Favero, J; Ceulemans, B; Van Broeckhoven, C; De Jonghe, P: De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *The American Journal of Human Genetics* 2001; 62: S. 1327–1332.
9. Dibbens, L; Chintawar, S; de Vries, B; Donatello, S; Heron, S; Hodgson, B; Klein, K; Crompton, D; Hughes, J; Bellows, S; Callenbach, P; Corbett, M; Gardner, A; Kivity, S; Iona, X; Regan, B; Weller, C; Crimmins, D; O'Brien, T; Guerrero-López, R; Mulley, J; Dubeau, F; Licchetta, L; Bisulli, F; Cossette, P; Thomas, P; Gecz, J; Serratosa, J; Brouwer, OF, O; Andermann, F; Andermann, E; van den Maagdenberg, A; Pandolf, M; Berkovic, S; Scheffer, I: Mutations in DEPDC5

- cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nature Genetics* 2013; 45: S. 546–551.
10. Ebach, K; Doose, H; Stephani, U; Kurlemann, G; Fiedler, B; Hahn, A; Hauser, E; Hundt, K; Holthausen, H; Müller, U; Neubauer, BA; Joos, H: SCN1A mutation analysis in myoclonic astatic epilepsy and severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 2005; 36: S. 210–213.
 11. Escayg, A; Heils, A; MacDonald, B; Haug, K; Sander, T; Meisler, M: A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus and prevalence of variants in patients with epilepsy. *American Journal of Human Genetics* 2001; 68: S. 866–873.
 12. Essaki Arumugam, E; Spano, M: A chimeric path to neuronal synchronization. *Chaos* 2015; 25: S. 1054–1500.
 13. Fanciulli, M; Ottman, R; Pasini, E; Malacrida, S; Striano, P; Striano, S; Michelucci, R; Nobile, C: Copy number variations and susceptibility to lateral temporal epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: S. 1651–1658.
 14. Fisher, R; van Emde Boas, W; Blume, W; Elger, C; Genton, P; Lee, P; Engel, J: Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: S. 470–472.
 15. Fisher, RS; Acevedo, C; Arzimanoglou, A; Bogacz, A; Cross, JH; Elger, CE; Engel, J; Forsgren, L; French, JA; Glynn, M; Hesdorffer, DC; Lee, BI; Mathern, GW; Moshé, SL; Perucca, E; Scheffer, IE; Tomson, T; Watanabe, M; Wiebe, S: ILAE official report. *Epilepsia* 2014; 55: S. 475–482.
 16. French, J; Lawson, J; Yapici, Z; Ikeda, H; Polster, T; Nabbout, R; Curatolo, P; Vries, P de; Dlugos, D; Berkowitz, N; Voi, M; Peyrard, S; Pelov, D; Franz, D: Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3). *Lancet (London, England)* 2016; 388: S. 2153–2163.
 17. Giussani, G; Canelli, V; Bianchi, E; Franchi, C; Nobili, A; Erba, G; Beghi, E; EPIRES Group: A population-based study of active and drug-resistant epilepsies in Northern Italy. *Epilepsy & Behavior* 2016; 55: S. 30–37.

18. Goldberg-Stern, H; Aharoni, S; Afawi, Z; Bennett, O; Appenzeller, S; Pendziwiat, M; Biochem, D; Kuhlenbäumer, G; Basel-Vanagaite, L; Shuper, A; Korczyn, AD; Helbig, I: Broad phenotypic heterogeneity due to a novel SCN1A mutation in a family with genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Journal of Child Neurology* 2014; 29: S. 221–226.
19. Gunawardane, N; Fields, M: Acute Symptomatic Seizures and Provoked Seizures. *Current treatment options in neurology* 2018; 20: S. 41.
20. Hernández-Ronquillo, L; Adams, S; Ballendine, S; Téllez-Zenteno, J: Epilepsy in an elderly population: Classification, etiology and drug resistance. *Epilepsy Research* 2018; 140: S. 90–94.
21. Heron, S; Smith, KR; Bahlo, M; Scheffer, I; Dibbens, L; Oliver, KL; Nobili, L; Kahana, E; Licchetta, L; Plazzi, G; Mazarib, A; Afawi, Z; Korczyn, A; Berkovic, S; Petrou, S: Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genetics* 2012; 44: S. 1188–1190.
22. ILAE: Genetic 2014; <https://www.epilepsydiagnosis.org/aetiology/gen abnormalities-overview.html>. zuletzt geprüft 12.03.2015.
23. ILAE: EpilepsyDiagnosis.org 2015; <https://www.epilepsydiagnosis.org/index.html>. zuletzt geprüft 12.03.2015.
24. Krueger, D; Wilfong, A; Holland-Bouley, K; Anderson, A; Agricola, K; Tudor, C; Mays, M; Lopez, C; Kim, M; Franz, D: Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *ANNALS of Neurology* 2013; 74: S. 679–687.
25. Kwan, P; Arzimanoglou, A; Berg, A; Brodie, M; Hauser, W; Mathern, G; Moshe´, S; Perucca, E; Wiebe, S; French, J: Definition of drug resistant epilepsy:. *Epilepsia* 2010; 51: S. 1069–1077.
26. Kwan, P; Brodie, M: Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: S. 314–319.
27. Lemke, J; Nothnagel, M; Lal, D; Reinthaler, E; Steiner, I; Franke, A; Alber, M; Geider, K; Laube, B; Schwake, M; Finsterwalder, K; van Paesschen, W; Schilhabel, M; Jähn, J; Muhle, H; Boor, R; Larsen, J; Caraballo, R; Fejerman, N; Weckhuysen, S; De Jonghe, P; Pal, D; Møller, R; Hjalgrim, H; Addis, L; Tang, S;

- Hughes, E; Serratos, J; Veri, K; Vaher, U; Talvik, T; Dimova, P; López, R; Wohlrab, G; Linnankivi, T; Lehesjoki, A; Ruf, S; Wolff, M; Buerki, S; Gerhard Kluger, G; Kroell, J; Datta, A; Fiedler, B; Kurlmann, G; Becker, F; Hahn, A; Haberlandt, D; Kutzer, C; Sperner, J; Ronen, G; Weber, YG; Feucht, M; Steinböck, H; Neophythou, B; Herms, S; Gruber-Sedlmayr, U; Geldner, J; Harvey, R; Hoffmann, P; Wilhelm, C; Altmüller, J; Toliat, M; Thiele, H; Nürnberg, P; Neubauer, B; Stephani, U; Helbig, I; Lerche, H; Zimprich, F; von Spiczak, S; Biskup, S: Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nature Genetics* 2013; 45: S. 1067–1072.
28. Lesca, G; Addis, L; Arzimanoglou, A; Boutry-Kryza, N; Bruneau, N; Burnashev, N; de Bellescize, J; de Saint Martin, A; Doummar, D; Hirsch, E; Labalme, A; Lascelles, K; Lozovaya, N; Michel, A; Motte, J; Pal, D; Rudolf, G; Ryvlin, P; Salmi, M; Sanlaville, D; Strug, L; Szepetowski, P; Tsintsadze, V; Tsintsadze, T; Ville, D; Vincent, A; Vrielynck, P; Waters, P; Wright, S: GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nature Genetics* 2013; 45: S. 1061–1066.
29. Lim, B; Hwang, H; Kim, H; Chae, J; Choi, J; Kim, K; Hwang, Y; Yum, M; Ko, T: Epilepsy phenotype associated with a chromosome 2q24.3 deletion involving SCN1A. *Epilepsy Research* 2014; 109: S. 34–39.
30. Miceli, F; Striano, P; Soldovieri, M; Fontana, A; Nardello, R; Robbiano, A; Bellini, G; Elia, M; Zara, F; Taglialatela, M; Mangano, S: A novel KCNQ3 mutation in familial epilepsy with focal seizures and intellectual disability. *Epilepsia* 2014; 56: S. 15–20.
31. Milligan, C; Li, M; Gazina, E; Trager, C; Heron, S; Nair, U; Younkin, D; Reid, C; Venkat, A; Goldstein, D; Dlugos, D; Petrovski, S; Scheffer, I; Dibbens, L; Petrou, S; Berkovic, S: KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *ANNALS of Neurology* 2014; 75: S. 581–590.
32. Nair, R; Thomas, S: Genetic liability to epilepsy in Kerala State, India. *Epilepsy Research* 2004; 62: S. 157–164.
33. Noachter, S; Peters, A: Semiology of epileptic seizures. *Epilepsy & Behavior* 2009; 15: S. 2–9.

34. Noachter, S; Rémi, J: Klassifikation epileptischer Anfälle und Syndrome. *Nervenarzt* 2012; 83: S. 156–161.
35. Okeke, J; Tangel, V; Sorge, S; Hesdorffer, D; Winawer, M; Goldsmith, J; Phelan, J; Chung, W; Shostak, S; Ottman, R: Genetic testing preferences in families containing multiple individuals with epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: S. 1705–1713.
36. Ottman, R, Lee J, Hauser W, Risch N: Are generalized and localization-related epilepsies genetically distinct? *Archives of neurology* 1998; 55: S. 339–344.
37. Ottman, R: Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features 2007.
38. Ottman, R; Annegers, J; Risch, N; Hauser, W; Susser, M: Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *ANNALS of Neurology* 1996a; 39: S. 442–449.
39. Ottman, R; Lee, J; Risch, N; Hauser, W; Susser, M: Clinical indicators of genetic susceptibility to epilepsy. *Epilepsia* 1996b; 37: S. 353–361.
40. Ottman, R; Susser, M: Data collection strategies in genetic epidemiology. *Journal of clinical epidemiology* 1992; 45: S. 721–727.
41. Parrini, E; Ramazzotti, A; Dobyns, W; Mei, D; Moro, F; Veggiotti, P; Marini, C; Brilstra, E; Dalla Bernardina, B; Goodwin, L; Bodell, A; Jones, M; Nangeroni, M; Palmeri, S; Said, E; Sander, J; Striano, P; Takahashi, Y; van Maldergem, L; Leonardi, G; Wright, M; Walsh, C; Guerrini, R: Periventricular heterotopia. *Brain : a journal of neurology* 2006; 129: S. 1892–1906.
42. Peljto, A; Barker-Cummings, C; Vasoli, V; Leibson, C; Hauser, W; Buchhalter, J; Ottman, R: Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain* 2014; 137: S. 795–805.
43. Rare Chromosome Disorder Support Group: 2q13 microdeletions 2016; <http://www.rarechromo.org/information/Chromosome%20%202/2q13%20microdeletions%20FTNW.pdf>. zuletzt geprüft 06.01.2018.
44. Reutens, D; Howell, R; Gebert, K; Berkovic, S: Validation of a questionnaire for clinical seizure diagnosis. *Epilepsia* 1992; 33: S. 1065–1071.
45. Rosenow, F; Bast, T; Czech, T; Hans, V; Helmstaedter, C; Huppertz, H; Seeck, M; Trinka, E; Wagner, K: Qualitätsleitlinien auf dem Gebiet der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und operativen Epilepsitherapie 2014a.

46. Rosenow, F; Klein, K; Strzelczyk, A; Hamer, H; Menzler, K; Bauer, S; Knake, S: Neues auf dem Gebiet der Epilepsien. *Nervenarzt* 2014b; 85: S. 955–964.
47. Scheffer, I: Epilepsy genetics revolutionizes clinical practice. *Neuropediatrics* 2014; 45: S. 70–74.
48. Scheffer, I; Berkovic, S: Generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Brain* 1997; 120: S. 479–490.
49. Scheffer, I; Berkovic, S; Capovilla, G; Connolly, M; French, J; Guilhoto, L; Hirsch, E; Jain, S; Mathern, G; Moshé, S; Nordli, D; Perucca, E; Tomson, T; Wiebe, S; Zhang, Y; Zuberi, S: ILAE classification of the epilepsies position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: S. 512–521.
50. Scheffer, I; Bhatia, K; Lopes-Cendes, I; Fich, D; Marsden, C; Andermann, E; Desbiens, R; Keene, D; Cendes, F; Manson, J; Constantinou, J; McTintosh, A; Berkovic, S: Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain* 1995; 118: S. 61–73.
51. Schulte, U; Thumfart, J; Klöcker, N; Sailer, C; Bildl, W; Biniossek, M; Dehn, D; Deller, T; Eble, S; Abbass, K; Wangler, T; Knaus, H; Fakler, B: The epilepsy-linked *Lgi1* protein assembles into presynaptic *Kv1* channels and inhibits inactivation by *Kvbeta1*. *Neuron* 2006; 49: S. 697–706.
52. Shorvon, S: The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: S. 1052–1057.
53. Singh, A; Trevick, S: The epidemiology of global epilepsy. *Neurologic clinics* 2016; 34: S. 837–847.
54. Singh, N; Charlier, C; Stauffer, D; DuPont, B; Leach, R; Melis, R; Ronen, G; Bjerre, I; Quattlebaum, T; Murphy, J; McHarg, M; Gagnon, D; Rosales, T; Peiffer, A; Anderson, V; Leppert, M: A novel potassium channel gene, *KCNQ2*, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nature Genetics* 1998; 18: S. 25–29.
55. Steinlein, O; Muelly, J; Propping, P; Wallace, R; Phillips, H; Sutherland, G; Scheffer, I; Berkovic, S: A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *nature publishing group* 1995; 11: S. 201–203.

56. Thomas, R; Berkovic, S: The hidden genetics of epilepsy. *nature reviews neurology* 2014; 10: S. 283–292.
57. Thomas, R; Johnston, J; Hammond, C; Bagguley, S; White, C; Smith, P; Rees, M: Genetic epilepsy with febrile seizures plus: definite and borderline phenotypes. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: S. 336–338.
58. Tufenkjian, K; Lüders, H: Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *Journal of Clinical Neurology* 2012; 8: S. 243–250.
59. v. Kranenburg, M; Hoogeveen-Westerveld, M; Nellist, M: Preliminary functional assessment and classification of DEPDC5 variants associated with focal epilepsy. *Human Mutation* 2014; 36: S. 200–209.
60. Walker, H; Hall, W; Hurst, J: *Clinical methods: The history, physical, and laboratory examinations*. Butterworths. Boston 1990.
61. Wang, J; Lin, Z; Liu, L; Xu, H; Yi, Y; He, N; Liao, W: Epilepsy-associated genes. *Seizure* 2017; 44: S. 11–20.
62. Wellmer, J; Quesada, C; Rothe, L; Elger, C; Bien, C; Urbach, H: Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia* 2013; 54: S. 1977–1987.

8 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1:	Darstellung des Ablaufes der Patientenkontaktierung mit Angabe der jeweiligen Anzahl der Probanden	25
Abb. 2:	Darstellung des Ablaufes der Patientenkontaktierung mit Angabe der jeweiligen Anzahl der Probanden	26
Abb. 3:	Darstellung der Verteilung der Kohorte nach Ursprungslokalisation der Epilepsie der Probanden	26
Abb. 4:	Darstellung des Ansprechens der Probanden auf Antikonvulsiva	27
Abb. 5:	Darstellung der Altersverteilung der Probanden der Kohorte.....	27
Abb. 6:	Stammbaum von Familie Nr. 4: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; weitere Legende siehe Anhang	28
Abb. 7:	Stammbaum von Familie Nr. 9: Schwarzer Pfeil: Proband; weitere Legende siehe Anhang	29
Abb. 8:	Stammbaum von Familie Nr. 10: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	31
Abb. 9:	Stammbaum von Familie Nr. 12: schwarzer Pfeil: Proband; weitere Legende siehe Anhang	33
Abb. 10:	Stammbaum von Familie Nr. 13: schwarzer Pfeil: Proband; weitere Legende siehe Anhang	34
Abb. 11:	Stammbaum von Familie Nr. 14: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; weitere Legende siehe Anhang	36
Abb. 12:	Stammbaum von Familie Nr. 15: schwarzer Pfeil: Proband; weitere Legende siehe Anhang	37
Abb. 13:	Stammbaum von Familie Nr. 19: schwarzer Pfeil: Proband; Legende siehe Anhang	39
Abb. 14:	Stammbaum von Familie Nr. 20: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	40
Abb. 15:	Stammbaum von Familie Nr. 23: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	42
Abb. 16:	Stammbaum von Familie Nr. 25: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: Angehörige; Legende siehe Anhang.....	43
Abb. 17:	Stammbaum von Familie Nr. 27: schwarzer Pfeil: Probandin; Legende siehe Anhang	44

Abb. 18:	Stammbaum von Familie Nr. 29: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	46
Abb. 19:	Stammbaum von Familie Nr. 30: schwarzer Pfeil: Proband; Legende siehe Anhang	47
Abb. 20:	Stammbaum von Familie Nr. 33: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	49
Abb. 21:	Stammbaum von Familie Nr. 35: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	50
Abb. 22:	Stammbaum von Familie Nr. 36: schwarzer Pfeil: Probandin; Legende siehe Anhang	51
Abb. 23:	Stammbaum von Familie Nr. 38: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragter Angehöriger; Legende siehe Anhang.....	53
Abb. 24:	Stammbaum von Familie Nr. 44: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragter Angehöriger; Legende siehe Anhang.....	54
Abb. 25:	Stammbaum von Familie Nr. 45: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	56
Abb. 26:	Stammbaum von Familie Nr. 47: schwarzer Pfeil Probandin, blauem Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang.....	57
Abb. 27:	Stammbaum von Familie Nr. 48: schwarzer Pfeil: Probandin; Legende siehe Anhang	59
Abb. 28:	Stammbaum von Familie Nr. 49: schwarzer Pfeil: Probandin, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	60
Abb. 29:	Stammbaum von Familie Nr. 50: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	62
Abb. 30:	Stammbaum von Familie Nr. 61: schwarzer Pfeil: Probandin; Legende siehe Anhang	63
Abb. 31:	Stammbaum von Familie Nr. 65: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	64
Abb. 32:	Stammbaum von Familie Nr. 67: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	65
Abb. 33:	Stammbaum von Familie Nr. 68: schwarzer Pfeil: Proband makiert, blauer Pfeil: befragte Angehörige, organger Pfeil: Gespräch mit weiterem betroffenen Angehörigen; Legende siehe Anhang	66
Abb. 34:	Stammbaum von Familie Nr. 70: schwarzer Pfeil: Proband, blauer Pfeil: befragte Angehörige; Legende siehe Anhang	68

Abb. 35:	Stammbaum von Familie Nr. 72: schwarzer Pfeil: Proband; Legende siehe Anhang	69
Abb. 36:	Anteil der positiven Familienanamnese bei fokalen Epilepsien. Liegen Epilepsien oder / und Fieberkrämpfe in den Familien vor, stellt der kleinere Kreis hierbei die Unterscheidung zwischen erstgradigen und weiteren verwandten Angehörigen dar.	72
Abb. 37:	Anteil der positiven Familienanamnese bei generalisierten Epilepsien. Liegen Epilepsien oder / und Fieberkrämpfe in den Familien vor, stellt der kleinere Kreis hierbei die Unterscheidung zwischen erstgradigen und weiteren verwandten Angehörigen dar.	72
Abb. 38:	Darstellung der Ergebnisse durch zweites Patientengespräch bzgl. FA.....	73
Abb. 39:	Darstellung der Angehörigengespräche je nach Altersgruppe der Probanden.....	74
Abb. 40:	Darstellung der Angehörigengespräche und der erhaltenen Zusatzinformationen nach Altersgruppe der Probanden.....	74

9 Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1:	Auswertungsgruppen.....	22
Tab. 2:	Darstellung der Familienanamnese der rekrutierten Familien	71
Tab. 3:	Darstellung der Häufigkeit der positiven FA bei fokalen, generalisierten oder unklaren Epilepsien	72
Tab. 4:	Darstellung der Zusatzinformation durch das Angehörigengespräch im Vergleich mit Monitoringbericht/ Arztbrief	75
Tab. 5:	Übersicht mögliche familiäre Syndrome	76
Tab. 6:	Darstellung der Familienanamnesen verschiedener Studien und Darstellung der Studienpopulationen; * in der vorliegenden Studie nur HS und Dysplasie, ** keine Patientendaten erhoben	80

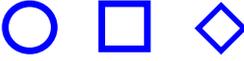
10**Verzeichnis der Abkürzungen**

3T-MRT	3-Tesla Magnet-Resonanz-Tomographie
a.e.	am ehesten
Abb.	Abbildung
bds.	beidseits
cMRT	cerebrale Magnet-Resonanz-Tomographie
CCT	cerebrale Computertomographie
E.	Epilepsie
EEG	Elektroenzephalogramm
FA	Familienanamnese
FEUÄ	fokale Epilepsien mit unklarer Ätiologie
FE	fokale Epilepsie
FS	Fieberkrämpfe
GE	generalisierte Epilepsie
GGE	genetisch (idiopathisch)generalisierte Epilepsie
GTKA	generalisiert tonisch klonischer Anfall
idiop.	idiopathisch
ILEA	International League Against Epilepsy
k.A.	keine Angabe
KM	Kontrastmittel
MCD	Fehlbildung kortikaler Entwicklung („minimale zerebrale Dysfunktion“)
TIRDA	temporale intermittierende rhythmische delta Aktivität
V. a.	Verdacht auf
VEM	Video-EEG-Monitoring
z.T.	zum Teil

11 Anhang

11.1 Stammbaumlegende

	männliches Individuum
	weibliches Individuum
	von Merkmal nicht betroffenes Individuum, Geschlecht unbekannt
	männlich, an Epilepsie erkrankt
	weiblich, an Epilepsie erkrankt
	an Epilepsie erkranktes Individuum, Geschlecht unbekannt
	männlich, unsicher an Epilepsie erkrankt
	weiblich, unsicher an Epilepsie erkrankt
	Unsicher an Epilepsie erkranktes Individuum, Geschlecht unbekannt
	männlich, mit einmaligem Anfall oder provozierten Anfällen
	weiblich, mit einmaligem Anfall oder provozierten Anfällen
	Geschlecht unbekannt, mit einmaligem Anfall oder provozierten Anfällen
	verstorben männlich
	verstorben weiblich
	verstorben gesund, Geschlecht nicht bekannt
	verstorben männlich, an Epilepsie erkrankt
	verstorben weiblich, an Epilepsie erkrankt
	verstorben, an Epilepsie erkrankt, Geschlecht unbekannt
	bestehende Schwangerschaft
	Fehlgeburt
	Abtreibung
	Totgeburt

	zweieiige Zwillinge
	eineiige Zwillinge
	von Fieberkrämpfen betroffenes Individuum
	Information über Existenz des Familienmitgliedes aus Zweitgespräch
	Information über von Epilepsie betroffenen Familienmitgliedern aus Zweitgespräch
	Information über von unsicherer Epilepsie betroffenen Familienmitgliedern aus Zweitgespräch
	Information über von einmaligen Anfällen betroffenen Familienmitgliedern aus Zweitgespräch
	von Fieberkrämpfen betroffen, Zusatzinformation aus Zweitgespräch
	keine Kinder gewollt
	infertil
	Proband
	Familienmitglied, mit dem Gespräch geführt wurde

Verzeichnis der akademischen Lehrer

in Marburg:

Adamkiewicz, Al Fakhri, Arenz, Arndt, Baranowski, , Bartsch, Baum, Becker, Becker, Bender, Berger, Best, Bette, Bertoune, Bien, Brehm, Brödje, Bücking, Burchert, Carl, Cetin, Czubayko, Dannlowski, Decher, Del Rey, Dietz, Dodel, Donner-Banzhoff, Efe, Eickmann, El-Zayat, Engenhardt-Cabillic, Fendrich, Feuser, Fölsch, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Galambos, Garn, Geks, Götze, Gress, Grosse, Grundmann, Grzeschik, Haberhausen, Helwig, Rolig, Hertl, Herz, Heyse, Höffken, Hofmann, Hoyer, Hundt, Jerrentrup, Kann, Kappus, Kerwat, Kill, Kinscherf, Kircher, Klein, Knake, Knipper, König, Konrad, Koolman, Krones, Kruse, Krüger, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Maisner, Möller, Moll, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Nockher, Oberkircher, Oberthür, Oertel, Oliver, Opitz, Ossendorf, Pagenstecher, Pantazis, Peterlein, Pfützner, Plant, Plöger, Preisig-Müller, Quint, Reese, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Riße, Ritter, Ritz, Rivera Gil, Roelcke, Rosenow, Rost, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schmidt, Schneider, Schönbauer, Schratt, Schüttler, Schütz, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Shams-Eldin, Sherwood, Skwara, Sommer, Sprenger, Stahl, Steininger, Steinmetzer, Steitz-Naumann, Stibane, Stief, Stiewe, Strik, Strüwer, Subtil, Thieme, Thum, Thursar, Timmesfeld, Toussaint, Völlger, Vogelmeier, Vogt, Vorwerk, Wagner, Wahl, Weber, Weihe, Weisser, Werner, Westermann, Wilhelm, Wittig, Wulf, Wrocklage, Zavorotnyy

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Karl Martin Klein für die außerordentlich gute und immer sehr zuverlässige Betreuung bedanken. Es war eine große Hilfe, sich fachlich austauschen zu können und jegliche noch so einfach erscheinende Fragen stellen zu dürfen. Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Rosenow, der den Kontakt zu Herrn Prof. Dr. Karl Martin Klein hergestellt hat. Da die Studie auf der „Biobank für paroxysmale neurologische Störungen“ basiert, für die Frau Petra Müller des Epilepsiezentrum Marburg zuständig ist, bedanke ich mich herzlich bei ihr für die gute und zuverlässige Zusammenarbeit.

Ebenfalls danken möchte ich dem Team des Epilepsiezentrum unter der Leitung von Frau Professor Susanne Knake, unter dessen Schirmherrschaft die Arbeit steht. Hierdurch konnten Patientinnen und Patienten angesprochen und für die Studie rekrutiert werden.

Das Schreiben der Doktorarbeit hat viel Zeit und Durchhaltevermögen erfordert. Die Unterstützung aus dem privaten Umfeld war dabei eine sehr wichtige Hilfe. Daher danke ich herzlich meiner Familie und meinen Freunden, die mir bei Problemen zur Seite gestanden und mich ebenfalls durch das Korrekturlesen großartig unterstützt haben.

Eidesstattliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass keine gerichtlichen oder disziplinarischen Strafen gegen meine Person vorliegen.“

Siegen, 07.02.2019

Lioba Bürvenich