

Aus der Klinik für Neuropädiatrie und neurologische Rehabilitation,  
Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche

Schön Klinik Vogtareuth

Direktor Prof. Dr. med. Martin Staudt

**Das Nicolaides-Baraitser-Syndrom  
und die Therapie der häufig begleitenden Epilepsie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Benedikt Franz-Xaver Hofmeister

aus

Rosenheim

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Steffen Berweck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Ingo Borggräfe  
Prof. Dr. med. Soheyl Noachtar  
Prof. Dr. med. Ortrud Steinlein

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Celina von Stülpnagel-Steinbeis  
Prof. Dr. med. Gerhard Kluger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.04.2020

1. Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit.....	1
1.2 Nicolaides-Baraitser Syndrom (NCBRS) .....	2
1.2.1 Erstbeschreibung und Geschichte des NCBRS .....	2
1.2.2 Genotyp des NCBRS .....	5
1.2.3 Molekulargenetische Grundlagen des NCBRS .....	6
1.2.4 Phänotyp des NCBRS.....	7
1.2.4.1 Geburt und Wachstum .....	8
1.2.4.2 Kraniofaziale Charakteristika .....	8
1.2.4.3 Charakteristika der Extremitäten.....	10
1.2.4.4 Sonstige somatische Auffälligkeiten.....	11
1.2.4.5 Neurologische Entwicklung.....	11
1.2.4.6 Epileptische Anfälle.....	11
1.2.5. Kraniale Bildgebung (MRT) .....	12
1.2.6 Elektrophysiologische Erkenntnisse .....	12
1.2.7 Bisherige Behandlung der Epilepsie bei NCBRS .....	12
2. Materialien und Methoden .....	13
2.1. Aufklärung der Teilnehmer .....	13
2.2 Anonymisierung der Daten .....	14
2.3 Datenerhebung mithilfe eines erstellten Fragebogens .....	14
2.3.1 Allgemeine Angaben .....	14
2.3.2 Klinische Manifestation des NCBRS .....	15
2.3.3 Humangenetischer Befund.....	16
2.3.4 Epilepsie bei NCBRS .....	16
2.3.4.1 Der erste Anfall .....	17
2.3.4.2 Epileptische Anfällen im Verlauf .....	17
2.3.5 Bisher stattgefundenene Diagnostik.....	17
2.3.6 Antikonvulsive Therapie .....	18
2.3.7 Sonstige Anmerkungen.....	18
2.4 Rekrutierung und Patientenkollektiv .....	19
2.5 Datenbank und Statistik.....	20
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Allgemeine Daten über unser Kollektiv.....	21

3.2 Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, bei Geburt und im Wachstum in unserem Kollektiv .....	21
3.3 Dysmorphien und weitere somatische Auffälligkeiten in unserem Kollektiv ....	22
3.3.1 Faziale Auffälligkeiten .....	22
3.3.2 Auffälligkeiten an den Extremitäten.....	23
3.3.3 Auffälligkeiten von Haut und Hautanhangsgebilden.....	23
3.3.4 Auffälligkeiten im muskulo-skelettalen System.....	23
3.3.5 Neuromuskuläre Auffälligkeiten.....	24
3.3.6 Begleiterkrankungen und Nebendiagnosen .....	24
3.4 Mentale und intellektuelle Auffälligkeiten in unserem Kollektiv .....	25
3.4.1 Intelligenzminderung .....	25
3.4.2 Sprachentwicklungsstörung .....	25
3.4.3 Verhaltensauffälligkeiten .....	25
3.5 Humangenetische Befunde und Familienanamnese in unserem Kollektiv .....	26
3.6 Epilepsie in unserem Kollektiv .....	26
3.6.1 Epileptische Anfälle in unserem Kollektiv.....	26
3.6.2 Therapie der Epilepsie in unserem Kollektiv .....	28
3.7 cMRT in unserem Kollektiv.....	32
3.8 EEG-Befunde in unserem Kollektiv .....	32
4. Diskussion .....	33
4.1 Bewertung und Einordnung der Ergebnisse unseres Kollektivs in bisherige Literaturerkenntnisse.....	33
4.1.1 Einordnung und Bewertung der Epilepsie in unserem Kollektiv .....	33
4.1.1.1 Einordnung aufgetretener epileptischer Anfälle unseres Kollektivs ....	33
4.1.1.2 Bedeutung unserer Ergebnisse zur Epilepsie bei NCBRS.....	35
4.1.1.3 Einordnung der antiepileptischen Therapie in unserem Kollektiv.....	36
4.1.1.4 Bedeutung unserer Ergebnisse zur antiepileptischen Therapie bei NCBRS .....	37
4.1.2 Einordnung und Bewertung der Dysmorphien und weiterer somatischer Auffälligkeiten unseres Kollektivs.....	42
4.1.2.1 Einordnung der Dysmorphien und weiterer somatischer Auffälligkeiten unseres Kollektivs.....	42
4.1.2.2 Bedeutung unserer Ergebnisse zu Dysmorphien und weiteren somatischen Auffälligkeiten bei NCBRS .....	45
4.1.3 Einordnung und Bewertung der aufgetretenen Intelligenzminderung in unserem Kollektiv.....	45

4.1.3.1 Einordnung der Manifestationen von Intelligenzminderung in unserem Kollektiv.....	46
4.1.3.2 Bedeutung unserer Ergebnisse zur Intelligenzminderung bei NCBRS	46
4.1.4 Einordnung und Bewertung vorliegender cMRT-Befunde unseres Kollektivs.....	47
4.1.4.1 Einordnung vorliegender cMRT-Befunde unseres Kollektivs .....	47
4.1.4.2 Bedeutung der vorliegenden cMRT-Befunde unseres Kollektivs .....	48
4.1.5 Einordnung und Bewertung von EEG-Befunden unseres Kollektivs .....	48
4.1.5.1 Einordnung der EEG-Befunde unseres Kollektivs .....	48
4.1.5.2 Bedeutung unserer Ergebnisse zu EEG-Befunden bei NCBRS .....	49
4.2 POLG-Varianten bei NCBRS: Erhöhtes Risiko von Hepatotoxizität oder hepatischer Komplikationen bei VPA-Therapie? .....	49
4.3. Überlegungen zu Pathophysiologie und Pathogenese des NCBRS.....	52
4.4 Limitationen der Studie.....	56
5. Zusammenfassung .....	58
6. Anlagen .....	60
6.1. Tabelle 1: Phänotyp des NCBRS in der Literatur .....	60
6.2 Tabelle 2: Auswertung des Fragebogens: klinischer Teil .....	64
6.3 Tabelle 3: Auswertung des Fragebogens: Therapie der Epilepsie .....	76
7. Abkürzungsverzeichnis.....	IV
8. Literatur .....	VIII
9. Danksagung .....	XVIII
10. Lebenslauf .....	XIX
11. Eidesstattliche Versicherung .....	XX

## 1. Einleitung

### 1.1 Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit

Im Sommer 2015 wurde der zweijährige Tim (Name geändert) in der neuropädiatrischen Abteilung der Schön Klinik Vogtareuth zur Weiterbehandlung seiner Epilepsie vorgestellt. Bereits zuvor war bei ihm im Alter von 8 Monaten ein sog. Nicolaides-Baraitser-Syndrom (kurz: NCBRS) diagnostiziert worden, im Zuge dessen Tim u.a. auch an Krampfanfällen litt. Da es sich beim NCBRS mit damals nur 61 weltweit publizierten, genetisch gesicherten Fällen um ein äußerst seltenes Syndrom handelte (Sousa & Hennekam, 2014), gab es zu diesem Krankheitsbild weder Leit- oder Richtlinien noch klinische Erfahrungsberichte, entlang derer man Tims Epilepsie hätte behandeln können.

Um die Datenlage zu seltenen Epilepsiesyndromen wie dem NCBRS verbessern zu können, sammelt das „Institut für Rehabilitation, Transition und Palliation von neurologisch kranken Kindern“ im Rahmen des Netzwerks „Network Therapy Rare Epilepsy“ (NETRE, vormals „Personalized Therapy In Rare Pediatric Epilepsies - Study Group“ [PTIRPE-SG]) durch den Austausch klinischer Erfahrungswerte von Ärzten auf der ganzen Welt Daten zu solchen „orphan diseases“ (Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg). Man erhofft sich, dadurch einen Informationszugewinn erzielen zu können, der es möglich macht, trotz fehlender Leitlinien auch Patienten mit seltenen neurologischen Krankheitsbildern die bestmögliche Behandlung bieten zu können.

Auch das NCBRS wurde nach Tims Vorstellung in Vogtareuth in die NETRE-Liste der „orphan diseases“ aufgenommen. Ziel war es, über NETRE Ärzte ausfindig zu machen, die bereits Patienten mit NCBRS behandelt hatten, um sie zu ihren Erfahrungen mit der Krankheit und ihrer Therapie befragen zu können.

Die Intention der Arbeit war es herauszufinden, wie sich die Epilepsie der Patienten mit NCBRS am wirkungsvollsten therapieren ließ, bzw. welche Therapieversuche erfolglos blieben oder sogar die Situation der Patienten verschlechtert hatten. Um das Krankheitsbild NCBRS zukünftig genauer einschätzen zu können, interessierten

uns außerdem Phänotyp und Genotyp der Patienten, die Epilepsieform, sofern ein Anfallsleiden vorlag, und die Befunde, die MRT und EEG erbracht hatten.

In Tims Fall präsentierte sich der Patient klinisch neben verschiedenen Dysmorphien im Gesicht und an den Extremitäten mit einer Sprachentwicklungsstörung und einer generalisierten Epilepsie mit variabler Anfallssemiologie. Trotz der morphologischen Auffälligkeiten war Tims MRT-Befund unauffällig. Auch der EEG-Befund erbrachte keinen Nachweis epilepsietypischer Veränderungen. Wir stellten daher die Hypothese auf, dass es sich bei den Anfallsleiden im Zuge eines NCBRS ätiologisch um genetische („idiopathische“) und nicht um strukturelle („symptomatische“) Epilepsien handelt.

Um dieser Hypothese nachzugehen und das Krankheitsbild besser verstehen zu können, wurde ein Fragebogen erstellt, der an Mediziner des NETRE-Netzwerks und an bei Kongressen durch Projektvorstellungen auf unsere Arbeit aufmerksam gewordene Ärzte versendet wurde, welche bereits selbst einen Patienten mit NCBRS behandelt hatten. Außerdem wurde der Fragebogen an Eltern betroffener Kinder versendet, die sich nach einer Vorstellung unserer Studie im Kreise einer internationalen Selbsthilfegruppe bei uns gemeldet hatten.

Insgesamt gelang es uns so, n=25 NCBRS-Fälle zusammenzutragen und auszuwerten, um die Grundlage für eine künftig gezieltere Behandlung der Epilepsie bei von dieser seltenen Krankheit betroffenen Patienten zu schaffen. Dabei ist unsere Arbeit die erste Studie weltweit, die systematisch auch die antikonvulsive Therapie bei Patienten mit NCBRS untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen im Folgenden vorgestellt werden.

## 1.2 Nicolaidis-Baraitser Syndrom (NCBRS)

### 1.2.1 Erstbeschreibung und Geschichte des NCBRS

1993 veröffentlichten die Neuropädiaterin Paola Nicolaidis und der Humangenetiker Michael Baraitser den Fall eines zu dieser Zeit 16-jährigen Mädchens am damaligen „Hospital for Sick Children“ (London), dessen klinisches Erscheinungsbild sie keinem bis dahin bekannten Syndrom zuordnen konnten, als „An unusual syndrome with

mental retardation and sparse hair“ [vgl. hierzu und zu Folgenden (Nicolaidis & Baraitser, 1993)]. Als Hauptmerkmale wurden bei normalem weiblichen Karyotyp (46, XX) und bzgl. dieses Phänotyps unauffälliger Familienanamnese beider nicht konsanguiner Elternteile neben der geistigen Behinderung, welche mit einer Sprachentwicklungsstörung einherging, die den Wortschatz des Mädchens im Alter von 10 Jahren auf etwa zehn Wörter und einen Satz beschränkte, generalisierte tonisch-klonische Anfälle seit dem 3. Lebensjahr, die mit nicht näher bezeichneter antikonvulsiver Therapie gut kontrolliert wurden und das schütterere Haupthaar beschrieben. Auch Brachydaktylie mit konusförmigen Epiphysen, kurze Metacarpi und seit dem 14. Lebensjahr prominente Interphalangealgelenke sowie eine auffällig großen Unterlippe zählten die Autoren zu den markantesten Veränderungen. Weitere morphologische Auffälligkeiten waren das dreieckige Gesicht und die rohen Gesichtszüge, ein langes Philtrum, eine nach oben gewandte Nase mit sehr schmaler Nasenwurzel sowie sich bis dahin immer unterhalb der 3. Perzentile befindende Werte für Größe, Gewicht und Kopfumfang. Über die vorliegenden konusförmigen Epiphysen, das Ausmaß der geistigen Behinderung, das schütterere Haupthaar ohne gleichzeitiges Vorliegen einer Trichorrhexis nodosa in der Haarmikroskopie und weitere klinische und radiologische Kriterien schlossen Nicolaidis und Baraitser Differentialdiagnosen wie das Coffin-Siris-Syndrom, das Killian-Pallister-Syndrom, das Pollitt- und das Tay-Syndrom sowie eine Reihe weiterer differentialdiagnostischer Optionen aus. Da die Autoren in der Literatur keinen gleichartigen Fall wie den ihren finden konnten, stellten sie die Hypothese auf, dass es sich dabei um eine neue, eigenständige Diagnose handeln könnte, weswegen sie dazu aufriefen, ähnlich gelagerte Fälle ebenfalls zu publizieren.

Daraufhin veröffentlichten 1996 Krajewska-Walasek et al. den ersten sehr ähnlichen Fall eines 19-jährigen Jungen mit der Frage „Another patient with an unusual syndrome of mental retardation and sparse hair?“ [vgl. hierzu und zu Folgendem (Krajewska-Walasek et al., 1996)]. Zusätzlich auffällig waren bei deren Patient u.a. die weiträumigen Zahnabstände, eine Sandalenfurch sowie Kryptorchismus und eine Nabelhernie.

Erst sieben Jahre später beschrieben zunächst Morin et al. zwei (Morin et al., 2003), dann Witters und Fryns einen weiteren Patienten (Witters & Fryns, 2003), wobei Morin et al. aufgrund der großen Übereinstimmung der nun vier publizierten Fälle



trotz der geringen Fallzahl die Hypothese, es handle sich bei dem vorgestellten Phänotyp um die Manifestation eines eigenen Krankheitsbildes, unterstützen und als erste den Namen Nicolaides-Baraitser-Syndrom verwendeten, der seither in allen weiteren Veröffentlichungen mit Bezug auf dieses Syndrom verwendet wird.

Im „American Journal of Medical Genetics“ veröffentlichten dann 2009 Sousa et al. ihre erste Studie, in der sie neben dem Follow-Up der ersten fünf Patienten 18 weitere, bisher nicht publizierte Fälle präsentierten und aus der Zusammenschau aller 23 Patienten den Phänotyp des NCBRS folgerten: milde prä- und postnatale Wachstumsverzögerung, schwere Entwicklungsverzögerung und Sprachentwicklung sowie epileptische Anfälle bildeten die häufigsten neurologischen Auffälligkeiten [vgl. hierzu und zu Folgenden (Sousa et al., 2009)]. Morphologische Auffälligkeiten waren mit Mikrozephalie, schütterem Haupthaar, fortschreitender Hautfaltenbildung, dicken und nach vorn gewandten Nasenflügeln, einem langen und breiten Philtrum sowie einem großen Mund mit dünnem oberem und dickem unterem Lippenrot zum einen häufig kraniofazialer Natur. Als typisch wurden aber auch Dysmorphien an den Extremitäten genannt: im Verlauf zunehmend prominente Interphalangealgelenke und distale Phalangen sowie kurze Metacarpi bzw. Metatarsi. Der Herausgeber des Journals, John C. Carey, befand in seiner „Editor’s Note“ diese Studie als so ausführlich, dass er das NCBRS von nun an als „established as a recognizable and discrete entity“ ansah.

2014 publizierten Sousa et al. dann die bisher größte und genaueste Fallsammlung an NCBRS-Patienten, nachdem Van Houdt et al. zwei Jahre zuvor eine de novo Mutation im SMARCA2-Gen als Ursache für das NCBRS herausgearbeitet hatten (Sousa & Hennekam, 2014; Van Houdt et al., 2012). Alle 47 veröffentlichten NCBRS-Fälle, die positiv auf die pathognomonische Mutation getestet worden waren (Kosho et al., 2013; Santen et al., 2013; Van Houdt et al., 2012; Wieczorek et al., 2013; Wolff et al., 2012) bilden gemeinsam mit 14 bis dahin unveröffentlichten Patienten mit detektierter SMARCA2-Mutation die umfassendste Referenz zu Phänotyp und Genotyp des NCBRS mit n=61 Fällen (Sousa & Hennekam, 2014).

Bis zum Abschluss unserer Datensammlung Anfang 2017 wurden in zwei Arbeiten neun weitere Fälle von NCBRS mit einer SMARCA2-Mutation veröffentlicht: acht wurden aus Italien gemeldet (Mari et al., 2015), einer aus England (S. Tang et al., 2016). Der Fall einer weiteren Patientin aus Lateinamerika wurde im August 2017

von Sanchez und Rojas veröffentlicht, den die Autoren als ersten, ihnen bekannten Fall in Südamerika beschreiben (Sanchez & Rojas, 2017). Da jedoch auch wir einen Patientenfall aus Südamerika in unserem Kollektiv haben, der bis dahin, d.h. bis zum Eingang der Daten dieses Patienten, noch nicht veröffentlicht wurde und nicht geklärt werden konnte, ob es sich um denselben Patienten handelt, werden wir diesen Literaturfall außen vor lassen, um eine Verfälschung der Daten durch doppeltes Einbeziehen eines Patienten zu verhindern.

Im Verlauf betrachtet kann also festgestellt werden, dass NCBRS, wenngleich es immer noch eine sehr seltene Krankheit ist, in den letzten Jahren immer häufiger diagnostiziert wurde. Grundlegend dafür war sicherlich die Untersuchung des Genotyps durch Van Houdt et al, die mit ihrer Arbeit ein NCBRS-definierendes und eindeutig zu bestimmendes Diagnosekriterium geschaffen haben.

### 1.2.2 Genotyp des NCBRS

Den Durchbruch zur eindeutigen Diagnosestellung schafften, wie bereits angesprochen, 2012 Van Houdt et al., die durch den Vergleich sequenzierter DNA bei Patienten mit klinisch diagnostiziertem NCBRS im SMARCA2-Gen auf Chromosom 9 (genauer: 9p24.3) bei den meisten klinisch diagnostizierten NCBRS-Patienten (36/44) eine Mutation fanden [vgl. hierzu und zu Folgenden (Van Houdt et al., 2012)]. Das SMARCA2-Gen besteht aus 34 Exons. Mutationen wurden in nur fünf dieser Exons gefunden, nämlich in Exon 15, 18, 19, 24 und 25 – allesamt Exons, die für die ATPase-Untereinheit des SMARCA2-Gens codieren. Dass diese sehr wahrscheinlich ursächlich sind, folgerten die Autoren aus der Tatsache, dass in keinem einzigen von 1300 Exomen der gesunden Kontrollgruppe eine Mutation im Bereich der o.g. Exons im SMARCA2-Gen gefunden wurde. Unabhängig davon, welches der fünf als kausal vermuteten Exons mutiert war, glichen sich die Phänotypen der einzelnen Patienten, sodass kein Rückschluss vom mutierten Exon auf die Schwere, die Ausprägung oder den Verlauf des NCBRS möglich war. Durch den Abgleich von Patienten-DNA mit beiden elterlichen DNA-Proben in 15 Fällen konnte festgestellt werden, dass, im Gegensatz zu deren erkranktem Kind, kein Elternteil Träger einer SMARCA2-Mutation war. Da die SMARCA2-Mutationen regelhaft nur eines der beiden Gene betraf, klassifizierten Van Houdt et al. die

NCBRS-definierende SMARCA2-Mutationen in der Zusammenschau ihrer Ergebnisse als heterozygote *de novo* Missense-Mutationen.

Bei der Sequenzierung der DNA der übrigen 8/44 klinisch diagnostizierten NCBRS-Verdächtigen wurden lediglich genetische Varianten im Bereich des SMARCA2-Gens gefunden, die auch in den Exomen der gesunden Kontrollkohorte detektiert und daher als nicht ursächlich eingestuft wurden. Bei diesen acht Patienten konnte die klinische Diagnose NCBRS somit humangenetisch nicht bestätigt werden.

### 1.2.3 Molekulargenetische Grundlagen des NCBRS

Das SMARCA2-Gen, das beim NCBRS ursächlich mutiert ist, codiert für eine mögliche Untereinheit ATP-abhängiger Chromatin-Remodelling-Komplexe, den sog. BRM-Associated-Factor-Komplexen, kurz BAF-Komplexe genannt (Hargreaves & Crabtree, 2011). Das SMARCA2-Protein fällt in die Familie der Snf2-Gene (Snf: Sucrose Non Fermenting), die bereits 1991 als Regulatorproteine der Gentranskription in der Hefeart *Saccharomyces cerevisiae* beschrieben wurden (Laurent et al., 1991). Auch die Produkte der SWI-Genfamilie, also Gene, welche in Hefen den Wechsel des Fortpflanzungstypus, das „mating-type switching“, betreffen, schienen Einfluss auf die Transkription zu nehmen (Peterson & Herskowitz, 1992). Nasmyth publizierte in einer „personal communication“, dass es sich bei SWI und SNF um ein und dieselben Gene handelt, sodass für diese Genfamilie die Bezeichnung SWI/SNF eingeführt wurde (zitiert nach Laurent et al., 1991). Da das Korrelat zu Swi2/Snf2 zunächst in der *Drosophila* entdeckt und als ‚Brahma‘ (kurz BRM) bezeichnet wurde (Tamkun et al., 1992), bevor SMARCA2 (alias hBRM, also „human Brahma“) als homologes Gen in der menschlichen DNA identifiziert wurde (Muchardt & Yaniv, 1993), wird SMARCA2 heute noch den BRM-Associated-Factors zugeordnet [vgl. hierzu und zu Folgendem (Hargreaves & Crabtree, 2011)]. Als Mitglied der SWI/SNF-Familie sind auch die BAF-Komplexe ATPase-abhängige Chromatin-Remodelling-Komplexe. SMARCA2 als eine ihrer Untereinheiten gehört wiederum zur Snf2-Subfamilie, deren Merkmal das Vorhandensein der konservierten helikase-abhängigen Snf2-ATPase-Untereinheit ist (Flaus et al., 2006). In einer weiteren Nomenklatur werden die möglichen Untereinheiten der BAF-Komplexe

durchnummeriert, wobei SMARCA2 hierbei als BAF190b bezeichnet wird (J. Tang et al., 2013).

Der genaue Wirkmechanismus der SWI/SNF-Proteine ist noch nicht abschließend geklärt. Durch die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten von Untereinheiten können unterschiedliche Komplexe der SWI/SNF-Familie für unterschiedliche Zelltypen entstehen, wobei sich ihre gemeinsame Regulationsfunktion bei der Genexpression durch ihre Fähigkeit erklärt, Histone von der kondensierten DNA zu entfernen oder deren Position zu verändern (Wang et al., 1996), sodass einzelne Gene zugänglicher für Transkriptionsfaktoren und andere regulatorische Proteine werden (Phelan et al., 1999). Hierdurch kann die Genexpression sowohl induziert, als auch unterdrückt werden (Chi et al., 2002). Das bedeutet, dass SWI/SNF-Proteine wie z.B. SMARCA2 als Untereinheiten ihrer Komplexe die Zelldifferenzierung und -entwicklung maßgeblich mit beeinflussen (Yoo et al., 2009).

Wie genau diese Veränderungen letztendlich das NCBRS verursachen, ist bisher nicht geklärt. Unsere Hypothese, dass NCBRS eine Folge fehlerhafter Genexpression und defizitärer neuronaler Plastizität infolge des mutierten SMARCA2-Gens ist, werden wir im Diskussionsteil unter „Überlegungen zu Pathophysiologie und Pathogenese des NCBRS“ näher erläutern und ausführen.

#### 1.2.4 Phänotyp des NCBRS

Das NCBRS geht in den meisten Fällen mit einem eindrücklichen Phänotyp einher. Alle bis Anfang 2017 veröffentlichten 70 Patienten mit bestätigter SMARCA2-Mutation sind in den Arbeiten von Sousa et al, Mari et al. und S. Tang et al. beschrieben und sollen hier einerseits als Grundlage für die Beschreibung des Phänotyps der NCBRS-Patienten und seiner Varianten dienen und uns andererseits später helfen, die in unsere Untersuchung eingehenden Patienten mit dem aktuell gültigen NCBRS-Phänotyp zu vergleichen und anhand dessen unsere Ergebnisse besser einordnen zu können (Mari et al., 2015; Sousa & Hennekam, 2014; S. Tang et al., 2016). Aus bereits oben näher erläuterten Gründen der Qualitätssicherung wird der Fall von Sanchez und Rojas in dieser Arbeit nicht berücksichtigt (Sanchez & Rojas, 2017). NCBRS-Patienten in der Literatur ohne nachgewiesene SMARCA2-Mutation schließen wir ebenfalls von der Betrachtung aus, was ein fälschliches

Miteinbeziehen klinisch ähnlicher Patienten ohne NCBRS verhindert. In den folgenden Unterpunkten werden die häufigsten Erscheinungsformen des NCBRS beschrieben. Eine ausführlichere Auflistung der Varianten des Phänotyps von Patienten mit SMARCA2-Mutation in der Literatur ist in Tabelle 1 im Anhang zusammengestellt.

#### 1.2.4.1 Geburt und Wachstum

41 berichtete Patienten waren von männlichem Geschlecht, 29 waren weiblich. Bei Geburt waren die erkrankten Kinder im Mittel 48,8 cm groß, was für männliche Neugeborene der 12., für weibliche der 14. Perzentile entspricht, 2764 g schwer, was der 10. bzw. 11. Perzentile für männliche bzw. weibliche Neugeborene entspricht, und wiesen einen Kopfumfang von 33,1 cm auf, was für männliche Neugeborene der 4., für weibliche der 12. Perzentile entspricht (Hesse et al., 2016a, 2016b, 2017). Bei einem Drittel der Kinder (22/66) wurde eine Mikrosomie beschrieben, mikrozephal waren ein Viertel (9/36). Im Laufe des Wachstums lagen etwa 46 % der Patienten (25/54) um mehr als zwei Standardabweichungen unter der Norm bzgl. ihres Gewichts, ebenfalls ca. 46 % (30/65) bzgl. ihrer Größe und 60 % (37/61) bzgl. ihres Kopfumfangs.

#### 1.2.4.2 Kraniofaziale Charakteristika

Sousa et al. beschreiben eine dreieckige Gesichtsform bei den von ihnen untersuchten Patienten mit NCBRS. Typisch für dieses Syndrom scheinen rohe Gesichtszüge zu sein (80 %), die sich im weiteren Verlauf häufig noch stärker ausprägen (18/31). Bei fast allen in den o.g. Publikationen beschriebenen Patienten (97 %) zeigte sich schütteres Haupthaar als weiteres typisches und markantes Merkmal. Die Augenpartie wird häufig geprägt von prominenten Wimpern (48/69) und dicken Augenbrauen (45/67). Dicke Nasenflügel fielen bei 78 % der darauf untersuchten Patienten auf. Auffällig waren häufig auch eine breite Nasenwurzel (73 %) und eine aufsteigende Nasenspitze (67 %). Ein breites Philtrum wiesen 45 der 61 darauf untersuchten Patienten auf. Typisch für NCBRS scheinen auch ein großer Mund zu sein (81 %), genau wie ein oberes dünnes (80 %) und ein unteres dickes

Lippenrot (86 %). Bei 32 von 53 Patienten wurden außerdem weite Zahnzwischenräume beschrieben. Ein Bildbeispiel aus unserem Kollektiv zeigt Abbildung 1.



**Abbildung 1**

9-jähriges Mädchen mit für das NCBRS typischen fazialen Dysmorphien wie z.B. rohe Gesichtszüge, breite Nasenwurzel, schütteres Haupthaar, großer Mund, große Zahnzwischenräume

### 1.2.4.3 Charakteristika der Extremitäten

An Händen und Füßen der NCBRS-Patienten sind vor allem die prominenten Interphalangealgelenke (85 %) und die prominenten distalen Phalangen (65 %) auffällig. Bei 19 von 49 Patienten wurden kurze Metacarpi festgestellt, kurze Metatarsalknochen wurden bei 7 von 49 beschrieben. Stärker ausgeprägte fetale Fingerpads (22/61), also kleine „Kissen“ an den Fingerspitzen, und eine Hypermobilität der Gelenke (16/52) können v.a. in der Kindheit beobachtet werden, wobei sich die erhöhte Mobilität der Gelenke oft zurückzubilden scheint. Bei mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten wurde außerdem eine Sandalenfurche beschrieben (32/59). Bei 4 von 45 Patienten wurde eine Hüftdislokation festgestellt. Ein typischer Befund der Hände bei NCBRS-Patienten ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2**

NCBRS-typische Dysmorphien der Hände: prominente Interphalangealgelenke und prominente distale Phalangen, kurze Metacarpi und Phalangen

#### 1.2.4.4 Sonstige somatische Auffälligkeiten

Bei 58 % der Patienten wurde ein Kryptorchismus diagnostiziert (23/40). Eine Nabelhernie fand sich bei 28 von 65 der Patienten. Trotz des schütterten Haupthaars wurde Hirsutismus bzgl. der übrigen Körperbehaarung bei 43 % festgestellt. Unter häufigen Ekzemen litten 40 % der Patienten. Jeder vierte Patient litt an häufigen Infektionen (14/56). Eine muskuläre Hypotonie wurde bei 22 der 59 darauf untersuchten Patienten festgestellt.

#### 1.2.4.5 Neurologische Entwicklung

Sousa et al. teilten die Intelligenzminderung der Patienten anhand der erreichten IQ-Punkte in mild (IQ 50-69), moderat (IQ 35-49) und schwer (IQ <35) ein. Nach dieser Einteilung galten von den 70 Patienten der o.g. Autoren 21 % als mild, 36 % als moderat und 43 % als schwer intelligenzgemindert. Alle Patienten wiesen eine Sprachentwicklungsstörung auf, das erste Wort sprachen die Patienten, die eine Sprache ausbildeten, im Mittel mit 29,5 Monaten. 21 von 68 Patienten entwickelten dagegen keine expressive Sprache. Bei 12 von 50 Patienten nahm die Sprachfähigkeit im Verlauf wieder ab, wobei ein möglicher zeitlicher Zusammenhang mit dem Auftreten des ersten epileptischen Anfalls von den Autoren zur Diskussion gestellt wurde.

#### 1.2.4.6 Epileptische Anfälle

Epileptische Anfälle wurden bei 45 der 70 Patienten beschrieben. Die Anfallstypen waren sehr unterschiedlich, selbst die gleichen Patienten zeigten unterschiedliche Anfallstypen beim Vergleich ihrer Anfälle. Im Mittel trat der erste Anfall bei den Patienten der o.g. Autoren im Alter von 23,7 Monaten auf. Die Therapie der Anfälle gestaltete sich häufig als schwierig. Als Mittel der ersten Wahl beschrieben Sousa et al. Valproinsäure. Genauere Angaben zur Epilepsie und ihren Erscheinungsformen, zu den getesteten Therapien und deren Erfolg gibt es in der Literatur nicht.



### 1.2.5. Kraniale Bildgebung (MRT)

Sousa et al. und S. Tang et al. beschrieben keine Auffälligkeiten ihrer Patienten bei kranialen Magnetresonanztomographien. Mari et al. berichtete über einen Patienten, bei dem eine Hypoplasie des Corpus Callosum beschrieben wurde. In der Zusammenschau scheint das cMRT allerdings keinen Hinweis auf die Ursache der Epilepsie zu liefern.

### 1.2.6 Elektrophysiologische Erkenntnisse

Sousa et al. und Mari et al. erwähnten in ihren Veröffentlichungen keine Auffälligkeiten elektroenzephalographischer Untersuchungen. S. Tang et al. berichteten bei ihrer Patientin allerdings von „frequent generalized bursts of polyspike and wave activity during wakefulness and sleep against a normal background“ sowie einem elektroenzephalographischen Korrelat eines negativen axialen Myoklonus. Die Bedeutung des EEG für die Klärung der Epileptogenese bleibt in der bestehenden Literatur aufgrund der dünnen Datenlage somit weiter ungeklärt.

### 1.2.7 Bisherige Behandlung der Epilepsie bei NCBRS

Sousa et al. berichten von Valproinsäure als Medikament der ersten Wahl. Sie berichten allerdings auch von Patienten mit steigender Anfallsfrequenz trotz des Einsatzes unterschiedlicher antiepileptischer Medikation. Die Autoren sprechen daher von einer sehr schwierigen Behandlung der Epilepsie bei NCBRS. Auch S. Tang et al. berichten von ihrem Therapieversuch mit Valproat (VPA) bei ihrer Patientin, die darauf sehr gut ansprach. Ein Auslassversuch nach dreijähriger Therapie war erfolgreich. Bei Mari et al. finden sich keine Informationen über die Therapie der Epilepsie der betroffenen NCBRS-Patienten. Diese zum Teil widersprüchlich erscheinenden Daten zur medikamentösen Einstellung der Epilepsie bei NCBRS-Patienten zeigen die Problematik bei der Behandlung der epileptischen Anfälle auf und waren nicht zuletzt mitentscheidend für den Aufbau unserer Untersuchung.

## 2. Materialien und Methoden

### 2.1. Aufklärung der Teilnehmer

Die Teilnahme an unserer Studie war für die Teilnehmer - die Eltern NCBSR-kranker Kinder und behandelnde Ärzte mit Zustimmung der Erziehungsberechtigten betroffener Kinder - vollkommen freiwillig. Sie war nicht an Untersuchungen oder persönliche Vorstellung gekoppelt und wirkte sich in keiner Weise nachteilig auf die Teilnehmer aus. Einzige Anforderung zur Teilnahme an der Untersuchung war das Ausfüllen des von uns erarbeiteten Fragebogens und die Beantwortung möglicher Rückfragen zu evtl. missverständlichen Angaben. Die Zustimmung zur Verwendung der so gesammelten und anschließend anonymisierten Daten gaben die Teilnehmer gleichermaßen durch das Zurücksenden des ausgefüllten Fragebogens oder durch das somit optionale Zurücksenden eines unterschriebenen Informationsschreibens, welches alle Eltern betroffener Kinder zeitgleich mit dem Fragebogen erhalten hatten. Da unser Kollektiv aus Patienten unterschiedlichster Herkunft besteht, wurde dieses Informationsschreiben in Deutsch und Englisch verfasst und die jeweils angemessene Version an die Interessenten versendet. In diesem Informationsschreiben wurden die Teilnehmer über die retrospektive Datensammlung sowie die Pseudoanonymisierung der Daten aufgeklärt. Die Pseudoanonymisierung gewährleistet einen vollkommenen Schutz der Patientendaten. Ausschließlich Herr Prof. Dr. Steffen Berweck, Herr Prof. Dr. Gerhard Kluger, Frau PD Dr. Celina von Stülpnagel-Steinbeis und Herr Benedikt Hofmeister hatten Zugang zu den Daten vor der Anonymisierung, um die Möglichkeit wichtiger Nachfragen und die Klärung von Missverständnissen im Nachhinein zu wahren. Selbstverständlich war die Rücknahme des Einverständnisses zur Studienteilnahme für die Teilnehmer jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Sofern die Kontaktaufnahme zu Patienten nicht direkt möglich war, sondern über den behandelnden Arzt lief, wurde diesem ein eigenes Informationsschreiben zugesandt, dem das Informationsschreiben für den potentiellen Teilnehmer mit der Bitte um Weiterleitung und Rücksendung der durch den Teilnehmer unterschriebenen Einverständniserklärung beilag. Sowohl Ärzten als auch Interessenten war es jederzeit möglich, weitere Informationen über die angegebenen Kontaktdaten anzufordern und Rückfragen zu stellen, um eine lückenlose Aufklärung der Patienten ohne zurückbleibende Ungenauigkeiten oder Unsicherheiten zu gewährleisten.

## 2.2 Anonymisierung der Daten

Die erhobenen Patientendaten wurden aus Datenschutzgründen einer Pseudoanonymisierung unterzogen. Dies bedeutet, dass jedem in die Studie aufgenommenen Patienten zufällig eine Studien-Identifikationsnummer zugeteilt wurde, die es für Außenstehende unmöglich macht, nachträglich eine Zuordnung von Studiendaten zu den entsprechenden Patienten vorzunehmen.

Auf den entsprechenden Schlüssel zur Entschlüsselung der gesammelten und anonymisierten Daten hatten ausschließlich Herr Prof. Dr. Steffen Berweck, Herr Prof. Dr. Gerhard Kluger, Frau PD Dr. Celina von Stülpnagel-Steinbeis und Herr Benedikt Hofmeister Zugriff, um eine fehlerlose Datenerhebung zu gewährleisten. In Veröffentlichungen unserer Daten wurde stets sichergestellt, dass eine Zuordnung von erhobenen Daten und privaten Patientendaten ausgeschlossen war.

## 2.3 Datenerhebung mithilfe eines erstellten Fragebogens

Da das NCBRS so selten ist und die wenigen bekannten Patienten auf der ganzen Welt verteilt sind, war eine persönliche Vorstellung und Untersuchung zur Datenerhebung nicht möglich. Alternativ entschieden wir uns für die Datenerhebung mittels eines Fragebogens. Die Hintergründe, die Fragensauswahl und der Aufbau des Fragebogens sollen im folgenden Abschnitt erläutert werden.

### 2.3.1 Allgemeine Angaben

Im Rahmen des Unterpunktes „Allgemeine Angaben“ wurden zunächst die Initialen des Vor- und Nachnamen des Patienten erfragt, um die Zuordnung während der Auswertung zu erleichtern. Weiterhin fragten wir nach Alter und Geschlecht des Patienten. Wir wollten außerdem wissen, ob der Patient Geschwister hat, um evtl. vorhandene Auffälligkeiten zu erfragen und einen möglichen Zusammenhang zwischen Erkrankung und Vererbung erfassen zu können. Für unsere Studie und evtl. folgende Veröffentlichungen war es zudem wichtig festzustellen, ob der Patient bereits an anderer Stelle publiziert worden war. Dies ist für unsere Untersuchung, die

als erste das Augenmerk auf die antikonvulsive Therapie legt, zwar nicht entscheidend, trotzdem lässt sich auf diese Weise leichter feststellen, um wie viele bisher nicht publizierte Patienten wir die Literaturdaten der 70 von Sousa et al., Mari et al. und S. Tang et al. veröffentlichten Fällen erweitern können. Für Rückfragen ließen wir es den Eltern offen, ihre Telefonnummer anzugeben oder lieber weiterhin über Email zu korrespondieren. Für spezielle medizinische Nachfragen, die womöglich das Wissen der Eltern betroffener Kinder überschritten, erfragten wir außerdem Name und Email-Adresse des behandelnden Arztes.

### 2.3.2 Klinische Manifestation des NCBRS

Unter dem Abschnitt „Klinische Manifestation des NCBRS“ erfragten wir von den Teilnehmern alle klinischen Auffälligkeiten, die die betreffenden Patienten mit NCBRS zeigten. Um einschätzen zu können, in welchem Alter die Kinder in der Regel auffällig werden, erfragten wir zunächst das Alter bei Erstdiagnose NCBRS. Auch fragten wir nach Auffälligkeiten bei Schwangerschaft oder Geburt, um bei auffälligen Parallelen zwischen Patienten diese beiden Phasen bei der Ursachensuche nicht zu vernachlässigen. Da es nicht unser primäres Ziel war, den Phänotyp ausschließlich mit den bestehenden Beschreibungen zu vergleichen, sondern auch bisher womöglich übersehene oder nicht berücksichtigte Auffälligkeiten zu beschreiben und in die Betrachtung mit einzubeziehen, entschieden wir uns dazu, viele der Fragen in offener Form zu stellen, anstatt eine Auswahl an möglichen Antworten anzubieten, aus denen ausgewählt werden kann. Davon erhofften wir uns wie bereits erwähnt neue und interessante Beschreibungen, die der Betrachtung bisher vielleicht entgangen waren. Wie zuvor beschrieben, gehören faciale Auffälligkeiten genau wie Dymorphien der Extremitäten zu den markantesten Besonderheiten der NCBRS-Patienten, weshalb diese gesondert abgefragt wurden. Weitere Auffälligkeiten, wie beispielsweise das sehr typische schütterere Haupthaar, konnten die Teilnehmer unter „sonstige morphologische Auffälligkeiten“ aufführen. Aus der Überlegung heraus, dass eine Krankheit mit Epilepsie und geistiger Behinderung mit neurologischen Defiziten einhergehen könnte, fragten wir auch nach neurologischen Auffälligkeiten wie z.B. Spastik oder Hemiparese. Auch die als typisch vorbeschriebenen mentalen und intellektuellen Einschränkungen wollten wir etwas genauer aufschlüsseln und fragten daher zum einen nach

Sprachentwicklungsstörungen, zum anderen nach Verhaltensauffälligkeiten wie Autismus und nach einer geistigen Behinderung sowie deren Schwere, die wir nach dem Vorbild von Sousa et al. in leicht, mittel und schwer unterteilten [vgl. hierzu und zu Folgendem (Sousa & Hennekam, 2014)]. Diese Autoren beschrieben außerdem, dass mit dem Einsetzen epileptischer Anfälle auch die bisherige geistige Entwicklung stagnierte, zum Teil sogar bereits erlernte Fähigkeiten wieder verlernt wurden. Um dieser These nachzugehen, fragten wir auch gezielt nach der Rückbildung bereits erlernter Fähigkeiten. Des Weiteren erfragten wir gezielt, ob es bei dem jeweiligen Patienten häufig zu Infektionen kam. Unter „sonstige klinische Besonderheiten“ konnten die Teilnehmer abschließend Auffälligkeiten wie Begleiterkrankungen frei nennen. Auf diesem Wege wollten wir herausfinden, ob es zu einer Häufung bestimmter Erkrankungen oder Organfehler bei Patienten mit NCBRS kommt.

### 2.3.3 Humangenetischer Befund

Der wichtigste Punkt im Abschnitt „Humangenetischer Befund“ war für uns die Frage nach einer bestätigten Mutation im SMARCA2-Gen. War diese bisher nicht nachgewiesen worden oder sogar ausgeschlossen worden, schlossen wir den Patienten aus unserer Kohorte aus, um sicherzustellen, dass ausschließlich humangenetisch gesicherte NCBRS-Fälle in unsere Betrachtungen mit einbezogen werden. Zusätzlich fragten wir nach der Art der Mutation, dem Labor, in dem die Mutation detektiert worden war, um mögliche Rückfragen klären zu können, anderen humangenetischen Befunden des Patienten und humangenetischen oder klinisch NCBRS-ähnlichen Diagnosen in der Familienanamnese.

### 2.3.4 Epilepsie bei NCBRS

Da der zentrale Punkt unserer Arbeit vor allem die Behandlung der oft begleitenden Epilepsie ist, unterteilten wir zur besseren Übersicht und zum evtl. besseren Verständnis die Fragen zur Epilepsie – sofern vorhanden – in Fragen zum ersten Anfall und in Fragen zur Epilepsie im Verlauf.

#### 2.3.4.1 Der erste Anfall

Um unsere Patienten bzgl. der Epilepsie besser vergleichen zu können, war die Frage nach dem Alter bei Auftreten des ersten Anfalls von großer Bedeutung. Wir fragten weiter nach der Klassifikation des ersten Anfalls und nach einer Beschreibung, um die Angaben auf Plausibilität hin prüfen zu können. Außerdem interessierte uns, ob beim ersten Anfall die Körpertemperatur des Patienten erhöht war.

#### 2.3.4.2 Epileptische Anfällen im Verlauf

Bei NCBRS waren unterschiedliche Anfallstypen beschrieben worden, z.T. wurden auch im Verlauf einer Patientengeschichte verschiedene Anfallstypen genannt (Sousa & Hennekam, 2014), weshalb wir nach der Klassifikation der Anfälle, die im Verlauf aufgetreten waren, sowie erneut nach einer Beschreibung der Anfälle fragten. Weiterhin interessierten wir uns auch bei den Anfällen im Verlauf dafür, ob ein Zusammenhang mit erhöhter Körpertemperatur bestand und wollten außerdem erfahren, ob es dokumentierte Anfallsauslöser gab, die einen Anfall triggern konnten. Wir hofften, auf diese Weise Ursache und Ursprung der Epilepsie evtl. eingrenzen zu können.

#### 2.3.5 Bisher stattgefundenene Diagnostik

In diesem Abschnitt fragten wir zunächst nach durchgeführten magnetresonanztomografischen Untersuchungen des Schädels und deren Befund sowie deren Aufnahmedatum. Da für die nicht anonymisierte Sammlung von cMRT-Bildern im Rahmen der Datensammlung durch NETRE ebenfalls ein Ethikvotum der Bayerischen Landesärztekammer die ethische Unbedenklichkeit dieses Vorgehens bescheinigt, gaben wir den Teilnehmern die Möglichkeit, auf absolut freiwilliger Basis CDs mit den Bildern dieser Untersuchungen an uns zu schicken, damit wir bei fraglich auffälligen Befunden oder im Rahmen einer möglichen Nachbefundung durch das Vergleichen verschiedener cMRT-Aufnahmen von NCBRS-Patienten evtl. auf Gemeinsamkeiten stoßen. Hierdurch erhofften wir uns, mögliche strukturelle Ursachen der Epilepsie zu finden oder eben ausschließen zu können.

Außerdem erfragten wir die Aufnahmedaten und die Befunde evtl. angefertigter Wach- und Schlaf-EEG-Untersuchungen, auch mit dem Ziel, die Epileptogenese genauer untersuchen zu können.

Außerdem bot der Fragebogen den Teilnehmern Platz, sonstige stattgehabte Diagnostik und deren Befunde frei aufzuführen.

### 2.3.6 Antikonvulsive Therapie

Unter dem Punkt „Antikonvulsive Therapie“ versuchten wir, alle Therapieversuche strukturiert abzufragen, die bisher bei NCBRIS-Patienten mit epileptischen Anfällen zum Einsatz gekommen waren. Neben einer Auswahl der wichtigsten antikonvulsiven Medikamente, nämlich Carbamazepin (CBZ), Clobazam (CLB), Ethosuximid (ESM), Kaliumbromid (KBR), Lacosamid (LCM), Lamotrigin (LTG), Levetiracetam (LEV), Mesuximid (MSM), Oxcarbazepin (OXC), Phenobarbital (PB), Phenytoin (PHT), Rufinamid (RUF oder RFN), Sultiam (STM), Stiripentol (STP), Topiramate (TPM), Valproat (VPA), Vigabatrin (VGB) und Zonisamid (ZNS), konnten die Teilnehmer nicht erwähnte Medikamente frei angeben und weitere Therapieformen wie ketogene Diät (KD), Nervus Vagus Stimulation oder OPs auführen. Mittels tabellarischer Aufschlüsselung fragten wir in Bezug auf die jeweiligen Medikamenten und Therapieformen zudem den Einnahmezeitraum bzw. Anwendungszeitpunkt, den Effekt auf die Anfallshäufigkeit, aufgeteilt in Verbesserung, kein Effekt und Verschlechterung, sowie prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit im Falle einer Verbesserung, ab. Auch die eingesetzte und die beste Dosis konnten angegeben werden.

### 2.3.7 Sonstige Anmerkungen

Unter „Sonstige Angaben“ konnten die Teilnehmer in einem freien Feld zusätzliche Ergänzungen zu dem Erfragten, aber auch andere nicht erfragte Details angeben, die ihnen als wichtig erschienen.

## 2.4 Rekrutierung und Patientenkollektiv

Zunächst wurde versucht, über das Netzwerk NETRE Ärzte ausfindig zu machen, die Patienten mit NCBRS behandelten und die, nach Rücksprache und in Zusammenarbeit mit den Betroffenen, bereit waren, unseren Fragebogen auszufüllen.

Nach einer Internetrecherche konnten wir zusätzlich eine international tätige Selbsthilfegruppe von Eltern mit an NCBRS erkrankten Kindern ausfindig machen. Nachdem wir unser Projekt bei der Leiterin dieser Selbsthilfegruppe vorgestellt hatten, gab sie die Information über unsere Untersuchung sowie unsere Kontaktdaten an diese Selbsthilfegruppe weiter, um interessierten Eltern die Möglichkeit zu geben, sich bei uns zu melden und den Fragebogen anzufordern. Über soziale Netzwerke gelang es uns außerdem, den Facebook-Auftritt dieser Gruppe zu finden. Auch hier durften wir von unserem Vorhaben berichten und konnten so weiteren Interessenten die Möglichkeit geben, zu uns Kontakt aufzunehmen und einen Fragebogen anzufordern.

Um die Fallzahl der Untersuchung weiter zu erhöhen, wurde der für unsere Studie erarbeitete Fragebogen nicht nur an Ärzte über NETRE und die interessierten Eltern der Selbsthilfegruppe versendet, sondern auch zusätzlich an Mediziner, die im Rahmen von Kongressen bei der Vorstellung unserer Arbeit mit bis dahin erreichten Zwischenergebnissen auf das Projekt aufmerksam geworden waren und ebenfalls über einen bereits behandelten NCBRS-Patienten berichten konnten. Zwischenergebnisse präsentierten wir beispielsweise auf der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V. in Jena vom 02. bis 05.03.2016 (Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, 2016), auf der 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Bochum vom 21. bis 24.04.2016 (Gesellschaft für Neuropädiatrie, 2016), beim Paracelsus Science Get Together am 24.06.2016 in Salzburg (Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, 2014) oder auf dem „12th European Congress on Epileptology Prague“ vom 11. bis 15.09.2016 (Hofmeister et al., 2016).

So gelang es uns, nach Prüfung und Auswertung der eingegangenen Fragebögen, insgesamt 25 Patienten mit humangenetisch gesicherter Diagnose NCBRS aus aller Welt in unsere Studie aufnehmen zu können.



## 2.5 Datenbank und Statistik

Für die Auswertung und die Verwaltung der eingehenden und ausgefüllten Fragebögen wurde das Microsoft Office Programm Excel 2010 verwendet. Hierin wurden die Antworten tabellarisch festgehalten, statistische Berechnungen angestellt und der Schlüssel zur Entschlüsselung der Patientendaten hinterlegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Daten über unser Kollektiv

Unser Kollektiv umfasst 25 Patienten mit humangenetisch gesichertem NCBRS aus zwölf verschiedenen Ländern: Deutschland, Österreich, Frankreich, Italien, England, Belgien, Niederlande, Türkei, USA, Kanada, Kolumbien und Eritrea. 17 der 25 Patienten sind von männlichem Geschlecht, 8 von weiblichem. Die Fälle von zwölf unserer Patienten wurden bisher nicht veröffentlicht und erweitern somit die bisher veröffentlichte Fallzahl an Patienten mit genetisch gesichertem NCBRS.

Die Diagnose NCBRS erhielten unsere Patienten im Mittel im Alter von 116 Monaten, allerdings mit einer sehr breiten Spanne von 4 bis 420 Monaten.

Eine ausführliche Übersicht über die in unserem Kollektiv erhobenen Daten bietet Tabelle 2 im Anhang.

#### 3.2 Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, bei Geburt und im Wachstum in unserem Kollektiv

Auffälligkeiten während der Schwangerschaft wurden bei 10 von 25 Patienten angegeben. Mit 7 von 25 Patienten war dabei die intrauterine Wachstumsverzögerung hierunter führend. Bei 2 von 25 Patienten wurde von Oligohydramnion berichtet, jeweils ein Patient hatte ein Ductus-Arteriosus-Aneurysma und eine Nabelschnurtorsion. Bei einem Patienten fand die Fertilisation in vitro statt.

Auffälligkeiten bei Geburt lagen ebenfalls bei 10 der 25 Patienten vor. Bei 5 der 25 Patienten lag das Geburtsgewicht unterhalb der 3. Perzentile, von einer perinatalen Asphyxie und einem Atemnotsyndrom wurde bei jeweils dreien berichtet. Mekoniumaspiration, Hypoglykämie, häufiges Erbrechen und ein Torticollis wurden jeweils bei einem Patienten beschrieben.

Im Wachstumsverlauf berichteten sechs Teilnehmer von einer Mikrozephalie. Eine Gedeihstörung wurde bei drei Patienten angeführt. Von verspäteter Dentition und hypoplastischen Mamillen wurde jeweils einmal berichtet.

### 3.3 Dysmorphien und weitere somatische Auffälligkeiten in unserem Kollektiv

#### 3.3.1 Faziale Auffälligkeiten

Faziale Auffälligkeiten wurden bei 23 der 25 Teilnehmer aufgeführt.

Bzgl. der Gesichtsform und –züge wurde bei zehn Teilnehmern von einer dreieckigen Gesichtsform berichtet, drei weitere erwähnten explizit die auffällig rohen Gesichtszüge.

Bei drei Patienten wurde von einer großen Fontanelle berichtet, eine prominente Stirn gaben zwei Teilnehmer an.

Im Bereich der Augenpartie gaben 13 der 25 Teilnehmer Auffälligkeiten an. So wurde bei acht Patienten von auffällig langen Wimpern berichtet. Bei 3 der 25 wurde eine Ptosis festgestellt, bei weiteren drei war eine Synophrys auffällig. Tiefliegende Augen wurden ebenfalls bei drei Patienten beschrieben, eine nach außen unten abfallende Lidachse gaben zwei Teilnehmer an. Über Hypertelorismus und Epikanthus berichtete jeweils ein Teilnehmer.

Nasolabiale Auffälligkeiten wurden von 19 der 25 Teilnehmer angegeben. Bei zehn Patienten wurde ein langes breites Philtrum beschrieben, bei zwei hingegen ein auffällig kurzes. Sechs Patienten hatten ein auffällig breites unteres und ein auffällig dünnes oberes Lippenrot. Von einer Lippenspalte berichtete ein Teilnehmer. Bei sechs Patienten wurde weiterhin über eine breite Nasenbasis berichtet, verbreiterte Nasenflügel wurden bei fünf Patienten beschrieben. Von großen Nasenlöchern und einer hohen Nasenwurzel schrieben jeweils zwei Teilnehmer. Als auffällig wurde bei fünf Patienten auch die nach oben zeigende Nasenspitze mit antevierten Nasenlöchern beschrieben.

Oropharyngeale Auffälligkeiten wurden bei 16 der 25 Patienten beschrieben. Einen auffällig großen Mund hatten neun der Teilnehmer angegeben, vier einen hohen Gaumen. Prognathie gaben drei Teilnehmer an, Mikrognathie hingegen nur einer. Auffällig große Zahnabstände wurden bei drei Patienten beschrieben, von einem überzähligen Zahn wurde bei einem Patienten berichtet. Bei zwei Patienten war kein vollständiger Mundschluss möglich.

Auch an den Ohren wurden Auffälligkeiten beschrieben. Besonders große Ohren hatten zwei Patienten, bei zwei weiteren setzten die Ohren auffällig tief an. Ein Teilnehmer gab außerdem eine auffällige Ohrstruktur im Sinne einer reduzierten Prominenz der Helices und Tragi an.

### 3.3.2 Auffälligkeiten an den Extremitäten

22 der 25 Teilnehmer berichteten über Dysmorphien und Auffälligkeiten an den Extremitäten. Prominente Interphalangealgelenke an Händen und Füßen wurden bei neun Patienten beschrieben, prominente distale Phalangen gaben fünf Teilnehmer an. Bei drei Patienten wurden die Endphalangen als hypoplastisch beschrieben, ebenfalls bei drei Patienten wurde von prominenten digiti primi an Händen und Füßen berichtet. Fünf Patienten wiesen lange dünne Finger und Zehen auf. Übermäßig überstreckbare Gelenke wurden einmal erwähnt. Von Finger- und Zehenpads, d.h. von Knöchelpolstern an Fingern und Zehen, berichteten drei Teilnehmer. Von kurzen Metacarpi, torquierten Fingern, Klinodaktylie, Syndaktylie, unsymmetrischen unteren Extremitäten und funktionell fehlgebildeten Füßen wurde bei jeweils einem Patient berichtet. Das Vorliegen einer Sandalenfurchen beschrieben fünf der Teilnehmer.

### 3.3.3 Auffälligkeiten von Haut und Hautanhangsgebilden

Auffälligkeiten von Haut- oder Hautanhangsgebilden wurden bei allen 25 Patienten beschrieben. Führend hierbei war eines der typischen Kardinalssymptome bei NCBRS, das schütterere Haupthaar, das von 24 Teilnehmern genannt wurde. Ein tiefer Haaransatz wurde bei fünf Patienten beschrieben. Bei zwei Patienten wurde Hypertrichose beschrieben, zwei litten unter Hirsutismus. Eine erhöhte Hautlaxizität und eine vermehrte Hautfaltenbildung wurden bei jeweils drei Patienten beschrieben.

### 3.3.4 Auffälligkeiten im muskulo-skelettalen System

7 der 25 Teilnehmer berichteten vom Vorliegen einer Skoliose. Bei vier Patienten wurde eine Trichterbrust beschrieben. Bei zwei Patienten entwickelte sich das

Knochenalter langsamer als das tatsächliche Patientenalter. Demgegenüber wurde von einem Patienten mit Osteoporose berichtet. Neben den bereits oben erwähnten sechs Fällen von Mikrozephalie wurde ein Fall mit Makrokranie und einen Fall mit Plagiozephalie beschrieben.

### 3.3.5 Neuromuskuläre Auffälligkeiten

Neben drei Fällen von muskulärem Hypotonus berichtete ein Teilnehmer vom Vorliegen eines transienten Tremors.

### 3.3.6 Begleiterkrankungen und Nebendiagnosen

Zur besseren Übersicht werden die beschriebenen Nebenerkrankungen nach Organsystemen geordnet vorgestellt.

Mit 13 von 25 betroffenen Patienten wurden in unserem Kollektiv Nebenerkrankungen am häufigsten im Bereich des gastrointestinalen Systems beschrieben. Dabei litten 13 Patienten an einer Hernia inguinalis oder umbilicalis. Bei einem dieser 13 Patienten wurde zusätzlich eine gastroösophageale Refluxerkrankung diagnostiziert.

Im Bereich des kardiovaskulären Systems wurde jeweils einmal ein Atriumseptumdefekt, ein Ventrikelseptumdefekt, ein septales Aneurysma, eine bikuspidale Aortenklappe, eine Aortenisthmusstenose und eine abnorme Anlage der Chordae tendineae festgestellt.

Auffällig war zudem, dass aus dem Bereich der Dermatologie acht Patienten an regelmäßigen Ekzemen litten. Einem weiteren Patienten war eine Trichorhexia nodosa diagnostiziert worden.

Aus dem Feld der Augenheilkunde waren zum einen ein kongenitales Glaukom, zum anderen zwei Patienten mit ausgeprägter Myopie, der eine mit -12, der zweite mit -25 Dioptrien, sowie ein Patient mit kongenitaler Blindheit beschrieben worden.

Von hämatologischer Seite wurde über einen Patienten mit Faktor-VII-Mangel berichtet.

Immunologisch interessant war außerdem, dass zwölf Teilnehmer häufige Infektionen angaben.

### 3.4 Mentale und intellektuelle Auffälligkeiten in unserem Kollektiv

Auch die mentalen und intellektuellen Auffälligkeiten wurde zur besseren Übersichtlichkeit nochmals untergliedert in die Punkte „Intelligenzminderung“, „Sprachentwicklungsstörung“ sowie „Verhaltensauffälligkeiten“.

#### 3.4.1 Intelligenzminderung

Angaben in Bezug auf eine vorliegende Intelligenzminderung der Patienten machten 24 der 25 Teilnehmer. Diesen Angaben zufolge waren laut Erhebungen und Einschätzungen der behandelnden Ärzte 2 Patienten als leicht (IQ: 50-69), 9 Patienten als mittel (IQ: 35-49) und 13 Patienten als schwer (IQ < 35) intelligenzgemindert eingestuft worden.

#### 3.4.2 Sprachentwicklungsstörung

24 der 25 Teilnehmer berichteten von einer Sprachentwicklungsstörung. 5 der 25 Patienten entwickelten auch im späteren Verlauf keine expressive Sprache.

#### 3.4.3 Verhaltensauffälligkeiten

Mehr als die Hälfte der Teilnehmer berichteten von Verhaltensauffälligkeiten. 12 der 25 Teilnehmer berichteten von einer Autismus-Spektrum-Störung. Ein Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, pathologisch gesteigerte Aggressivität und stereotypes Spielverhalten wurde bei jeweils einem Patienten beobachtet. 2 der 25 Teilnehmer berichteten von Schwierigkeiten beim Füttern.

Separat wurde die Rückbildung zuvor bereits erlernter Fähigkeiten betrachtet, die bei 12 der 25 Patienten beobachtet wurde.

### 3.5 Humangenetische Befunde und Familienanamnese in unserem Kollektiv

Die das NCBRS beweisende SMARCA2-Mutation wurde bei allen 25 Patienten in unserem Kollektiv nachgewiesen und die Diagnose somit gesichert.

Nebendiagnosen unserer Patienten mit humangenetisch gesicherter Ursache waren zum einen ein kongenitales Glaukom, zum anderen eine hereditäre Kavernomatose.

Bezüglich des NCBRS war die Familienanamnese aller 25 Patienten leer. Drei Teilnehmer berichteten allerdings von diagnostizierten Epilepsieerkrankungen in der Familie des Patienten, wobei zweimal eine nicht näher spezifizierte Epilepsie angegeben wurde (einmal des Vaters, einmal der Großmutter mütterlicherseits) und einmal eine juvenile Epilepsie des Patientenvaters.

### 3.6 Epilepsie in unserem Kollektiv

23 der 25 Teilnehmer berichteten von epileptischen Anfällen, die sich innerhalb unseres Kollektivs zum Teil stark in Ausprägung und Therapierbarkeit unterschieden.

#### 3.6.1 Epileptische Anfälle in unserem Kollektiv

Der erste Anfall trat bei den 22 Patienten unseres Kollektivs, zu denen Angaben diesbezüglich gemacht wurden, im Mittel im Alter von ca. 21 Monaten auf, allerdings mit einer Streuung von 7 bis 108 Monaten. Von den 20 Teilnehmern, die eine Aussage über den Anfallstypen des ersten Anfalls trafen, berichteten 17 von einem generalisierten Anfall, die übrigen drei gaben einen fokalen ersten Anfall an. 9 von 19 Teilnehmern, die detailliertere Angaben machen konnten, berichteten von einem tonisch-klonischen Anfall. Einen tonischen Anfall beobachteten 5 Teilnehmer. Bei 3 Patienten wurde eine Absence beschrieben, einen klonischen und einen atonischen Anfall hatten jeweils zwei Patienten. Ein Teilnehmer berichtete von einem myoklonischen Anfall beim ersten Mal. 3 dieser 19 Patienten zeigten dabei bereits beim ersten Anfall zwei unterschiedliche Anfallstypen. Ein Patient zeigte sowohl einen tonisch-klonischen Anfall, als auch eine Absence, der zweite zeigte tonische und tonisch-klonische Anteile, für den dritten Patient waren sowohl atonische, als auch myoklonische Phasen beschrieben. Eine Infektion bzw. erhöhte Temperatur

war bei 9 der 23 Patienten zum Zeitpunkt des ersten Anfalls beschrieben worden. Bei vier Patienten kam es zu einem Anfallsbeginn aus dem Schlaf heraus. Sieben Teilnehmer berichteten von einer periiktalen Zyanose während des ersten Anfalls.

Von den 17 Teilnehmern, die Angaben zu epileptischen Anfällen im Verlauf machen konnten, berichteten 15 von generalisierten Anfällen, sechs von fokalen Anfällen, zwei davon von Anfällen mit sekundärer Generalisierung. Von den 14 Teilnehmern, die präzisere Angaben zum Anfallstypus im Verlauf machen konnten, berichteten acht von tonisch-klonischen Anfällen, sieben von atonischen, vier von klonischen, drei von myoklonischen und jeweils zwei von tonischen Anfällen und Absencen. Von einem zeitlichen Zusammenhang der Anfälle mit einer Infektion oder erhöhter Temperatur im Krankheitsverlauf berichteten sieben Teilnehmer, eine periiktale Zyanose und ein Anfallsbeginn aus dem Schlaf heraus wurde bei Anfällen im Verlauf nur bei jeweils einem Patienten dokumentiert. Vier Teilnehmer beschrieben bekannte Trigger als Anfallsauslöser. Zwei dieser Teilnehmer beschrieben eine Erhöhung der Körpertemperatur bei Infektion als stets krampfauslösend, einer der beiden Patienten schien außerdem auf das Süßungsmittel Aspartam mit Krampfanfällen zu reagieren. Bei einem scheinbar photosensiblen Patienten konnten Anfälle durch Stroboskoplicht hervorgerufen werden, der vierte Patient reagierte ebenfalls photosensibel auf flackerndes Licht mit epileptischen Anfällen.

In der Zusammenschau der Daten zu den ersten Anfällen und den Anfällen im Krankheitsverlauf präsentierten sich 13 der 20 Patienten, die zum Teil detaillierte Angaben zum Anfallstypus machen konnten, mit mehreren Anfallstypen, die sich zum Teil während eines Anfalls, zum Teil auch von Anfall zu Anfall unterscheiden konnten. Dabei wurden die Anfälle 17 Mal als generalisiert, sieben Mal als fokal, davon zweimal als sekundär generalisierend, beschrieben. Tonisch-klonische Anfälle wurden übergreifend von zwölf der dazu Angaben machenden Teilnehmer beschrieben, sieben beschrieben atonische Anfälle. Jeweils fünf Mal wurde von klonischen und tonischen Anfällen berichtet. 4 Teilnehmer beschrieben Absencen, drei myoklonische Anfälle. Bei insgesamt 12 Teilnehmern wurde ein – nur in zwei Fällen immer obligater – zeitlicher Zusammenhang mit Infektionen und erhöhter Körpertemperatur beschrieben. Von einer periiktalen Zyanose wurde insgesamt bei sieben Patienten berichtet.



### 3.6.2 Therapie der Epilepsie in unserem Kollektiv

Im Rahmen der Auswertung der Angaben zu den bisherigen Therapieversuchen der epileptischen Anfälle bei den 20 Patienten unseres Kollektivs, die dazu Angaben machen konnten, werteten wir bezüglich jedes eingesetzten Medikaments und jeder eingesetzte Methode tabellarisch aus, ob eine Anfallsreduktion erreicht wurde, d.h. eine geringere Frequenz der Anfälle, ob eine zumindest vorübergehende Anfallsfreiheit, die wir ab einer Zeit von mehr als sechs Monaten ohne Anfall werteten, vorlag, ob der Einsatz eines Medikaments oder einer Maßnahme eine Erhöhung der Anfallsfrequenz zur Folge hatte, ob überhaupt kein Effekt zu verzeichnen war und ob unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgetreten waren. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Medikamenten und Maßnahmen dargestellt, die laut den Angaben der Studienteilnehmer Verwendung gefunden hatten, und zusätzlich die eingesetzten Medikamente in einem Diagramm aufgearbeitet (s. Diagramm 1). Die Ergebnisse zu den angewandten antiepileptischen Maßnahmen innerhalb unseres Kollektivs können außerdem detailliert Tabelle 3 im Anhang entnommen werden.

Azetazolamid (AZA) wurde bei einem Patienten eingesetzt. Es führte zu einer Anfallsreduktion, eine Anfallsfreiheit konnte jedoch nicht herbeigeführt werden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten nicht auf.

Carbamazepin wurde fünf Mal eingesetzt und führte dabei zwei Mal zu einer Reduktion der Anfallshäufigkeit. Bei den übrigen drei Patienten blieb ein Effekt auf die Anfallsfrequenz aus. Bei einem dieser drei Patienten führte CBZ allerdings zu Übelkeit und Somnolenz.

Clobazam kam bei drei Patienten zum Einsatz. Zwei zeigten eine Reduktion der Anfallshäufigkeit, bei einem blieb ein Effekt aus. Steigerungen der Anfallshäufigkeit oder unerwünschte Nebenwirkungen des Medikaments wurden nicht beschrieben.

Felbamat (FBM) kam nur bei einem Patienten zum Einsatz. Hier reduzierte sich in der Folge die Frequenz der Anfälle, eine Anfallsfreiheit konnte allerdings nicht erreicht werden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen blieben aus.

Lacosamid wurde bei zwei Patienten eingesetzt. Beide Male führte es ohne berichtete Nebenwirkungen zu einer Anfallsreduktion. Bei einem der beiden

Patienten führte LCM sogar zu einer vorübergehenden Anfallsfreiheit von sieben Monaten.

Der Einsatz von Lamotrigin wurde von vier Teilnehmern beschrieben. Von einer Anfallsreduktion berichtete ein Teilnehmer, bei einem weiteren blieb eine Wirkung auf die Anfallshäufigkeit aus. Bei zwei Patienten wurde allerdings von einer Steigerung der Anfallsfrequenz berichtet.

Levetiracetam war neben Valproat das Medikament, das am öftesten in unserem Kollektiv zum Einsatz kam. Von zwölf Teilnehmern, die von einem Einsatz von LEV berichteten, beschrieben neun eine Anfallsreduktion nach Ansetzen dieses Medikaments. Bei vier Patienten führte LEV darüber hinaus zu einer vorübergehenden, einmal sogar dauerhaften, Anfallsfreiheit. Bei zwei Patienten blieb das Medikament wirkungslos, ein Teilnehmer berichtete von einer Steigerung der Anfallshäufigkeit unter LEV. Ein Teilnehmer gab eine vorübergehende Aggressivität des Patienten an, ein zweiter berichtete von einer Zunahme der Verhaltensauffälligkeiten des Patienten unter LEV.

Oxcarbazepin kam bei vier Patienten zum Einsatz, bei dreien dieser Patienten wurde darunter von einer Reduktion der Anfallsfrequenz berichtet, bei einem davon allerdings erst nach zusätzlichem Ansetzen von LEV. Unter dieser Kombinationstherapie kam es zu Obstipation und Müdigkeit. Anfallsfrei war unter OXC keiner der Patienten. Ein Teilnehmer berichtete vom Ausbleiben eines Effekts unter der Einnahme von OXC.

Phenobarbital wurde bei acht Patienten eingesetzt. Sechs Patienten hatten daraufhin weniger Anfälle, drei davon waren sogar mindestens ein Jahr anfallsfrei, wobei einer davon zeitgleich mit TPM und NZP behandelt wurde. Einer dieser drei Patienten präsentierte sich unter PB als merklich müder. Bei einem Patienten blieb ein Effekt aus, dieser reagierte jedoch mit einem Hautausschlag auf PB. Ein Patient zeigte unter PB hingegen eine deutliche Anfallshäufung.

Der Einsatz von Phenytoin wurde von drei Teilnehmern beschrieben. Zwei davon berichteten von einer Anfallsreduktion, jedoch keiner Anfallsfreiheit. Bei einem Patienten blieb PHT wirkungslos. Von unerwünschten Nebenwirkungen wurde nicht berichtet.

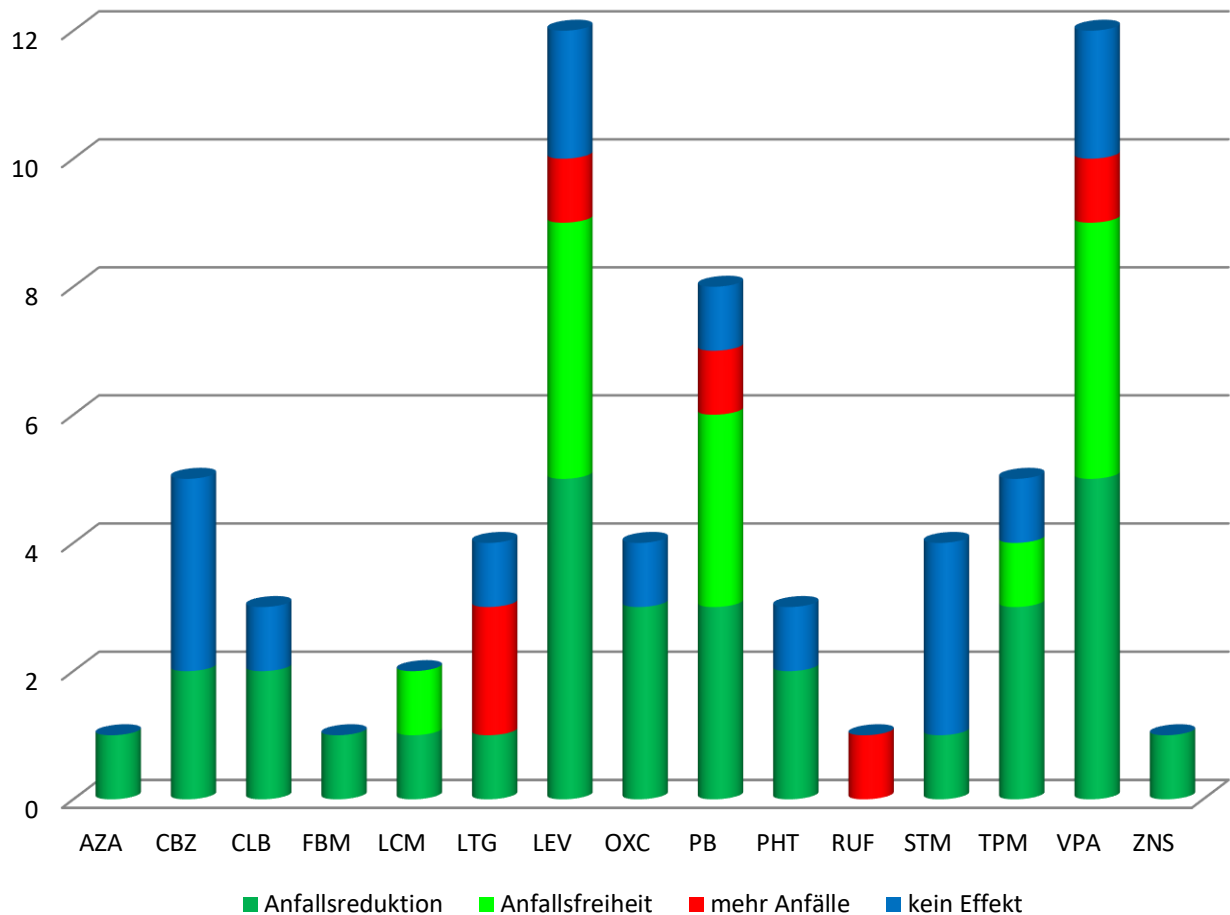
Rufinamid kam nur bei einem Patienten zum Einsatz, dieser reagierte darauf allerdings mit einer Steigerung der Anfallshäufigkeit und entwickelte außerdem eine Neutropenie.

Sultiam kam vier Mal zum Einsatz. Drei Teilnehmer berichteten von einem Ausbleiben jeglichen Effekts unter STM, einer davon beschrieb jedoch verminderten Appetit und erschwerte Nahrungsaufnahme beim Patienten, ein zweiter berichtete von Müdigkeit unter STM. Ein Teilnehmer berichtete vom Einsatz von STM in Kombination mit Oxcarbazepin und Phenobarbital. Unter diese Kombination hatte der Patient weniger Anfälle.

Topiramat wurde bei fünf Patienten eingesetzt. Darunter wurde viermal eine Anfallsreduktion beobachtet, einmal davon sogar eine 16-monatige Anfallsfreiheit während der Kombinationstherapie mit PB und NZP. Ein Teilnehmer berichtete vom Ausbleiben einer Wirkung auf die Anfallsfrequenz, dafür aber von schweren Schlafstörungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung.

Valproat kam insgesamt zwölf Mal zum Einsatz und war damit gemeinsam mit LEV das am häufigsten eingesetzte antikonvulsive Medikament in unserem Kollektiv. Neun Teilnehmer berichteten von einer erfolgreichen Anfallsreduktion durch VPA, vier sogar von einer Anfallsfreiheit, die in zwei Fällen auch dauerhaft war. Bei einem Patienten musste die Therapie trotz siebenmonatiger Anfallsfreiheit aufgrund VPA-induzierter Hepatotoxizität eingestellt werden. Spätere humangenetische Analysen entdeckten eine POLG-Variante, die für diese Komplikation mitverantwortlich gemacht wurde. Auf die Frage, ob beim Einsatz von VPA bei NCBRS-Patienten ein erhöhtes Risiko für VPA-assoziierte Nebenwirkungen aufgrund möglicher POLG-Mutationen bestehen könnte, wird im Diskussionsteil näher eingegangen. Zwei Teilnehmer beschrieben den Einsatz von VPA als wirkungslos, bei einem Patienten kam es unter VPA zu mehr Anfällen. Dieser Patient reagierte auf den Einsatz von VPA außerdem mit einem Abfall des Carnitin-Spiegels im Blut. Ein Teilnehmer berichtete von einer schlechten Toleranz des Patienten gegenüber der Kombination von VPA mit LTG. Ein weiterer Teilnehmer berichtete von der Beendigung der effektiven Therapie mit VPA nach 4 Jahren, da die VPA-Blutspiegel nach zwei Jahren angestiegen waren und schließlich toxisch gewirkt hätten.

Zonisamid wurde bei einem Patienten eingesetzt, wirkte reduzierend auf die Anfallshäufigkeit, konnte aber keine Anfallsfreiheit herbeiführen. Von aufgetretenen Nebenwirkungen des ZNS bei diesem Patienten wurde nicht berichtet.



### Diagramm 1

Grafische Darstellung der eingesetzten Antikonvulsiva und deren Wirksamkeit

Auch Benzodiazepine wurden zur Anfallskontrolle eingesetzt.

Jeweils ein Teilnehmer berichtete von Clonazepam- bzw. Diazepam-Einsatz, worauf jeweils eine Reduktion der Anfallshäufigkeit gefolgt war. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren nicht aufgetreten.

Ein weiterer Teilnehmer berichtete vom wirkungslosen Einsatz von Clonazepam, Diazepam, Lorazepam und Midazolam. Erst Nitrazepam führte in Kombination mit PB und TPM eine 16-monatige Anfallsfreiheit herbei.

Als nichtmedikamentöse antikonvulsive Therapieansätze wurden die ketogene Diät und die Nervus-Vagus-Stimulation eingesetzt. Andere antiepileptische Chirurgie kam in unserem Kollektiv nicht zum Einsatz.

Die ketogene Diät wurde einmal als die Anfallshäufigkeit reduzierend beschrieben, ein zweiter Teilnehmer konnte von keinem Effekt der Diät auf die Anfallsfrequenz berichten.

Die Nervus-Vagus-Stimulation kam ebenfalls zweimal zum Einsatz. Einmal sank die Anfallshäufigkeit in der Folge, beim zweiten Mal blieb ein Effekt aus. Unerwünschte Nebenwirkungen traten keine auf.

### 3.7 cMRT in unserem Kollektiv

Die von den 25 Teilnehmern berichteten cMRT-Befunde erbrachten zweimal epileptologisch interessante Auffälligkeiten: einmal einen hypointensen Befund in der weißen Substanz der linken Corona radiata, und einmal eine Seitenventrikelasymmetrie bei beginnender Hypocampussklerose. Die übrigen radiologischen Befunde beschrieben vor allem Größenverhältnisse. Jeweils einmal wurde von Makrokranie, einem Kurzschädel, Dolichocephalus und retrozerebellär betonten Zisternen berichtet.

### 3.8 EEG-Befunde in unserem Kollektiv

Bei insgesamt 12 der 25 Patienten wurde von einem auffälligen EEG berichtet. Die Befunde zeigten sich dabei stets bilateral bzw. multifokal und waren bei keinem unserer Patienten nur unilateral festzustellen. Sieben Teilnehmer berichteten von bilateralen Spikes im EEG, drei von bilateralen Slow Waves. Bei zwei Patienten lagen bilateral Sharp Waves im EEG vor. Von erhöhten Amplituden im EEG wurde bei zwei Patienten berichtet. Bei sieben Patienten wurde eine generalisierte Verlangsamung im EEG beschrieben.

## 4. Diskussion

### 4.1 Bewertung und Einordnung der Ergebnisse unseres Kollektivs in bisherige Literaturerkenntnisse

Im Folgenden soll versucht werden, unsere Erkenntnisse in einen Kontext mit den bisherigen Veröffentlichungen zu setzen, um so nach dem Vergleich unserer Daten mit den Beschreibungen aus der Literatur möglicherweise eine Prognose für die Aussagekraft unserer Ergebnisse abgeben zu können.

#### 4.1.1 Einordnung und Bewertung der Epilepsie in unserem Kollektiv

Bisher gibt es weder zur Epilepsie noch zur Therapie der Anfälle genauere Untersuchungen. Die wenigen vorhandenen Daten vergleichen wir hier dennoch mit den Daten unseres Kollektivs, um eine Einordnung in die bestehenden Datensätze vornehmen zu können.

##### 4.1.1.1 Einordnung aufgetretener epileptischer Anfälle unseres Kollektivs

So detailliert der Phänotyp des NCBRS in den oben schon mehrfach zitierten Veröffentlichungen auch beschrieben ist, so wage werden dann die Aussagen, die zu Epilepsie und antiepileptischer Therapie getroffen werden. Sousa et al. berichten, dass zwei Drittel ihres Kollektivs unter epileptischen Anfällen leiden, die im Mittel im Alter von 23,9 Monaten zum ersten Mal auftraten [vgl. hierzu und zu Folgendem (Sousa & Hennekam, 2014)]. Die Anfallssemiologie variierte dabei zwischen den einzelnen Patienten, aber auch innerhalb eines Individuums. Dass ein von einigen Eltern beobachteter Zusammenhang zwischen dem ersten Anfall und einem zeitgleich einsetzenden Abbau geistiger Fähigkeiten kausal ist, sehen Sousa et al. bereits 2009 durch ein Paar eineiiger Zwillinge mit NCBRS widerlegt [vgl. hierzu und zu Folgendem (Sousa et al., 2009)]. Bei diesen setzte zwar der kognitive Abbau zeitgleich ein, allerdings wurde nur bei einem zum selben Zeitpunkt die Epilepsie manifest, während die Anfälle des zweiten Zwillinges erst zwei Jahre später auftraten. Die Autoren postulierten daher, dass die Ursache des geistigen Abbaus und der

Epilepsie dieselbe sei und nicht das Einsetzen der Anfälle den kognitiven Abbau bedinge.

Im Mittel trat der erste Anfall in unserem Gesamtkollektiv im Alter von 20,9 Monaten auf. Um auch einen internen Vergleich innerhalb unseres Kollektivs anstellen zu können bzgl. der Epilepsie bereits publizierter und unserer zwölf noch nicht publizierter Fälle, wurden diese beiden Untergruppen einander gegenübergestellt. Während die ersten Anfälle der bereits publizierten Teilnehmer im Mittel im Alter von 18,6 Monaten auftraten, wurde in der Untergruppe der noch nicht publizierten Fälle, von denen elf der zwölf Teilnehmern an Epilepsie leiden, im Mittel der erste Anfall im Alter von 23,1 Monaten erlebt. Damit deckt sich die Gruppe der nicht publizierten Fälle unserer Teilnehmer fast vollständig mit den 23,9 Monaten aus der Literatur. Unser Kollektiv aus Fällen, die bereits in die Berechnung der 23,9 Monate als Erstmanifestationsalter in die Literatur eingegangen sind, und aus nicht veröffentlichten Fällen, die dieses Ergebnis bzgl. der Epilepsie nahezu reproduzieren, kann daher, was diese Angaben betrifft, durchaus als repräsentativ angesehen werden.

Da 13 von 20 unserer Teilnehmer von mehreren Anfallstypen bei einem einzelnen Patienten berichteten und insgesamt tonisch-klonische, myoklonische, atonische, tonische und klonische Anfälle sowie Anfälle vom Absence-Typ angegeben wurden, deckt sich auch diese Beschreibung mit den Angaben der Literatur über die Variabilität der Anfallstypen (Sousa & Hennekam, 2014). Über die Anfallssemiologie machen allerdings weder Sousa et al. noch Mari et al. Angaben. Nur S. Tang et al. präzisierten in ihrem Case Report die Anfallstypen als myoklonisch-atonisch, generalisiert tonisch-klonisch und als Absence-Typ, d.h. auch als variabel innerhalb eines einzigen Patientenfalls (S. Tang et al., 2016). Unser Kollektiv präsentiert sich, wie oben bereits aufgeschlüsselt, in 13 von 20 Fällen, in denen die Teilnehmer darüber Auskunft gaben, mit variabler Anfallssemiologie. Dabei gehören sieben Fälle mit verschiedenen Anfallstypen der Untergruppe der bereits publizierten Fälle an, sechs der Untergruppe der noch nicht publizierten Fälle. Auch wenn die Literaturangaben über die Anfallssemiologie eher allgemein gehalten sind, bestätigen unsere Daten diese Angaben und erlauben es, dieser Daten als repräsentativ für das NCBRS anzusehen.

Von einer Rückbildung bereits erlernter Fähigkeiten im Krankheitsverlauf berichteten in der Untergruppe der bereits publizierten Fälle 3 von 13 Teilnehmern, von den zwölf noch nicht veröffentlichten Teilnehmern gaben sogar neun eine kognitive Zurückentwicklung an. In der Literatur finden wir zwar keine Angaben darüber, bei wie vielen Patienten dieses Phänomen beobachtet werden konnte. Da mit 12 Betroffenen unter unseren 25 Teilnehmern allerdings fast die Hälfte von dieser kognitiven Rückentwicklung betroffen ist, lässt sich jedoch annehmen, dass dieses Merkmal als durchaus häufig bei NCBRS gewertet werden kann. Allerdings sind auch wir der Meinung, dass durch den Zwillingsvergleich von Sousa et al. 2009 belegt ist, dass dafür nicht das Auftreten der Epilepsie ursächlich ist, sondern vielmehr eine gemeinsame Pathologie, die beides bedingt.

Die größte Abweichung im Vergleich unserer Daten mit denen der Literatur bzgl. der Epilepsie bei NCBRS findet sich in der Häufigkeit der Epilepsie unter den Teilnehmern. Diese wird in der Literatur mit etwa zwei Drittel angegeben und unterscheidet sich somit deutlich von dem von uns erhobenen Wert mit epileptischen Anfällen bei 23 von 25 Teilnehmern. Da wir allerdings gezielt die Epilepsie und ihre Behandlung untersuchen wollten und dies auch in den ausgegebenen Informationsbriefen so erklärten, ist diese Verzerrung am ehesten darauf zurückzuführen, dass sich vor allem Teilnehmer an uns wandten, die einen von epileptischen Anfällen betroffenen Patienten betreuen. Der Vergleich mit den Patienten der Literatur zeigt jedoch, dass die eingeholten Informationen eine Erweiterung des Literaturkollektivs ohne Verzerrung darstellen, ausgenommen der Häufigkeit der epileptischen Anfälle bei NCBRS.

#### 4.1.1.2 Bedeutung unserer Ergebnisse zur Epilepsie bei NCBRS

Da unsere Daten die wenigen Literaturangaben zur Epilepsie bei NCBRS bestätigen und fast exakt nachbilden, postulieren wir, dass unsere Ergebnisse zum Erscheinungsbild der Epilepsie bei NCBRS als repräsentativ für Kinder mit Epilepsie bei NCBRS angesehen werden können. Dies bedeutet, dass die von uns erhobenen Daten für künftige Untersuchungen in diesem Bereich als Vergleichsmoment dienen können. Bedenkt man, dass die erfragten Angaben vor allem auf Elternberichten basieren, da die Anfälle überwiegend zu Hause und selten unter medizinisch geschulter Aufsicht abliefen, was zu Fehleinschätzungen führen kann, konnten wir



nach sorgfältiger Überlegung und Extrapolation zwei Thesen für die Epileptogenese bei NCBRS formulieren.

Wir gehen erstens davon aus, dass es sich bei der Epilepsie bei NCBRS um eine generalisierte Epilepsie handelt. Betrachtet man die Daten zum ersten Anfall, fällt auf, dass 17 von 20 Teilnehmern von einem generalisierten Anfall berichten. Bei den drei Teilnehmern, die von einem fokalen Anfall berichten, gehen wir folglich von einer Fehleinschätzung aus. Gestützt wird diese Überlegung von den elektroenzephalographischen Befunden, die unabhängig von ihrer exakten Ausprägung ausschließlich bilaterale Veränderungen hervorbrachten. Keine einzige EEG-Untersuchung erbrachte den Hinweis auf einen epileptogenen Fokus, der die Hypothese, es könnte sich bei NCBRS um eine fokale Epilepsie handeln, stützen würde. Auch die MRT-Befunde waren mit großer Mehrheit epileptologisch unauffällig und gaben keinen Hinweis auf strukturelle Veränderungen, die als epileptogener Fokus gewertet werden könnten.

Daraus ergibt sich auch unsere zweite Annahme: die Epilepsie bei NCBRS ist genetisch bzw. idiopathisch und nicht vom strukturellen bzw. symptomatischen Typus. Gestützt wird dies durch die Tatsache, dass die Krankheit durch eine Genmutation verursacht wird, die zwar viele verschiedene physische Dysmorphien verursacht, die Struktur des ZNS jedoch nicht zu beeinträchtigen scheint, wie die MRT-Befunde belegen.

#### 4.1.1.3 Einordnung der antiepileptischen Therapie in unserem Kollektiv

Die medikamentöse Behandlung der Epilepsie von NCBRS-Patienten wird in den Veröffentlichungen über NCBRS mit bestätigter SMARCA2-Mutation als teilweise sehr schwierig beschrieben, wobei VPA der einzige eingesetzte Wirkstoff ist, der dabei namentlich benannt wird (Sousa & Hennekam, 2014; S. Tang et al., 2016). Eine systematische Untersuchung der antikonvulsiven Therapie bei NCBRS-Patienten gibt es bislang allerdings nicht, weshalb unsere Arbeit die weltweit erste ist, die die Therapie der Epilepsie bei NCBRS strukturiert untersucht. Auch in unserem Kollektiv wurde bei zwölf Teilnehmern VPA eingesetzt, bei neun (75 %) der damit behandelten Patienten war eine Reduktion der Anfallshäufigkeit zu verzeichnen, vier dieser Patienten waren in Folge des VPA-Einsatzes sogar mehr als sechs Monate

lang anfallsfrei. Bei einem Patienten nahm die Anfallsfrequenz unter VPA zu, bei zwei Patienten blieb ein Effekt aus, bei vier kam es, wie oben beschrieben, im Verlauf zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Ein Vergleich mit Literaturdaten – und damit eine Einordnung unseres Kollektivs in bestehende Auswertungen – ist allerdings in diesem Bezug nicht möglich, da es keine bestehenden Daten zu verschiedenen eingesetzten Wirkstoffen und ihren Effekten auf die Patienten gibt. Die bereits oben präsentierten Daten sind damit die ersten, die einen Vergleich unterschiedlicher Medikamente bei der Therapie der Epilepsie bei NCBRS ermöglichen. Eine Aufschlüsselung in Daten bereits publizierter und noch nicht publizierter Fälle unseres Kollektivs ist an dieser Stelle nicht zielführend, da von keinem unserer Teilnehmer solche oder ähnliche Daten bisher publiziert wurden und die Frage, ob der jeweilige Patientenfall bereits veröffentlicht wurde, damit bedeutungslos wird.

#### 4.1.1.4 Bedeutung unserer Ergebnisse zur antiepileptischen Therapie bei NCBRS

Da unsere Studie die weltweit erste ist, die systematisch die antikonvulsiven Therapie bei Patienten mit NCBRS untersucht, sind die hier präsentierten Daten auch die ersten und bislang einzigen, die zukünftig als Vergleichsmoment bei weiteren Untersuchungen der antikonvulsiven Therapie bei NCBRS herangezogen werden können.

Wie bereits unter 3.5.2 dargestellt, sind Valproat und Levetiracetam die beiden Medikamente, welche in unserem Kollektiv am häufigsten zum Einsatz kamen. Beide wurden bei zwölf Patienten eingesetzt, beide bewirkten eine Anfallsreduktion bei 75 % der Patienten (9/12), beide konnten bei vier dieser Patienten eine mehr als sechsmonatige Anfallsfreiheit bewirken. Bei jeweils einem der zwölf Patienten führten beide Medikamente zu einer Erhöhung der Anfallsfrequenz und sowohl VPA als auch LEV blieben bei zwei Patienten wirkungslos. Unterschiede waren dann im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu verzeichnen. LEV führte bei zwei Patienten zu verstärkter Verhaltensauffälligkeit. VPA hingegen induzierte bei einem Patienten eine Hepatotoxizität, führte bei einem weiteren Patienten zu nicht kontrollierbaren toxischen VPA-Blutspiegeln, bei einem dritten Patienten zum Abfall des Carnitin-Spiegels und wurde in Verbindung mit LTG von einem vierten Patienten

schlecht vertragen, wobei zu letzterem keine genaueren Angaben gemacht werden konnten. Im Fall der erhöhten VPA-Blutspiegel, die schließlich toxisch wirkten, wurde uns von keiner weiteren Diagnostik berichtet, mit der sich die Ursache des Spiegelanstiegs erklären ließe. Besser dokumentiert ist der Fall der induzierten Hepatotoxizität, bei der ein Polymorphismus des POLG-Gens detektiert wurde, dessen fraglich kausaler Einfluss bei der Entwicklung der Hepatotoxizität unter 4.2 diskutiert wird. Ohne bei den geringen Fallzahlen Anspruch auf Signifikanz zu erheben, würden wir allein auf Grundlage der klinischen Beobachtung bereits zu einer Erstlinientherapie mit LEV anstelle von VPA raten.

Ein Vergleich von VPA und LEV in der Literatur erbrachte, dass Müdigkeit und Somnolenz die häufigsten unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind, die beim Einsatz von LEV auftreten können (Birnstiel et al., 1997). Allerdings wirkt LEV nicht nur antiepileptisch, sondern scheint auch die Kognition der Patienten soweit zu verbessern, dass dadurch eine Steigerung der Lebensqualität für die Patienten erreicht werden kann (Cramer et al., 2000).

VPA wird seit vielen Jahren mit Erfolg in der antiepileptischen Therapie eingesetzt, dennoch gaben Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Haarausfall, Tremor, Störungen endokriner Funktionen, Teratogenität, Beeinträchtigung der Kognition und Hepatotoxizität genügend Anlass, nach neuen Alternativen zu forschen (Isojarvi et al., 2005).

Montouris und Abou-Khalil verglichen VPA und LEV miteinander und schlussfolgerten, dass die Wahl des passenden AEDs stets nach sorgfältiger Abwägung getroffen werden müsse [vgl. hierzu und zu Folgendem (Montouris & Abou-Khalil, 2009)]. Allerdings sei LEV als Erstlinientherapie VPA überlegen sei, sofern die Patienten nicht dem Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung, wie sie VPA bewirken kann, und dem damit verbundenem Verlust von Lebensqualität ausgesetzt werden sollen.

Da NCBRS-Patienten eben nicht nur von Epilepsie, sondern auch von kognitiver Beeinträchtigung betroffen sind und von einer Verbesserung geistiger Fähigkeiten profitieren könnten, bekräftigen die Literaturdaten unsere klinische Empfehlung, auftretende epileptische Anfälle bei NCBRS zunächst mit einer LEV-Monotherapie zu behandeln und VPA erst als Zweitlinienmedikament einzusetzen.

Gemäß den von uns erhobenen Daten scheinen als Alternativen Phenobarbital und Topiramamat in Betracht zu kommen. PB wurde achtmal eingesetzt und führte bei sechs Patienten zu einer Anfallsreduktion. Bei zwei dieser Patienten wurde eine mehr als sechs Monate andauernde Anfallsfreiheit unter PB-Monotherapie verzeichnet, bei einem dritten wurde von einer mehr als sechs Monate dauernden Anfallsfreiheit unter Kombinationstherapie mit TPM und Nitrazepam berichtet. Bei diesem Patienten waren zuvor VPA mit ausbleibendem Erfolg und LEV mit Anfallsreduktion, aber ohne Anfallsfreiheit, gegeben worden. TPM führte zwar bei vier der fünf Patienten, die TPM erhielten, zu einer Anfallsreduktion, eine Anfallsfreiheit wurde allerdings nur bei einem Teilnehmer in der gerade beschriebenen Kombination mit PB und NZP erreicht. Dafür führte TPM bei keinem dieser fünf Teilnehmer zu einem Anstieg der Anfallsfrequenz, was hingegen bei einem der acht Patienten unter Therapie mit PB als Komplikation auftrat. Auf jeweils einen Patienten schienen TPM und PB keinen Effekt zu haben. Unerwünschte Nebenwirkungen traten, wie oben beschrieben, unter PB bei drei, unter TPM bei einem Teilnehmer auf.

In der Literatur werden u.a. Teratogenität, Abfall des Folsäurespiegels und megaloblastäre Anämie sowie Verhaltensauffälligkeiten v.a. bei Kindern als unerwünschte Arzneimittelwirkungen von PB beschrieben (de Silva et al., 1996). Bereits 1997 wurde PB in den USA nicht mehr als Erstlinienmedikament gegen Epilepsie eingesetzt (Wallace et al., 1997).

Als unerwünschte Nebenwirkungen werden bei TPM v.a. Müdigkeit und Somnolenz im Vergleich zu Kontrollgruppen angegeben, kognitive Einschränkungen hingegen wurden nicht beobachtet (Faught, 2007).

TPM und PB erzielten prozentual gesehen ähnliche Ergebnisse wie VPA und LEV, allerdings kamen sie in unserem Kollektiv einerseits seltener zum Einsatz und führten andererseits in jeweils einem Fall, der als Anfallsreduktion für TPM und PB gewertet wurde, nur in Kombination zum Erfolg. Betrachtet man nur den Erfolg der einzelnen Medikamente als Monotherapie, schneiden PB und TPM relativ gesehen mit fünf von acht (PB) und drei von fünf Patienten (TPM) schlechter ab als VPA und LEV. Doch genau darin sehen wir die Chance auf eine weitere Therapieoption: als Kombinationstherapie konnten TPM und PB eine Anfallsfreiheit bei einem Patienten herbeiführen, der weder unter VPA noch unter LEV anfallsfrei wurde. Im vorliegenden Fall unseres Kollektivs wurde diese Kombination zwar noch durch ein

Benzodiazepin erweitert, in Anbetracht der trotzdem nicht wegzudiskutierenden Erfolge auch als Monotherapie empfehlen wir einen Therapieversuch mit einer Kombination von TPM und PB nach erfolglosen Behandlungsversuchen mit LEV und VPA.

Die Wirkung von TPM gründet auf mehreren Mechanismen: Zum einen werden epileptogen wirkende Salven von Aktionspotentialen durch das Blockieren spannungsabhängiger Natriumkanäle verhindert (DeLorenzo et al., 2000). Zusätzlich werden spannungsabhängige Calciumkanäle und das Enzym Carboanhydrase, das den pH-Wert moduliert, inhibiert (Dodgson et al., 2000; Zhang et al., 2000). Außerdem beschrieben wurden eine antagonisierende Wirkung am glutamatergen AMPA-Rezeptor sowie ein Agonismus am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, der die Offenwahrscheinlichkeit des verbundenen Chloridkanals erhöht [vgl. hierzu und zu Folgendem (Perucca, 2009)]. Beides wirkt erregungshemmend und dadurch antikonvulsiv.

Durch PB wird nicht die Offenwahrscheinlichkeit erhöht, sondern die Zeit verlängert, die der Ionenkanal geöffnet bleibt, nachdem GABA oder ein GABA-Agonist an den Rezeptors gebunden hat. (Macdonald & Twyman, 1991). TPM verstärkt somit durch seine Wirkung am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor den Effekt von PB. Die beiden Medikamente wirken daher synergistisch.

Die Kombination von TPM und PB erfüllt damit die Forderung der rationalen Polytherapie, wonach sich kombinierte AEDs in ihrer Wirkung ergänzen und nicht identisch oder zu ähnlich sein sollten, um den bestmöglichen Erfolg herbeizuführen [vgl. hierzu und zu Folgendem (Mattson, 2005)]. Die Ergänzung dieser Kombination um das Benzodiazepin NZP, wie bei einem Teilnehmer unseres Kollektivs geschehen, halten wir nach den Maßstäben dieses Konzepts hingegen für nicht indiziert, da Benzodiazepine durch allosterische Bindung an Untereinheiten des Rezeptors genau wie TPM die Offenwahrscheinlichkeit der verbundenen Chloridkanäle erhöhen, auch wenn sie nicht direkt als Agonist am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor fungieren. Die Wirkung beider Mechanismen ist nach unserer Einschätzung somit zu ähnlich.

Konkret abraten können wir auf Grundlage unserer Ergebnisse zum einen von Carbamazepin, dessen Einsatz in der Mehrzahl der Fälle (3/5) ohne Effekt blieb, zum anderen von Lamotrigin, das in der Hälfte der Fälle (2/4) zu einer Verschlechterung

und in einem der vier Fälle zu einem Gleichbleiben der Anfallssituation führte. Auch von Sultiam raten wir aufgrund unserer Daten bei NCBS ab, da es in drei von vier Fällen erfolglos eingesetzt wurde, zweimal aber zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führte.

Über die restlichen AEDs, die in unserem Kollektiv zum Einsatz kamen (AZA, CLB, FBM, LCM, OXC, PHT, RUF, ZNS sowie die eingesetzten Benzodiazepine), können wir aufgrund der limitierten Anwenderzahlen keine bewertende Aussage treffen.

Als alternativer Therapieversuch bei medikamentösem Therapieversagen wurde in unserem Kollektiv in zwei Fällen auf die Nervus-vagus-Stimulation zurückgegriffen. Hierbei wird ein Pulsgenerator links zwischen Brustmuskel und Unterhautfettgewebe subclaviculär implantiert, zwei Elektroden werden subkutan von dort zum cervikalen linken Nervus vagus verlegt und um den Nerv gewickelt [vgl. hierzu und zu Folgenden (American Academy of Pediatrics, 2001)]. Der rechte Nervus vagus wird aufgrund des Risikos symptomatischer Bradykardien oder Arrhythmien nicht stimuliert. Die vom Pulsgenerator erzeugten Impulse werden so auf den Nervus vagus übertragen und über afferente Fasern an das Gehirn weitergeleitet, wo überschießende Aktivität gedämpft und epileptische Anfälle so verhindert werden sollen. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht abschließend geklärt. Man geht jedoch von einer dämpfenden Wirkung durch ein vermehrtes Freisetzen von GABA aus, dessen Liquorspiegel nach einer Implantation messbar ansteigt (DeGiorgio et al., 2000). Da der Eingriff ausschließlich extrakranial stattfindet, besteht kein Risiko einer sekundären Epileptogenese oder einer neuronalen Destruktion mit konsekutiver kognitiver Verschlechterung, das beispielsweise in der Epilepsiechirurgie stets mitbeachtet werden muss [vgl. hierzu und zu Folgenden (Ben-Menachem, 2001)]. Als häufigste Nebenwirkungen müssen als Folge der Stimulation v.a. Husten, Heiserkeit, vermehrter Speichelfluss, kardiale Arrhythmien und Bradykardie sowie Blutdruckschwankungen bedacht werden, die sich jedoch in vielen Fällen nach kurzer Zeit von selbst normalisieren. Als direkte Folge des invasiven Eingriffs kann es zu einer Aggregatsinfektion kommen, die dann eine Explantation erfordert. Im Erfolgsfall kann durch die VNS die Anfallsfrequenz gesenkt und/oder die Dosis der eingesetzten AEDs mit den damit verbundenen Nebenwirkungen reduziert werden (Amar et al., 1999).

In unserem Kollektiv führte die VNS einmal zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz, einmal blieb ein Effekt aus. Eine Empfehlung können wir anhand dieser Daten nicht aussprechen. Eine überlegenswerte Option bei therapierefraktärer Epilepsie scheint die VNS dennoch zu sein: In einer aktuellen Studie mit 42 Kindern, die an therapierefraktärer Epilepsie unterschiedlicher Genese litten, zeigte sich bei 67 % der Teilnehmer ein Rückgang der Anfallshäufigkeit um mindestens 50 %, bei der Hälfte der Teilnehmer sogar um 75 %, drei Kinder wurden gänzlich anfallsfrei [vgl. hierzu und zu Folgenden (Kohrman et al., 2016)]. Die mediane prozentuale Anfallsreduktion nach sechs Monaten betrug etwa 65 %. Bei vier Patienten traten nach der Implantation mehr Anfälle auf als davor.

#### 4.1.2 Einordnung und Bewertung der Dysmorphien und weiterer somatischer Auffälligkeiten unseres Kollektivs

Der Phänotyp ist das am besten untersuchte und dokumentierte Element des NCBRS. Klinisch sind möglicherweise vorhandene Dysmorphien häufig der erste Hinweis darauf, dass eine syndromale Erkrankung wie das NCBRS vorliegen könnte. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Erhebung des Phänotypen in unserem Kollektiv sicherlich nicht so vollständig geschah wie in unseren Bezugsquellen, da wir einen offenen Fragebogen verwendeten. Dieser birgt die Gefahr, unerwähnte Auffälligkeiten fälschlicherweise als nicht vorhanden zu werten. Daher werten wir etwas niedrigere Zahlen bei den einzelnen Merkmalen als prinzipiell gleichwertig zu den exakteren publizierten Literaturdaten. Da unser Kollektiv z.T. aus Patienten besteht, deren Fälle bereits publiziert wurden, werden sowohl die Daten des gesamten Kollektivs, als auch die Daten der bisher nicht publizierten Fälle dem in der Literatur beschriebenen Phänotyp gegenübergestellt.

##### 4.1.2.1 Einordnung der Dysmorphien und weiterer somatischer Auffälligkeiten unseres Kollektivs

Indem wir die häufigsten Auffälligkeiten unseres Kollektivs mit denen des bisher dokumentierten Phänotyps des NCBRS vergleichen, soll eine Einschätzung getroffen werden, ob unser Kollektiv in den vorbeschriebenen Phänotyp passt und unsere

Ergebnisse möglicherweise von unserem Kollektiv auf NCBRS-Patienten ganz allgemein, v.a. aber auf solche, die unter epileptischen Anfällen leiden, übertragen werden können.

Viele markante Auffälligkeiten finden sich im kraniofazialen Bereich. So berichten 24 von 25 unserer Teilnehmer bzw. elf von zwölf der noch nicht publizierten Patienten unseres Kollektivs von schütterem Haupthaar. Dem gegenüber stehen 68 von 70 Patienten in den Veröffentlichungen von Sousa, Mari und S. Tang [vgl. hierzu und zu Folgenden (Mari et al., 2015; Sousa & Hennekam, 2014; S. Tang et al., 2016)]. Die von den Autoren als häufig beschriebene dreieckige Gesichtsform wurde in unserem Kollektiv bei zehn der 25 Teilnehmer bzw. bei drei der zwölf nicht publizierten Fälle beschrieben. Insbesondere das fast deckungsgleiche Auftreten des Kardinalsymptoms des schütterten Haupthaars im Vergleich zum publizierten Phänotyp lässt eine Ähnlichkeit unseres Kollektivs, insbesondere auch der noch nicht veröffentlichten Fälle, vermuten.

Etwas stärker differieren die Zahlen beim Vergleich expliziter Merkmale. So wurden im Bereich der Augen bei 8 unserer 25 Patienten (bzw. bei zwei Patienten aus dem unpublizierten Kollektiv) auffällig lange Wimpern beschrieben, während im Phänotyp der Literaturdaten dies mit knapp 70 % angegeben wurde. Wie in der Literatur wurden auch bei unseren Patienten Ptosis und Synophrys beschrieben, allerdings nicht mit etwa 23 % und 25 %, sondern nur mit jeweils 12 % (bzw. ca. 17 % und 0 % im unpublizierten Kollektiv).

Auch im Nasolabialbereich wurden dieselben Merkmale mit leicht unterschiedlicher Häufigkeitsverteilung beschrieben. Ein langes, breites Philtrum wurde in der Literatur bei etwa 60 % der NCBRS-Patienten beschrieben im Vergleich zu 40 % in unserem Gesamtkollektiv bzw. 42 % bezogen auf unsere unpublizierten Fälle.

Sechs unserer Patienten im Gesamtkollektiv bzw. drei der zwölf nicht publizierten Patienten hatten ein unten auffällig breites und oben ein auffällig dünnes Lippenrot. Dieses Merkmal wurde auch im Phänotyp der Literaturdaten beschrieben, jedoch mit rund 80 % deutlich häufiger.

Ebenfalls in beiden Vergleichsgruppen beschrieben, jedoch mit unterschiedlicher Häufung, wurde das Merkmal der breiten Nasenbasis. Sechs Erwähnungen in



unserem Gesamtkollektiv (24 %) bzw. eine unter den unpublizierten Fällen (8 %) stehen einer Häufigkeit von ca. 73 % in der Literatur gegenüber.

Ähnlich verhält es sich mit weiteren typischen Merkmalen der NCBRS-Patienten im Bereich des Gesichts: 36 % unseres Gesamtkollektivs bzw. 2/12 der nicht publizierten Patienten (17 %) gaben einen auffällig großen Mund an. In der Literatur wurde dieses Merkmal mit einer Häufigkeit von ca. 81 % beschrieben. Große Zahnabstände wurden bei drei unserer 25 Patienten (12 %) bzw. einem Patienten des unpublizierten Kollektivs (8 %) beschrieben, während der Phänotyp der Literatur einen Wert von etwa 60 % angibt.

Malformierte Ohren wurden bei 20 % unseres Gesamtkollektivs bzw. zwei von zwölf unpublizierten Fällen (17 %) angegeben, der Vergleichswert der Literatur liegt hier bei ca. 30 %.

Eine ähnliche Verteilung findet sich bei den dysmorphen Auffälligkeiten der Extremitäten.

Prominente Interphalangealgelenke bilden mit einer Häufigkeit von rund 85 % im Literaturkollektiv eines der Hauptmerkmale. Auch bei 9 unserer 25 Patienten (36 %) bzw. bei vier der zwölf noch unpublizierten Fälle (33 %) wird diese Auffälligkeit beschrieben.

Fünf Teilnehmer unseres Gesamtkollektivs (20 %) bzw. 2/12 des unpublizierten Kollektivs (17 %) geben prominente distale Phalangen an. Der Literaturwert von 65 % wird auch hier nicht erreicht.

Eine Sandalenfurchen wird in der Literatur bei etwa 54 % der Patienten beschrieben, während in unserem Kollektiv nur 5 der 25 Teilnehmer (20 %) bzw. 1/12 des unpublizierten Kollektivs (8 %) davon berichteten.

Von einer übermäßigen Überstreckbarkeit der Gelenke berichtete nur ein Teilnehmer aus unserem bisher nicht publizierten Kollektiv, der gleichzeitig der einzige in unserem gesamten Teilnehmerfeld ist. Dieses Merkmal wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von ca. 31 % beschrieben.

#### 4.1.2.2 Bedeutung unserer Ergebnisse zu Dysmorphien und weiteren somatischen Auffälligkeiten bei NCBRS

Wie oben bereits beschrieben mussten wir davon ausgehen, dass die in unserem Kollektiv ermittelte Auftrittshäufigkeit expliziter Merkmale im Vergleich zur Literatur geringer ausfallen wird, da wir uns für die Datenerhebung mittels offenen Fragen bzgl. des Phänotyps entschieden hatten. Auch, dass bei den bisher nicht publizierten Fälle explizite Merkmale seltener angegeben wurden, darf nicht überraschen, da davon auszugehen ist, dass im Rahmen einer vorausgegangenen Publikation bestimmte Merkmale gezielt erfragt, festgestellt und dokumentiert wurden. Diese Teilnehmer hatten hierdurch möglicherweise Zugang zu detaillierteren medizinische Informationen auch bzgl. möglicher Dysmorphien, auf welchen Teilnehmer mit unpublizierten Fällen nicht zurückgreifen konnten. Die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung unseres Kollektivs im Vergleich mit den Literaturdaten [vgl. hierzu und zu Folgenden (Mari et al., 2015; Sousa & Hennekam, 2014; S. Tang et al., 2016)] sind daher weder überraschend noch eine Einschränkung in Bezug auf die Übertragbarkeit unserer Daten auf weitere NCBRS-Fälle. Werden trotz unserer offenen Fragen Merkmale genannt, die ebenso im Phänotyp der Literatur aufgeführt wurden, kann dies vielmehr als Hinweis darauf gesehen werden, dass diese in der Literatur vorbeschriebenen Merkmale regelhaft auch in unserem Kollektiv vorhanden sind. Durch den Vergleich der Phänotypen unserer Patienten mit denen der Literatur bestätigt sich der bisher beschriebene „typische“ Phänotyp des NCBRS. Da man unser Kollektiv - sowohl das Gesamtkollektiv, als auch die bis jetzt nicht veröffentlichten Fälle - somit als repräsentativ bzgl. des Erscheinungsbildes der NCBRS-Patienten ansehen kann, erlaubt uns diese Annahme, auf eine allgemeine Gültigkeit der Ergebnisse unserer Untersuchung für NCBRS-Patienten zu hoffen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Epilepsie, da diese in unserem Kollektiv überrepräsentiert sind.

#### 4.1.3 Einordnung und Bewertung der aufgetretenen Intelligenzminderung in unserem Kollektiv

Um unser Kollektiv auch in Bezug auf die Intelligenzminderung im Rahmen des NCBRS in die bestehenden Daten des Literaturkollektivs [vgl. hierzu und zu

Folgenden (Mari et al., 2015; Sousa & Hennekam, 2014; S. Tang et al., 2016)] einordnen zu können, werden die Angaben zu möglicherweise vorhandenen geistigen Einschränkungen aus unserem Datensatz - einerseits des Gesamtkollektivs und andererseits des Kollektivs der bislang nicht publizierten Patienten - mit den Daten der Vorbeschreiber verglichen.

#### 4.1.3.1 Einordnung der Manifestationen von Intelligenzminderung in unserem Kollektivs

24 der 25 Teilnehmer äußerten sich zur Frage, ob und wenn ja, in welcher Ausprägung eine Intelligenzminderung bei dem jeweiligen Patienten vorliegt. Dabei wurden zwei Patienten als leicht (IQ: 50-69), neun Patienten als mittel (IQ: 35-49) und 13 Patienten als schwer (IQ < 35) intelligenzgemindert eingestuft. Dies entspricht zur besseren Vergleichbarkeit Prozentwerten von etwa 8 % leichtgradig, 38 % mittelgradig und 54 % hochgradig intelligenzgeminderten Patienten. Betrachtet man nur die bisher unpublizierten Fälle, ergibt sich eine Verteilung von leichter zu mittlerer zu schwerer Intelligenzminderung mit einer Häufigkeit von 1 von 12 (~8 %) zu 4 von 12 (~33 %) zu 7 von 12 Patienten (~ 58 %). Im Vergleich dazu liefern die Literaturdaten eine ähnliche Verteilung mit etwa 21 % leichtgradig, 36 % mittelgradig und 43 % hochgradig retardierten Patienten. Unabhängig vom Schweregrad der Ausprägung wurde in beiden Kollektiven von allen Teilnehmern, die dazu Angaben machten, eine Intelligenzminderung angegeben.

#### 4.1.3.2 Bedeutung unserer Ergebnisse zur Intelligenzminderung bei NCBRS

Betrachtet man alle drei Kollektive - das der Literatur, unser Gesamtkollektiv und das Kollektiv der bisher nicht veröffentlichten Fälle - so fällt auf, dass in jedem Kollektiv die schwere Intelligenzminderung am häufigsten angegeben wird, gefolgt von der mittelgradigen mentalen Retardierung. Die seltenste Form scheint in allen drei Kollektiven die leichtgradige Intelligenzminderung zu sein. Während sich die Werte im Bereich der mittelgradigen Intelligenzminderung in allen drei Kollektiven annähernd gleichen, gibt es einen auffälligen Unterschied bzgl. der anderen beiden Kategorien. Die leichtgradige Intelligenzminderung unterscheidet sich mit 8 % sowohl

in unserem Gesamtkollektiv als auch in dem der bisher unpublizierten Fälle von der Häufigkeit der leichtgradigen Intelligenzminderung in den von der Literatur beschriebenen Fällen mit 21 % deutlich. Umgekehrt verhält es sich dann beim Vergleich der Häufigkeit der schweren Intelligenzminderung bei unseren mit den in der Literatur publizierten Patienten.

Ein Erklärungsansatz ist die deutliche Überrepräsentation von Patienten mit Epilepsie in unserem Kollektiv verglichen mit dem Kollektiv der Literaturdaten. Aufgrund dieser Daten könnte ein Zusammenhang gesehen werden zwischen der Schwere der Intelligenzminderung und der Auftrittswahrscheinlichkeit epileptischer Anfälle. Geht man davon aus, dass die schwere Intelligenzminderung bereits vor dem ersten epileptischen Anfall manifest ist, hätten schwer intelligenzgeminderte Patienten ein höheres Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln.

#### 4.1.4 Einordnung und Bewertung vorliegender cMRT-Befunde unseres Kollektivs

Die Epileptogenese bei NCBRS ist nach wie vor unklar. Um die möglichen Ursachen eingrenzen und eine Bewertung abgeben zu können, vergleichen wir die Daten zu cMRT-Befunden in der Literatur [vgl. hierzu und zu Folgenden (Mari et al., 2015; Sousa & Hennekam, 2014; S. Tang et al., 2016)] mit unserem Gesamtkollektiv und unseren bislang unpublizierten Fällen, wobei in beiden zuletzt genannten Kollektiven die Fallzahlen der Patienten mit epileptischen Anfällen, wie oben bereits beschrieben, überrepräsentiert sind.

##### 4.1.4.1 Einordnung vorliegender cMRT-Befunde unseres Kollektivs

Aus epileptologischer Sicht sind in unserem Gesamtkollektiv lediglich zwei cMRT-Befunde auffällig. Zum einen eine beginnende Hypocampussklerose und zum anderen eine hypointense, nicht weiter abgeklärte Auffälligkeit in der linken Corona radiata, wobei letztgenannter Befund von einem Teilnehmer aus dem Kollektiv der noch nicht publizierten Fälle stammt. Aus dem Kollektiv der Literatur berichten lediglich Mari et al. über einen Fall, bei dem eine Hypoplasie des Corpus Callosum diagnostiziert wurde.

#### 4.1.4.2 Bedeutung der vorliegenden cMRT-Befunde unseres Kollektivs

Diese beiden beschriebenen Fälle könnten für sich genommen einen epileptogenetischen Ansatz bieten. Da sich jedoch diese wenigen Berichte von Auffälligkeiten bereits untereinander unterscheiden und die große Mehrheit der Teilnehmer sowohl in unserem als auch im Literaturkollektiv von unauffälligen cMRT-Befunden berichtet, handelt es sich bei den berichteten Befunden am ehesten um Einzelfälle oder Nebenbefunde, die vermutlich keine Relevanz für die allgemeine Epileptogenese der Epilepsie bei NCBRS haben. Unsere Hypothese einer genetischen bzw. idiopathischen Epilepsie bei NCBRS wird durch diese Beobachtung mitgetragen.

#### 4.1.5 Einordnung und Bewertung von EEG-Befunden unseres Kollektivs

Wie das cMRT kann auch das EEG Hinweise auf den Ursprung epileptischer Anfälle liefern. Aufgrund der zu geringen Datenlage ist eine Einordnung unserer Befunde in die Literaturwerte [vgl. hierzu und zu Folgenden (Mari et al., 2015; Sousa & Hennekam, 2014; S. Tang et al., 2016)] im Folgenden jedoch nur schwer vorzunehmen.

##### 4.1.5.1 Einordnung der EEG-Befunde unseres Kollektivs

Bei insgesamt 12 der 25 Patienten wurde von einem auffälligen EEG berichtet, wobei fünf der Teilnehmer aus dem Kollektiv der bis dahin unveröffentlichten zwölf Patienten stammen. Es wurden stets bilaterale bzw. multifokale Auffälligkeiten beschrieben, nur unilaterale Befunde wurden nicht angegeben. In der Literatur beschrieben lediglich S. Tang et al. ebenfalls ein auffälliges EEG bei ihrem Patienten mit generalisierten Polyspikes und Wellenaktivität sowohl im Schlaf- als auch im Wach-EEG.

#### 4.1.5.2 Bedeutung unserer Ergebnisse zu EEG-Befunden bei NCBRS

Die Datendichte zu den EEG-Befunden bislang veröffentlichter Patienten ist äußerst gering. Auch unsere Befunde besitzen aufgrund der Limitation, dass u.a. Eltern betroffener Patienten und nicht die behandelnden Ärzte den Fragebogen ausfüllten, nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Das bilaterale Auftreten der Auffälligkeiten wird jedoch von allen Teilnehmern beschrieben, was wir als klares Indiz gegen eine fokale Epilepsie werten. Auch in Anbetracht der cMRT-Befunde wird unsere Hypothese einer genetischen bzw. idiopathischen Epilepsie daher bekräftigt.

#### 4.2 POLG-Varianten bei NCBRS: Erhöhtes Risiko von Hepatotoxizität oder hepatischer Komplikationen bei VPA-Therapie?

Bei einem Patienten unseres Kollektivs musste, wie oben beschrieben, eine wirksame Therapie mit VPA bei Verdacht auf VPA-induzierte Hepatotoxizität beendet werden. Nach siebenmonatiger Anfallsfreiheit wurde der Patient notfallmäßig mit seit zwei Tagen bestehendem Erbrechen und reduziertem Bewusstsein, aber ohne Fieber, vorgestellt. Laborchemisch waren eine deutliche Erhöhung der Leberenzyme (AST 2344 U/L [Norm: <35 U/L], ALT 1250 U/L [Norm: <35 U/L], gGT 833 U/L [Norm: 4-18 U/L]), eine erhöhte Ammoniak-Konzentration (82 µmol/l [Norm: < 49 µmol/l]) eine Verminderung der Albuminkonzentration (25 g/L [Norm: 35-49 g/L]), ein erhöhter INR (1,98 [Norm: <1,2]) und eine Laktatazidose (pH 7.26 [Norm: 7,37 - 7,45], BE - 9 mmol/L [Norm: -2 - +2 mmol/L], HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 16 mmol/L [Norm: 21-26 mmol/L], Laktat 7.8 mmol/L [Norm: 0,63-2,44 mmol/L]) auffällig (die bis hierher angegebenen Normwerte beziehen sich auf die Referenzbereiche des auswertenden Labors). VPA war dabei mit 39,6 mg/L nicht im toxischen Bereich [<100mg/L (Thomas, 2012)]. Durch ein sofortiges Beenden der VPA-Gabe und supportive Therapie mit Glucose, Elektrolyten und Carnitin konnte ein letaler Verlauf abgewendet werden und die Laborwerte normalisierten sich innerhalb von 14 Tagen. Bei einer im Anschluss durchgeführten humangenetischen Testung wurde die heterozygote Polymerase-Gamma-1- (POLG1-) Variante c3708G>T (p.Q1236H) (SNP r3087374) gefunden.

Bei der POLG handelt es sich um ein für die Reparatur und Replikation mitochondrialer DNA essentielles Enzym (Chan & Copeland, 2009). Es wird diskutiert, ob die Ursache einer durch VPA induzierten Hepatotoxizität im

Vorhandensein genetischer POLG-Varianten liegt (Stewart et al., 2010). Bereits ausführlich beschrieben ist, dass Mutationen in besagtem Gen die Vulnerabilität der Leber empfindlich erhöhen können, was bei einer zusätzlichen Belastung der Leber, wie dies beispielsweise bei einer antiepileptische Therapie mit VPA der Fall ist, ein Leberversagen auslösen kann (Wolf et al., 2009).

Bei der VPA-induzierten Hepatotoxizität handelt es sich zwar um eine seltene, aber sehr bedrohliche Komplikation, die bei der Therapie mit VPA auftreten kann (Stewart et al., 2010). Um einen letalen Ausgang der VPA-Hepatotoxizität verhindern zu können, muss das Ziel sein, einen schweren Verlauf frühzeitig zu erkennen oder bereits im Vorfeld das Risiko eines solchen abschätzen zu können. Klinische Frühzeichen können, wie im vorliegenden Fall, Bewusstseinsintrübung, Erbrechen und erhöhte Leberenzyme sein, aber auch Hämorrhagien, Ikterus, Aszites, Ödeme und eine gesteigerte Frequenz der epileptischen Anfälle (Bryant & Dreifuss, 1996). Vorbeugend empfehlen verschiedene Autoren, Leberfunktionstests vor dem Beginnen einer VPA-Therapie sowie regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen durch Ärzte und Angehörige v.a. in den ersten 90-180 Tagen durchzuführen, da sich eine ernste VPA-Hepatotoxizität mehrheitlich in den ersten drei Monaten einer neu begonnenen VPA-Therapie manifestiert (Schmid et al., 2013).

Vor allem bei Kindern, bei denen eine Therapie mit VPA aufgrund höherer hepatischer Vulnerabilität generell erhöhte Aufmerksamkeit erfordert, kann supportiv Carnitin supplementiert werden, um das Risiko hepatischer Komplikationen zu vermindern (Bryant & Dreifuss, 1996; Raskind & El-Chaar, 2000).

Um bereits vor einer Therapie das Risiko hepatischer Nebenwirkungen einer VPA-Gabe abschätzen zu können, gibt es die Möglichkeit, im Vorfeld eine humangenetische Abklärung bzgl. potentiell pathologischer Mutationen im Bereich des POLG-Gens durchzuführen. Grund hierfür ist, dass Mutationsträger ein deutlich erhöhtes Risiko haben, VPA-induzierte hepatotoxische Reaktionen zu entwickeln (Nguyen et al., 2006).

Zusätzlich sind in der Literatur heterozygote benigne POLG-Varianten beschrieben, deren Potenzial, die Vulnerabilität der Leber zu erhöhen und somit hepatische Komplikationen bei zusätzlicher Belastungen wie der Therapie mit VPA zu

begünstigen, kontrovers diskutiert wird [vgl. hierzu und zu Folgendem (Stewart et al., 2010)]. Auch die im vorliegenden Fall bestätigte Variante p.Q1236H wird darin als benigne Variante aufgeführt. Sie kommt in der Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von 8 % vor und wird daher als benigne klassifiziert (B. H. Cohen et al., 1993). Weitere Untersuchungen sind nötig, um die umstrittene Wertigkeit dieser POLG-Variante als Risikofaktor für VPA-induzierte Hepatotoxizität zu klären.

Von einem direkten Zusammenhang zwischen der POLG-Mutation und der SMARCA2-Mutation bei NCBRS gehen wir nicht aus. Da SMARCA2 auf Chromosom 9 und POLG1 auf Chromosome 15 liegt (Van Houdt et al., 2012; Wolf et al., 2009), gehen wir von einer zufälligen Kombination dieser genetischen Veränderungen aus. Eine signifikante Häufung von POLG1-Varianten bei NCBRS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung bestünde somit nicht.

Auszuschließen als Risikofaktor für hepatische Komplikationen ist die im vorliegenden Fall beschriebene POLG-Variante dennoch nicht. Legt man die Verteilung der Normalbevölkerung zu Grunde, weisen 8 % der NCBRS-Patienten diese Variante auf. Auch ohne gekoppeltes Vorliegen der beiden Gene ist ein Synergieeffekt denkbar. Das Vorliegen der „benignen“ POLG-Variante p.Q1236H, die die hepatischen Vulnerabilität möglicherweise minimal erhöht und somit in der gesunden Normalbevölkerung folgenlos bleibt, könnte in Kombination mit den Veränderungen im Rahmen eines NCBRS die Leber vulnerabilität soweit steigern, dass hepatische Nebenwirkungen einer VPA-Therapie insgesamt wahrscheinlicher werden, als bei p.Q1236H-Trägern ohne NCBRS. So wäre es denkbar, dass auch die nicht zu kontrollierenden und schließlich toxisch wirkenden VPA-Konzentrationen bei einem anderen Patienten unseres Kollektivs auf eine Leberfunktionsstörung durch das Zusammenwirken einer POLG-Variante und der Veränderungen durch das NCBRS zurückzuführen sind. Da aber zu diesem zweiten Patienten keine weiteren Befunde dahingehend vorliegen und bislang auch keine Lebermanifestation des NCBRS beschrieben wurde, bleibt diese Theorie eine Hypothese, die erst durch weitere Untersuchungen geprüft werden müsste. Aufgrund der weltweit noch geringen Fallzahl des NCBRS wird es sich außerdem als schwierig erweisen, einen tatsächlichen Zusammenhang zwischen POLG-Varianten und dem NCBRS beim Auftreten VPA-induzierter Hepatotoxizität oder hepatischer Nebenwirkungen von VPA anhand von Studien nachzuweisen.



### 4.3. Überlegungen zu Pathophysiologie und Pathogenese des NCBRS

Wie oben bereits erläutert, können durch die Kombination von Untereinheiten unterschiedliche Komplexe der SWI/SNF-Familie für unterschiedliche Zelltypen entstehen. Durch ihre Fähigkeit, die Position von Histonen an kondensierter DNA zu verändern oder diese ganz zu entfernen, scheinen sie eine Regulationsfunktion bei der Genexpression und somit einen maßgeblichen Einfluss auf Zelldifferenzierung und -entwicklung zu haben (Wang et al., 1996; Yoo et al., 2009).

So zeigte ein Mausmodell, dass embryonale Stammzellen mit einer Deletion im Brahma-Related Gene 1 (Brg1-Gen), dem Bereich der ATPase-Untereinheit des für embryonale Stammzellen von Mäusen typischen esBAF-Komplexes, mit der Zeit immer weniger proliferierten, ihre Pluripotenz verloren und auch keine Differenzierung zeigten (Lessard et al., 2007). Bereits neun Jahre zuvor zeigten Reyes et al., dass Mäuse mit defizitärem BRG1 lebensfähig, aber körperlich größer waren als Brg1-positive Mäuse, sofern sie Brm-positiv waren, also die fehlende ATPase-Untereinheit durch den Einbau von BRM als Alternative zumindest teilweise kompensieren konnten (Reyes et al., 1998). Dieses Beispiel zeigt, dass BAF-Komplexe zwar mit verschiedenen Untereinheiten der SWI/SNF-Familie gebildet werden können, eine sichere und absolute Kompensation der eigentlich vorgesehenen Untereinheit im Falle ihres Fehlens jedoch dadurch keineswegs gewährleistet ist und im vorliegenden Beispiel mit körperlichen Auffälligkeiten einhergeht – wie es ja auch beim NCBRS durch das defekte SMARCA2-Gen der Fall ist.

Da das NCBRS des Weiteren mit Intelligenzminderung und häufig mit Epilepsie einhergeht, sind Erkenntnisse über die Funktion von BAF-Komplexen, für die SMARCA2 ja eine mögliche Untereinheit darstellt, in neuronalen Zellen für eine Hypothese zur Pathogenese des NCBRS für unsere Arbeit von besonderem Interesse.

Lessard et al. zeigten in einem weiteren Mausmodell, dass bei Deletion der ATPase-Untereinheit des BAF-Komplexes in neuronalen Stammzellen von Mäusen die Tiere bei fehlenden alternativen ATPase-Untereinheiten zur möglichen Kompensation einen dünnen Neocortex, ein hypoplastisches Mittelhirn und ein beinahe vollständig

fehlendes Cerebellum aufwiesen, wobei sie perinatal ohne Atmung verstarben (Lessard et al., 2007). Für die ungestörte Entwicklung des ZNS können also intakte BAF-Komplexe als essentiell angesehen werden.

Da das Gehirn bei NCBRS aber bei diagnostischer Bildgebung in den meisten Fällen als strukturell unauffällig beschrieben wird, erscheint eine mutationsbedingte ZNS-Hypoplasie als Ursache der Intelligenzminderung und der Epilepsie als unwahrscheinlich.

Wenn sich die Pathogenese aber nicht mit strukturellen Veränderungen erklären lässt, könnte stattdessen eine gestörte interzelluläre Kommunikation als krankheitsursächlich in Frage kommen.

Cohen-Armon et al. beschrieben, dass die Bildung eines Langzeitgedächtnisses mit Hilfe von Long-Term Potentiation (LTP) entscheidend von epigenetischen Prozessen wie DNA-Methylierung und Histon-Modifizierung abhängt, die das Genexpressionsmuster ändern können (Cohen-Armon et al., 2004). Vogel-Ciernia et al. beschrieben in einem Mausmodell für einen heterozygoten Defekt eines nBAF-Komplexes (BAF 53b) in exzitatorischen Neuronen des Vorderhirns eine Beeinträchtigung der synaptischen Plastizität [vgl. hierzu und zu Folgenden (Vogel-Ciernia et al., 2013)]. Bei intaktem Kurzzeitgedächtnis durch erhaltene Ausbildung von Short-Term Potentiation (STP) war gleichzeitig das Ausbilden von LTPs nicht möglich, was sich u.a. in einem insuffizienten Langzeitgedächtnis mit gestörter Objekt-Wiedererkennung und Objekt-Lokalisation zeigte. Außerdem waren Gene zur Regulierung des Chromatin-Remodellings, der Transkription und der Neurogenese fehlreguliert. Des Weiteren fiel eine Störung der postsynaptischen Dichte auf, was auf eine Beeinträchtigung der postsynaptischen Neurotransmitter-Rezeptoren hinweist. Son und Crabtree sehen darin die Grundlage der Pathogenese für psychiatrische Erkrankungen bei Mutationen menschlicher BAF-Untereinheiten (Son & Crabtree, 2014).

Wir vermuten daher darüber hinaus, dass die so beeinträchtigte Signal-Transmission und die gestörte LTP-Bildung auch als pathogenetisches Modell für Intelligenzminderung und andere neurologische Auffälligkeiten, die einer strukturellen Ursache entbehren, bei Krankheiten wie dem NCBRS, die auf einer heterozygoten Mutation von BAF-Untereinheiten basieren, gesehen werden können. Dass diese

Hypothese durchaus zulässig ist, lässt sich daraus ableiten, dass SMARCA2 als ATPase-abhängige BAF-Komplex-Untereinheit sowohl in neuronalen Progenitorzellen als auch in ausdifferenzierten neuronalen Zellen nachgewiesen werden konnte, also in den Zielzellen unserer Hypothese (J. Tang et al., 2013). Dazu würde auch passen, dass in einer Studie von Hoyer et al. eine inaktivierende Deletion von BAF 250b als häufigste Mutation bei idiopathischer Intelligenzminderung beschrieben wurde, die eben auch das klinische Bild des NCBRS mitbestimmt (Hoyer et al., 2012).

Betrachtet man nun die Konsequenzen einer Mutation im SMARCA2-Gen nicht mehr auf molekularer, sondern auf zellulärer Ebene, bedeutet dies für unsere Hypothese konkret, dass wir die Ursachen für Intelligenzminderung und Epilepsie der Patienten in einer Beeinträchtigung der neuronalen Plastizität, genauer noch der funktionellen und strukturellen neuronalen Plastizität sehen.

Die funktionelle Plastizität beruht auf einer Anpassung prä- und postsynaptischer Verhältnisse, was zu einer schnelleren oder leichter auszulösenden postsynaptischen Erregung führt (Lowel & Singer, 1992). Zu diesen Veränderungen gehören einerseits präsynaptische Anpassungsprozesse wie das Hochregulieren der verfügbaren Neurotransmitter und der speichernden Vesikel sowie der Erhöhung der Wahrscheinlichkeit ihrer Freisetzung, und andererseits postsynaptische Veränderungen wie der vermehrte Einbau von Neurotransmitter-Rezeptoren und erregungsbahrender Ionenkanäle.[Vgl. hierzu und zu Folgendem (Markram & Tsodyks, 1996)]. Letzteres kann elektronenmikroskopisch u.a. über eine Erhöhung der o.g. postsynaptischen Dichte beobachtet werden, deren Beeinträchtigung bei mutiertem BAF-Komplex bereits beschrieben wurde (Vogel-Ciernia et al., 2013). Die Induktion solcher Veränderungen durch gesteigerte Aktivität z.B. in Form von LTPs wird als Hebb'sche Plastizität bezeichnet, die durch die beschriebene gestörte LTP-Bildung bei BAF-Komplex-Mutation sehr wahrscheinlich beeinträchtigt ist (Chavez-Noriega et al., 1989).

LTPs bestimmen aber auch die strukturelle Plastizität entscheidend mit, indem sie die Neuronenreifung und -differenzierung sowie die Ausbildung ganz neuer Synapsen induzieren (Engert & Bonhoeffer, 1999). Letztgenanntes bildet einen anatomisch fassbaren Beweis der strukturellen neuronalen Plastizität, d.h. der

sichtbaren Anpassung der Zellstruktur an häufige Erregungen durch LTPs (Butz et al., 2009).

Da das aktivitätsabhängige Bilden von Synapsen entscheiden für die Entwicklung des ZNS ist (E. J. Cohen et al., 2017), ist eine gestörte neuronale Plastizität durchaus denkbar als Erklärung für die Intelligenzminderung beim NCBRS, die sich fast ausnahmslos auch durch eine deutlich zurückgebliebene geistige Entwicklung gegenüber dem physischen und kalendarischen Alter auszeichnet.

Aber auch als Ursache der Epilepsie ist eine gestörte neuronale Plastizität plausibel. So postuliert Schwartzkroin, dass der Zusammenhang zwischen neuronaler Plastizität und Epileptogenese klinisch dadurch sichtbar werde, dass die Zeit, in der die neuronale Plastizität am höchsten ist, nämlich zwischen dem 3. Lebensmonat und dem 12. Lebensjahr (Huttenlocher & Dabholkar, 1997), mit der Zeit korreliere, in denen Kinder am wahrscheinlichsten den ersten Krampfanfall erleiden - mit einem Häufigkeitsgipfel im 2. Lebensjahr (Hauser, 1994; Schwartzkroin, 2001). Dass bei gestörter Plastizität die neuronale Homöostase durch ein unphysiologisches Verhältnis innerhalb der postsynaptischen Rezeptoren beeinträchtigt ist (Brooks-Kayal et al., 1998), führt Schwartzkroin als weiteres Indiz für die Verflechtung von neuronaler Plastizität und Epileptogenese auf (Schwartzkroin, 2001). In einem weiteren Mausmodell konnte bei Mäusen mit loss-of-function-Mutationen für eine  $\alpha$ -Untereinheit der „calcium/calmodulin-dependent kinase II“ gezeigt werden, dass bei den Mäusen durch die fehlerhafte Expression des betroffenen Gens sowohl die Fähigkeit der LTP-Bildung gestört und damit einhergehend das Verhalten der Mäuse verändert war als auch die Krampfschwelle der Tiere vermindert war, was bei ihnen zu Epilepsie führte (Butler et al., 1995).

Wir vermuten daher, dass es bei NCBRS in Folge des mutierten SMARCA2-Gens zu fehlerhafter Genexpression kommt, was die neuronale Plastizität bei betroffenen Patienten einschränkt und sich folglich u.a. durch Intelligenzminderung und auffälliges Verhalten aufgrund beeinträchtigter LTP-Bildung sowie durch Epilepsie äußert, die durch eine gesenkte Krampfschwelle aufgrund der gestörten Genexpression verursacht wird.

Trotzdem müssen noch weitere Untersuchungen folgen, um die Pathophysiologie zu verstehen, die sich hinter dem NCBRS und anderen Krankheiten verbirgt, die durch Mutationen von BRM-assoziierten Faktoren verursacht werden.

#### 4.4 Limitationen der Studie

Im Folgenden werden hier die Einschränkungen und Probleme dieser Arbeit dargelegt, die aufgrund der geringen Fallzahl des NCBRS und aufgrund der Herkunft der Patienten unseres Kollektivs aus unterschiedlichen Ländern weltweit und der daraus resultierenden mangelnden Möglichkeit, jeden Studienteilnehmer selbst zu untersuchen, in Kauf genommen werden mussten.

Wie gerade erläutert, ist die Fallzahl unserer Studie mit 25 Teilnehmern sehr klein. Hinzu kommt, dass nur zwölf der Teilnehmer bislang nicht veröffentlichte Fälle des NCBRS beschreiben, was einerseits zwar bedeutet, dass wir den Pool an humangenetisch bestätigten Fällen von NCBRS erweitern konnten, andererseits aber auch heißt, dass wir u.a. Daten präsentieren, die teilweise schon einmal unter anderem Studienfokus veröffentlicht wurden. Da jedoch unser primäres Ziel, die Therapie der Epilepsie eingehender zu untersuchen, in den bisherigen Publikationen kaum Relevanz hatte, stellen unsere Daten ein Novum auf diesem Gebiet dar, unabhängig davon, ob die Patienten schon einmal Studienteilnehmer bei Studien mit anderem Schwerpunkt waren, oder nicht.

Bei der Datenerhebung haben wir mit Hilfe unseres Fragebogens versucht, in häufig offen gestellten Fragen das Ergebnis v.a. bzgl. des Phänotyps nicht zu reproduzieren, sondern möglicherweise neue oder bislang nicht beachtete Ausprägungen der Erkrankung erfassen zu können. Das Stellen offener Fragen geht allerdings mit dem Nachteil einher, bisher in der Literatur bekannte Merkmale nicht sicher vollständig zu erfassen, da die Wertigkeit der gesammelten Informationen von der Gründlichkeit und dem medizinischen Verständnis der Befragten abhängig ist. Die Einordnung unserer Teilnehmer in den Pool der bisher publizierten Patienten erfolgt daher anhand von Tendenzen, da das Vergleichen absoluter Zahlen und Häufigkeitsverteilungen unter diesen Bedingungen nur eingeschränkt möglich war.

Die Qualität der aus den beantworteten Fragebögen gewonnenen Informationen ist ebenfalls ein Schwachpunkt unserer Studie. Zwar konnten wir bei einigen Patienten die behandelnden Ärzte ausfindig machen und von diesen unseren Fragebogen bearbeiten lassen, bei einigen gelang dies jedoch nicht. Um bei einer so geringen Fallzahl dennoch nicht auf wertvolle Informationen verzichten zu müssen, die uns die Teilnahme jedes einzelnen Patienten einbrachte, wurden auch Fragebögen von Eltern oder Elternteilen betroffener Kinder ausgefüllt. Ohne den Angehörigen ihr oft sehr umfangreiches Wissen bzgl. der Krankheit ihrer Kinder absprechen zu wollen, muss dennoch einschränkend gesagt werden, dass zum Teil ein qualitativer Unterschied in der Beantwortung der Fragebögen durch Eltern im Vergleich zur Beantwortung durch medizinisches Personal bestand. Dennoch stellen die Angaben der Eltern einen großen Informationszugewinn für uns dar, da die Angehörigen durch die Vertrautheit und die ständige Beobachtung ihrer Kinder Veränderungen und Medikamentenwirkungen schnell wahrnehmen und dokumentieren konnten.

Eine weitere Einschränkung betrifft die Auswertung der von uns erhobenen Daten. Aufgrund der kleinen Fallzahl und der qualitativen Streubreite der erhaltenen Angaben musste sich unsere Auswertung auf das Wiedergeben von Häufigkeitsverteilungen und absoluten Zahlen beschränken. Auf eine mathematisch-statistische Auswertung mit Berechnung der Signifikanz unserer Ergebnisse mussten wir daher verzichten, da diese nur ungenaue Ergebnisse geliefert hätte. Unsere Folgerungen und Empfehlungen beziehen sich somit auf klinische Beobachtungen und Häufigkeitsverteilungen. Mathematisch präziser belegte Ergebnisse kann unsere Studie daher nicht präsentieren.

## 5. Zusammenfassung

Das NCBRS ist eine seltene Erkrankung, dem eine Mutation im SMARCA2-Gen zugrunde liegt [vgl. hierzu und zu Folgendem (Sousa & Hennekam, 2014)]. Die daraus resultierenden Veränderungen äußern sich einerseits u.a. durch kraniofaziale Dismorphien und Veränderungen an den Extremitäten, andererseits durch Intelligenzminderung und häufig auch durch schwer zu therapierende epileptische Anfälle. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich die durch die Mutation beeinträchtigte Genexpression bei betroffenen Patienten, wobei der genaue Pathomechanismus noch nicht abschließend geklärt ist (Chi et al., 2002; Yoo et al., 2009).

Während der Phänotyp bzgl. der unterschiedlichen auftretenden Dismorphien gemessen an der geringen Fallzahl relativ gut beschrieben ist, existierten bisher weder zur Epilepsie noch zu ihrer Behandlung aussagekräftige Daten.

Bei den von uns betrachteten Patienten wurde zum einen immer die krankheitsdefinierende Mutation im SMARCA2-Gen detektiert, zum anderen konnte durch einen Phänotypenvergleich auch klinisch die Diagnose NCBRS untermauert werden. In der Zusammenschau klinischer und diagnostischer Befunde bei der Beurteilung der Epilepsie kamen wir zu dem Schluss, dass es sich bei den Anfallsleiden im Zuge eines NCBRS ätiologisch um genetische („idiopathische“) und nicht um strukturelle („symptomatische“) Epilepsien handelt, da wir keine Hinweise auf strukturelle Veränderungen finden konnten.

Durch das Auswerten klinischer Erfahrungsberichte von behandelnden Ärzten und Angehörigen in Bezug auf den Einsatz antiepileptischer Medikamente bei an Epilepsie leidenden NCBRS-Patienten verfolgten wir das Ziel, Empfehlungen für die antikonvulsive Therapie dieser Patienten geben zu können. Dabei ist die hier vorgestellte Arbeit die weltweit erste, die sich systematisch auch mit der Untersuchung der antikonvulsiven Therapie bei Patienten mit NCBRS befasst.

Gemäß unserer Daten empfehlen wir, als Erstlinien-Therapie eine Monotherapie zunächst mit LEV zu beginnen und bei Erfolglosigkeit auf eine Monotherapie mit VPA zurückzugreifen. LEV kann im Gegensatz zu VPA zusätzlich zu einer kognitiven Verbesserung der Patienten führen, was gerade bei der 100-prozentigen Rate an intelligenzgeminderten Patienten bei NCBRS vielversprechend erscheint. Außerdem haben wir diskutiert, ob bei NCBRS ein erhöhtes Risiko vorliegt, hepatische

Nebenwirkungen im Rahmen einer VPA-Therapie zu entwickeln. Eine mögliche erhöhte Leber vulnerabilität bei NCBRS, die bei Vorhandensein von als benigne klassifizierten POLG-Varianten zu einem erhöhten Risiko für hepatische Komplikationen unter leberbelastender Therapie wie z.B. der VPA-Gabe führt, ist durchaus denkbar. Eine Antwort hierauf können wir in Anbetracht der kleinen Fallzahl jedoch nicht abschließend geben.

Als Drittlinien-Therapie empfehlen wir anhand unserer Daten die Kombination von TPM und PB nach erfolgloser Behandlung mit LEV und VPA.

Aufgrund häufig ausbleibenden Effekts oder sogar einer Verschlechterung der Anfallssituation empfehlen wir außerdem, in der antikonvulsiven Therapie bei NCBRS-Patienten auf Carbamazepin, Lamotrigin und Sultiam zu verzichten.

Bei weiter refraktärer Therapie kann nach eingehender Prüfung die Implantation eines Nervus-Vagus-Stimulators erwogen werden. Für eine Empfehlung reichen unsere Daten hierfür allerdings nicht aus.

Uns ist bewusst, dass diese Daten nicht ausreichen, um Grundlage evidenzbasierter Richtlinien sein zu können. Dennoch kann diese Arbeit eine Hilfestellung bei der Wahl der Therapie epileptischer Anfälle bei NCBRS-Patienten sein, insbesondere deshalb, weil es sich aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung einerseits als sehr schwierig gestaltet, fundiertere Daten zur antikonvulsiven Therapie bei NCBRS zu erheben, und andererseits das unwirtschaftliche Kosten-Nutzen-Verhältnis bei der Erforschung einer so seltenen Krankheit intensivere und kostspielige leit- und richtliniengebende Forschung uninteressant für ausführende oder geldgebende Institutionen macht. Berücksichtigt man die genannten Limitationen unserer Arbeit, kann sie durchaus als klinischer Orientierungspunkt bei der häufig schwierigen Therapie der Epilepsie bei NCBRS dienen.



## 6. Anlagen

### 6.1. Tabelle 1: Phänotyp des NCBRS in der Literatur

#### Phänotyp des NCBRS in der Literatur bei n=70 Patienten

	Sousa et al.	Mari et al.	Tang et al.	Gesamt
Geschlecht m : f	35:26	6:2	0:1	41:29
<b>Daten bei Geburt</b>				
Körpergröße (cm): Durchschnitt (Median)	48,7 (49)	49,6 (49)		48,8 (49)
Gewicht (g): Durchschnitt (Median)	2732 (2700)	2925 (2910)	3400	2764
Mikrosomie	19/57	3/8	0	22/66
Kopfumfange (cm): Durchschnitt (Median)	33,1 (33,0)	33,2 (33)	32	33,1
Mikrozephalie	7/30	1/5	1	9/36
<b>Postnatales Follow-Up</b>				
Gewicht <-2SD	24/46	1/8	0	25/54
Körpergröße <-2SD	30/56	0/8	0	30/65
Kopfumfang <-2SD	34/52	3/8	0	37/61
<b>Neurologische Entwicklung</b>				
Geistige Retardierung: mild vs. moderat vs. schwer	11 vs. 22 vs. 28	4 vs. 2 vs. 2	0 vs. 1 vs. 0	15 vs..25 vs. 30
Freies Sitzen: Alter (Monate) Durchschnitt (Median)	9 (8)		8	9
Freies Gehen: Alter (Monate) Durchschnitt (Median)	21 (18)	19,5 (14)	12	20,7
Muskuläre Hypotonie	19/51	3/8		22/59
Sprachstörung		6/6	1	7/7
keine Sprache entwickelt	19/60	2/8		21/68
Erste Worte: Alter (Monate) Durchschnitt (Median)	29,5 (24)	29,8 (36) / 5		29,5
Sprachverschlechterung im Verlauf	9/42	3/8		12/50

Epileptische Anfälle	39/61	5/8	1	45/70
Erster Anfall: Alter (Monate) Durchschnitt vs. Median (Streuung)	23,9 vs 18 (0-168)		14	23,7
<b>Kraniofaziale Merkmale</b>				
Rohe Gesichtszüge	43/56	8/8		51/64
Fortschreitenden Verrohung der Gesichtszüge	18/31			18/31
Tiefer vorderer Haaransatz	39/56		1	40/57
Schütteres Haupthaar	59/61	8/8	1	68/70
Enge Stirn	18/53			18/53
Prominente Wimpern	44/61	4/8		48/69
Ptosis	12/58	3/8		15/66
Synophrys	12/55	4/8		16/63
Dicke Augenbrauen	40/59	5/8		45/67
Verstärkte Hautfaltenbildung	33/61	2/4	1	36/66
Schlaffe Haut periorbital	38/57			38/57
Enge Lidspalte	9/57	1/8		10/65
Nach oben vs. Nach unten schräg verlaufende Lidspalte	2 vs. 31 / 56			2 vs. 31 / 56
Breiter vs. Enger Nasenrücken	18 vs. 24 / 55			18 vs. 24 / 55
Nach oben zeigende Nasenspitze	40/60	5/8	1	46/69
Kurze Nase	20/52			20/52
Breite Nasenspitze	36/56			36/56
Dicke Nasenflügel	47/59	5/8	1	53/68
Breite Nasenwurzel	41/57	6/8	1	48/66
Choanalstenose	1/59			1/59
Breites Philtrum	44/60		1	45/61
Langes vs. kurzes Philtrum	36 vs. 8 / 59	4 vs. 3 / 8	1 vs. 0	41 vs. 11 / 68
Großer Mund	47/60	8/8		55/68
Dünnes oberes Lippenrot	47/60	7/8	1	55/69
Breites unteres Lippenrot	50/60	8/8	1	59/69
Hängende Unterlippe	30/55			30/55
Gaumenspalte	1/61			1/61

Makroglossie		3/8		3/8
Große Zahnzwischenräume	32/53			32/53
Verspätete Dentition		2/4		2/4
Abnormaler Zahnschmelz	3/42			3/42
Hypo-/Oligodontie	8/43			8/43
Zahnfleischhypertrophie	2/48			2/48
Malformierte Ohren	17/59	3/8		20/67
<b>Rumpf und Extremitäten</b>				
Breiter Nacken	10/54			10/54
Skoliose	17/60	2/8		19/68
Großer Mamillenabstand	4/45			4/45
Pectus excavatum	3/47			3/47
Kryptorchismus	20/34	3/6		23/40
Nabel- oder Leistenhernie	26/57	2/8		28/65
Kleiner 5. Finger	7/57	4/8		11/65
Prominente Interphalangealgelenke	50/59	7/8		57/67
Prominente distale Phalangen	40/59	3/8	1	44/68
Fetale Fingerpads	22/53	0/8		22/61
Hüftdislokation	4/45			4/45
Kleine Patella	1/44			1/44
Gelenke abnorm beweglich	16/52			16/52
Sandalenfurche	26/51	6/8		32/59
<b>Nagelauffälligkeiten</b>				
Kleine Nägel nur an 5. Finger / Zeh	0/34	1/8		1/42
Kleine Nägel an Daumen oder Hallux	2/33			2/33
Kleine Nägel an allen Fingern / Zehen	6/34			6/34
<b>Radiologie</b>				
Knochenalter (verzögert vs. fortgeschritten)	16 vs. 2 / 39	2 vs. ? / 5		18/44 vs. 2/39
Kurze Metacarpi	16 / 41	3/8		19/49

Kurze Metatarsi	4 / 41	3/8		7/49
Kurze Phalangen	9/43			9/43
Konusförmige Epiphysen	9/34			9/34
Abnormales Corpus Callosum		1/8	0	1/9
Andere Merkmale				
Verhaltensauffälligkeiten	19/?	4/6	1	24/?
Hirsutismus	22/50	3/8		25/58
Ekzeme	22/58	4/8	1	27/67
Probleme beim Füttern	23/49	3/8	1	27/58
Häufige Infektionen	13/48	1/8		14/56
Herzfehler	6/61	2/8		8/69
Hörverlust	4/59	0/8		4/67
Myopie	10/?	1/8		11
Astigmatismus	4/?			4
Hypospadie	1/36			1/36
Maligne Geschehen	0/61			0/61

6.2 Tabelle 2: Auswertung des Fragebogens: klinischer Teil

**Auswertung des Fragebogens zu NCBRS und der Therapie der Epilepsie bei n=25 Patienten**

Studien-ID	N 1	N 2	N 3	N 4	N 5	N 6	N 7	N 8	N 9	N 10	N 11	N 12	N 13	N 14	N 15	N 16	N 17	N 18	N 19	N 20	N 21	N 22	N 23	N 24	N 25	Abso- lut	Rela- tiv	Unpubli- ziert absolut	Unpubli- ziert relativ	
<b>Allgemeine Informationen</b>																														
Geschlecht	m	m	f	m	m	m	f	f	m	m	m	f	m	m	m	f	f	m	m	m	m	m	f	f	m	m	m=17 f=8	m=17/25 f=8/25	m=9, f=3	m=9/12 f=3/12
Herkunft	D	A	A	L	I	A	G	R	D	N	A	L	A	N	N	I	NL	F	A	D	I	I	I	I	L	B E L	mind. 12 Länd er 1=12, 0=12, NA=1			
bereits publiziert	1	1	0	0	1	1	1	1	1	NA	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0					
<b>Klinik bei NCBRS</b>																														
Alter bei Erstdiagnose (Monate)	8	6	8	18	4	4	60	7	1	0	39	10	9	4	8	60	0	63	17	18	2	9	0	2	1	2908 (/25)	116,3	1069 (/12)	89,08	
Auffälligkeiten in Schwangerschaft	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	10	10/25	7	7//12	
IUGR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	7	7/25	5	5/12	
Oligohydramnion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2/25	1	1//12	
Ductus arteriosus Aneurysma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
Nabelschnurtorsion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1/25	0	0/12	

in-Vitro-Fertilisation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1/25	1	1/12				
<b>Auffälligkeiten bei Geburt</b>	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	10	10/25	5	5/12		
perinatale Asphyxie	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	3/25	0	0/12				
Mekoniumaspiration	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12				
Atemnotsyndrom	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	3/25	1	1/12				
Hypoglycämie	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12				
Mikrosomie	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	5	5/25	5	5/12				
Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12				
relative Makrozephalie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12				
häufiges Übergeben	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1/25	0	0/12				
<b>Faziale Dysmorphien</b>	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	23	23/25	11/12	11				
<b>Gesichtsform und -züge</b>	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	11	11/25	3	3/12
Dreieckiges Gesicht	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	10	10/25	3	3/12			
Rohe Gesichtszüge	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3/25	1	1/12			
<b>Dysmorphien von Schädelkalotte und Stirn</b>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	4	4/25	3	3/12			
große Fontanelle	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	3/25	2	2/12			
Stirn prominent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	2/25	2	2/12			
<b>Dysmorphien der Augen und der Augenpartie</b>	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	13	13/25	4	4/12	
Augen tief liegend	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	3/25	2	2/12			
Hypertelorismus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12			
Ptosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	3	3/25	2	2/12			
Lidachse abfallend (nach außen unten)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2/25	0	0/12				

lange Wimpern	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	8	8/25	2	2/12
Epikanthus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12
Synophrys	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	3/25	0	0/12
<b>nasolabiale Dysmorphien</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>19</b>	<b>19/25</b>	<b>10</b>	<b>10/12</b>
Nasenlöcher groß	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2/25	0	0/12
Nasenbasis breit	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	6	6/25	1	1/12
Nasenwurzel hoch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2/25	1	1/12
Alae nasi verbreitert	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	5	5/25	0	0/12
Columella prominent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1/25	0	0/12
Nasenlöcher antevertiert/ Nasenspitze nach oben zeigend	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	5	5/25	2	2/12
Philtrum lang/breit	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	10	10/25	5	5/12
Philtrum kurz	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2/25	1	1/12
Lippen verdickt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2/25	1	1/12
Oberlippe vergrößert	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3/25	2	2/12
Oberlippe dünn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	3/25	1	1/12
Unterlippe dünn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2/25	1	1/12
Lippenrot unten breit, oben schmal	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	6	6/25	3	3/12
Lippenspalte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1/25	1	1/12
<b>oropharyngeale Dysmorphien</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>16</b>	<b>16/25</b>	<b>6</b>	<b>6/12</b>
großer Mund	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	9	9/25	2	2/12
kein Mundschluss	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2/25	0	0/12
hoher Gaumen Maxilla prominent / Prognathie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4	4/25	3	3/12
Mikrognathie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12
Zahnabstände groß	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	3	3/25	1	1/12

Zähne eng stehend	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	2/25	1	1/12	
ein Zahn zu viel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1/25	1	1/12	
<b>aurikuläre</b>																													
Dysmorphien	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5	5/25	2	2/12
Ohren groß	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2/25	1	1/12
Ohren tief angesetzt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2/25	1	1/12	
Ohren wenig gefaltet	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
<b>Dysmorphien an Extremitäten</b>																													
	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	24	24/25	11	11/12
<b>Dysmorphien der oberen Extremitäten</b>																													
	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	22	22/25	10	10/12
Gelenke überstreckbar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
Hände klein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
Metacarpi kurz	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
lange dünne Finger	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5	5/25	2	2/12	
Finger verdreht	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
Fingerpads (Hornschwielen / Knöchelpolster)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3/25	1	1/12	
Finger breit	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
Interphalangealgelenke prominent	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	9	9/25	4	4/12	
distale Phalangen prominent	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	5	5/25	2	2/12	
hypoplastische Endphalangen	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3/25	1	1/12	
Fingerepiphysen z.T. konusförmig	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
Dig. I prominent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	3	3/25	1	1/12	
Klinodactylie (Fingerglied knickt seitlich-winklig ab)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	



Dysmorphien der unteren Extremitäten	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	22	22/25	9	9/12
Gelenke überstreckbar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
Kniegelenke aufgetrieben	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
untere Extremitäten unsymmetrisch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1/25	0	0/12	
Füße klein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
Füße funktionell fehlgebildet	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
lange dünne Zehen	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5	5/25	2	2/12	
Zehen verdreht	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
Zehenpads (Hornschwielen / Knöchelpolster)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3/25	1	1/12	
Interphalangealgelenke prominent	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	9	9/25	4	4/12	
distale Phalangen prominent	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	5	5/25	2	2/12	
hypoplastische Endphalangen	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3/25	1	1/12	
Zehenepiphysen z.T. konusförmig	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
Dig. I prominent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	3	3/25	1	1/12	
Syndaktylie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
Sandalenfurche	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	5	5/25	1	1/12	
Morphologische Auffälligkeiten von Haut und Hautanhangsgebilden																													
Hautanhangsgebilden	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	25	25/25	12	12/12
schütteres Haupthaar	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	24	24/25	11	11/12
tiefer Haaransatz	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	5	5/25	0	0/12	
Hypertrichose	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2/25	1	1/12	
Hirsutismus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2/25	0	0/12	
Hautlaxizität erhöht	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3/25	1	1/12	

Haut faltig	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3/25	1	1/12				
Morphologische Auffälligkeiten des muskulo-skeletalen Systems	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	16	16/25	7	7/12	
Skoliose	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	7	7/25	3	3/12			
Kleinwuchs Knochenalter jünger als Pat.	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	3/25	2	2/12				
Osteoporose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1/25	0	0/12				
Makrokranie	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12				
Mikrozephalie	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	6	6/25	0	0/12	
Plagiozephalie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12		
Trichterbrust	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	4	4/25	2	2/12	
Neurologische Auffälligkeiten	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4/25	2	2/12	
muskulärer Hypotonus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3/25	1	1/12	
transienter Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
geistige Behinderung	N	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	24	24/24	12	12/12	
leicht (IQ 50-69)	N	A	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2/24	1	1/12			
mittel (IQ=35-49)	N	A	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	9	9/24	4	4/12	
schwer (IQ<35)	N	A	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	13	13/24	7	7/12
Sprachentwicklungsstörung	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	24	24/25	11	11/12	
keine Sprache	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5/25	3	3/12	
Verhaltensauffälligkeiten	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	14	14/25	7	7/12

Autismus / autistische Züge	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	12	12/25	7	7/12			
ADHS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1/25	0	0/12		
Aggressivität	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1/25	0	0/12		
Schwierigkeiten beim Füttern	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2/25	0	0/12		
Stereotypes Spielverhalten	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12		
Rückbildung bereits erlernter Fähigkeiten	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	12	12/25	9	9/12
Nebendiagnosen																													
Urogenitales System	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	9	9/25	5	5/12
Kryptorchismus	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	7	7/25	4	4/12
Hypospadie	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3/25	2	2/12	
skrotale Hypoplasie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
Pyelektasie (Nierenbeckenerweiterung)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
ableitendes renales System: Doppelanlage (einseitig)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1/25	0	0/12	
Gastroenterales System	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	13	13/25	7	7/12
GERD	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25			
Hernien (Leiste, Nabel)	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	13	13/25	7	7/12
kardiovaskuläres System	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	3	3/25	2	2/12
bikuspide Aortenklappe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
ASD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	

VSD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12						
septales Aneurysma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12						
Chordae tendineae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12						
abnormal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12						
Aortenisthmusstenose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12						
<b>Haut und</b>																														
<b>Hautanhangsgebilde</b>	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	9	9/25	5	5/12	
Ekzem	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	8	8/25	4	4/12	
Trichorhexia nodosa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
<b>okuläres System</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	3/25	2	2/12	
Blindheit	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
Myopie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2/25	1	1/12	
Glaukom (kongenital)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
<b>hämatologisches</b>																														
<b>System</b>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
Faktor-VII-Mangel	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
<b>Entwicklungsphysiologische</b>																														
<b>Auffälligkeiten</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	5	5/25	3	3/12
Gedeihstörung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3/25	2	2/12	
Zahnen verspätet	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1/25	0	0/12	
Mamillen																														
hypoplastisch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
<b>Immunsystem</b>	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	12	12/25	6	6/12	
Häufige Infektionen	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	12	12/25	6	6/12	
<b>Genetik bei NCBRS</b>																														
<b>Diagnose genetisch</b>																														
<b>gesichert</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	25	25/25	12	12/12	

Andere genetische Befunde																													
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	2/25	2	2/12
kongenitales Glaukom hereditäre Kavernomatose																													
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1/25	0	0/12
familiäre genetische Belastung																													
	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3/25	1	1/12
Epilepsie bei NCBRS																													
Epilepsie																													
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	23	23/25	11	11/12
Erster Anfall																													
			10		2		4																			459	20,86		
Alter in Monaten	13	30	8	18	9	0	14	7	1	21	23	19	11	16	14	20	9	12	17	7	18	12	NA			Mo.	Mo.	254 Mo.	23,09 Mo.
fokal / partiell komplex																													
	0	0	0	0	0	0	0	NA	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	NA	NA			3	3/20	3	3/11
generalisiert																													
	1	1	1	1	1	1	1	NA	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	NA	NA			17	17/20	8	8/11
sek. Generalisiert																													
			0	0	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA			0	0/20	0	0/11
Ton-Klon. (Grand-Mal)																													
	0	1	0	1	1	1	0	NA	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	NA	0	0	NA	NA			9	9/19	4	4/10
Klonisch																													
	0	0	1	0	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	NA	0	0	NA	NA			2	2/19	2	2/10
Tonisch (?)																													
	1	0	0	0	0	1	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	NA	1	1	NA	NA			5	5/19	2	2/10
Atonisch																													
	0	0	0	0	0	0	1	NA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	0	0	NA	NA			2	2/19	0	0/10
Myoklonisch																													
	0	0	0	0	0	0	1	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	0	0	NA	NA			1	1/19	0	0/10
Absence																													
	0	0	0	1	0	0	0	NA	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	NA	0	0	NA	NA			3	3/19	3	3/10
Infekt/ erhöhte Temp. im Schlaf																													
	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1			9	9/23	3	3/11
	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			4	4/23	1	1/11
Zyanose																													
	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0			7	7/23	4	4/11
Blickdeviation																													
	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0			6	6/23	3	3/11

Anfälle im Verlauf																											
fokal / partiell komplex	0	0	0	0	N A	0	0	NA	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	NA	0	NA	NA	NA	6	6/17	4	4/10
generalisiert	1	1	1	1	N A	1	1	NA	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	NA	1	NA	NA	NA	15	15/17	8	8/10
sek. Generalisiert	0	0	0	0	N A	1	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	NA	0	NA	NA	NA	2	2/17	0	0/10
Ton-Klon. (Grand-Mal)	1	0	0	1	N A	1	1	NA	0	1	1	0	NA	NA	1	1	0	NA	NA	0	NA	NA	NA	8	8/14	3	3/7
Klonisch	0	0	1	0	N A	1	0	NA	1	0	0	0	NA	NA	0	0	0	NA	NA	1	NA	NA	NA	4	4/14	2	2/7
Tonisch	1	0	0	0	N A	0	0	NA	0	0	0	0	NA	NA	0	0	1	NA	NA	0	NA	NA	NA	2	2/14	1	1/7
Atonisch	1	1	0	0	N A	0	1	NA	1	0	1	1	NA	NA	1	0	0	NA	NA	0	NA	NA	NA	7	7/14	3	3/7
Myoklonisch	0	0	0	0	N A	1	1	NA	1	0	0	0	NA	NA	0	0	0	NA	NA	0	NA	NA	NA	3	3/14	0	0/7
Absence	0	0	0	1	N A	0	1	NA	0	0	0	0	NA	NA	0	0	0	NA	NA	0	NA	NA	NA	2	2/14	1	1/7
Infekt / erhöhte Temp.	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	7	7/23	2	2/11
Zyanose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/23	1	1/11
Blickdeviation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	5	5/23	5	5/11
Schlafgebunden	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/23	0	0/11
provozierbar	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	4	4/23	2	2/11
Anfälle insgesamt																											
fokal / (partiell komplex)	0	0	0	0	0	0	0	NA	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	NA	NA	7	7/20	5	5/11
generalisiert	1	1	1	1	1	1	1	NA	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	NA	NA	17	17/20	8	8/11
sek. Generalisiert	0	0	0	0	0	1	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	NA	NA	2	2/20	0	0/11
Ton-Klon. (Grand-Mal)	1	1	0	1	1	1	1	NA	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	NA	NA	12	12/19	5	5/10
Klonisch	0	0	1	0	0	1	0	NA	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	NA	NA	5	5/19	3	3/10

Tonisch	1	0	0	0	0	1	0	NA	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	NA	NA	5	5/19	2	2/10		
Atonisch	1	1	0	0	0	0	1	NA	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	NA	NA	7	7/19	3	3/10		
Myoklonisch	0	0	0	0	0	1	1	NA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	3	3/19	0	0/10		
Absence	0	0	0	1	0	0	1	NA	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	4	4/19	3	3/10		
verschiedene Arten	1	1	0	1	1	1	1	NA	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	NA	NA	13	13/20	6	6/11	
Infekt / erhöhte Temp.	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	12	12/23	5	5/11	
Zyanose	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	7	7/23	4	4/11	
Blickdeviation	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	9	9/23	6	6/11	
<b>Diagnostik</b>																											
<b>MRT</b>																											
MRT epileptologisch auffällig	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2/25	1	1/12	
Makrokranie	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
Mikrozephalie	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
Kurzschädel	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
hypointense aspect of white matter in corona radiata left	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
Dolichocephalus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
Seitenventrikel-asymetrie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
retrocerebelläre Zisterne betont (beginnende)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1/25	1	1/12	
Hypocampussclerose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1/25	0	0/12	
<b>EEG</b>																											
EEG auffällig	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	12	12/25	5	5/12
Spikes	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	7	7/25	3	3/12	





6.3 Tabelle 3: Auswertung des Fragebogens: Therapie der Epilepsie

Auswertung des Fragebogens zu NCBRS und der Therapie der Epilepsie bei n=25 Patienten																											
Studien-ID	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	gesamt absolut	unpubliziert absolut
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25		
<b>AZA: Azetazolamid</b>														1												1	1
Anfallsreduktion														1												1	1
Anfallsfreiheit														0												0	0
mehr Anfälle														0												0	0
kein Effekt														0												0	0
UAWs														0												0	0
<b>CBZ: Carbamazepin</b>			1							1			1	1						1						5	4
Anfallsreduktion			0						1			1	0						0						2	1	
Anfallsfreiheit			0						0			0	0						0						0	0	
mehr Anfälle			0						0			0	0						0						0	0	
kein Effekt				1					0			0	1						1						3	3	
UAWs				1					0			0	0						0						1	1	
<b>CLB: Clobazam</b>											1		1	1												3	3
Anfallsreduktion												1	0	1												2	2
Anfallsfreiheit												0	0	0												0	0
mehr Anfälle												0	0	0												0	0
kein Effekt												0	1	0												1	1
UAWs												0	0	0												0	0
<b>FBM: Felbamat</b>															1											1	1
Anfallsreduktion															1											1	1
Anfallsfreiheit															0											0	0

mehr Anfälle					0					0		0			
kein Effekt					0					0		0			
UAWs					0					0		0			
<b>LCM: Lacosamid</b>					<b>1</b>					<b>1</b>		<b>2</b>	<b>1</b>		
Anfallsreduktion					1					2		1			
Anfallsfreiheit					1					1		0			
mehr Anfälle					0					0		0			
kein Effekt					0					0		0			
UAWs					0					0		0			
<b>LTG: Lamotrigin</b>					<b>1</b>					<b>1</b>		<b>1</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	
Anfallsreduktion					1					0		0	1	1	
Anfallsfreiheit					0					0		0	0	0	
mehr Anfälle					0					1		0	2	2	
kein Effekt					0					0		1	1	0	
UAWs					0					0		0	0	0	
<b>LEV: Levetiracetam</b>					<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>9</b>
Anfallsreduktion					1	1	1	1	0	1	1	1	9	7	
Anfallsfreiheit					0	1	0	1	0	0	1	0	4	3	
mehr Anfälle					0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	
kein Effekt					0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	
UAWs					0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	
<b>OXC: Oxcarbazepin</b>					<b>1</b>					<b>1</b>			<b>4</b>	<b>1</b>	
Anfallsreduktion					1					0			3	0	
Anfallsfreiheit					0					0			0	0	
mehr Anfälle					0					0			0	0	
kein Effekt					0					1			1	1	
UAWs					1					0			1	0	
<b>PB: Phenobarbital</b>					<b>1</b>					<b>1</b>			<b>8</b>	<b>6</b>	
Anfallsreduktion					1					0			6	4	
Anfallsfreiheit					1					0			3	2	
mehr Anfälle					0					0			1	1	

kein Effekt	0					1	0	0	0	0	0	0	1	1
UAWs	0					1	1	1	0	0	0	0	3	3
<b>PHT: Phenytoin</b>						<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>					<b>3</b>	<b>3</b>
Anfallsreduktion						0	1	1					2	2
Anfallsfreiheit						0	0	0					0	0
mehr Anfälle						0	0	0					0	0
kein Effekt						1	0	0					1	1
UAWs						0	0	0					0	0
<b>RFN/RUF: Rufinamid</b>													<b>1</b>	<b>1</b>
Anfallsreduktion													0	0
Anfallsfreiheit													0	0
mehr Anfälle													1	1
kein Effekt													0	0
UAWs													1	1
<b>STM: Sultiam</b>	<b>1</b>		<b>1</b>		<b>1</b>					<b>1</b>			<b>4</b>	<b>0</b>
Anfallsreduktion	0		0		0					1			1	
Anfallsfreiheit	0		0		0					0			0	
mehr Anfälle	0		0		0					0			0	
kein Effekt	1		1		1					0			3	
UAWs	1		1		0								2	
<b>TPM: Topiramate</b>						<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>			<b>5</b>	<b>4</b>
Anfallsreduktion						1	1	1	1	0			4	4
Anfallsfreiheit						0	0	1	0	0			1	1
mehr Anfälle						0	0	0	0	0			0	0
kein Effekt						0	0	0	0	1			1	0
UAWs						0	0	0	0	1			1	0
<b>VPA: Valproat</b>		<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>7</b>
Anfallsreduktion		0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	9	4
Anfallsfreiheit		0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	4	1
mehr Anfälle		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
kein Effekt		1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2

UAWs	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	4	3
<b>ZNS: Zonisamid</b>													<b>1</b>	<b>1</b>
Anfallsreduktion													1	1
Anfallsfreiheit													0	0
mehr Anfälle													0	0
kein Effekt													0	0
UAWs													0	0
<b>KD: Ketogene Diät</b>			1					1					2	1
Anfallsreduktion			1					0					1	0
Anfallsfreiheit			0					0					0	0
mehr Anfälle			0					0					0	0
kein Effekt			0					1					1	1
UAWs			0					0					0	0
<b>VNS: Nervus Vagus Stimulation</b>						1			1				2	2
Anfallsreduktion						1			0				1	1
Anfallsfreiheit						0			0				0	0
mehr Anfälle						0			0				0	0
kein Effekt						0			1				1	1
UAWs						0			0				0	0
<b>Benzodiazepine</b>														
<b>DZP: Diazepam</b>								1					2	2
Anfallsreduktion								0					1	1
Anfallsfreiheit								0					0	0
mehr Anfälle								0					0	0
kein Effekt								1					1	1
UAWs								0					0	0
<b>CZP: Clonazepam</b>								1					2	2
Anfallsreduktion								0					1	1

Anfallsfreiheit		0	0	0	0
mehr Anfälle		0	0	0	0
kein Effekt		1	0	1	1
UAWs		0	0	0	0
<b>LOR: Lorazepam</b>		<b>1</b>		<b>1</b>	<b>1</b>
Anfallsreduktion		0		0	0
Anfallsfreiheit		0		0	0
mehr Anfälle		0		0	0
kein Effekt		1		1	1
UAWs		0		0	0
<b>MDZ: Midazolam</b>		<b>1</b>		<b>1</b>	<b>1</b>
Anfallsreduktion		0		0	0
Anfallsfreiheit		0		0	0
mehr Anfälle		0		0	0
kein Effekt		1		1	1
UAWs		0		0	0
<b>NZP: Nitrazepam</b>		<b>1</b>		<b>1</b>	<b>1</b>
Anfallsreduktion		1		1	1
Anfallsfreiheit		1		1	1
mehr Anfälle		0		0	0
kein Effekt		0		0	0
UAWs		0		0	0

Anfallsfrei = keine Anfälle  
für > 6 Monate

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AED	Anti-Epileptic Drugs
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMPA	Aminomethylphosphonsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AZA	Azetazolamid
BAF	BRM-Associated Factor
BE	Base Excess
BRG	Brahma-Related Gene
BRM	Brahma
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CBZ	Carbamazepin
CD	Compact Disc
CLB	Clobazam
cm	Zentimeter
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CZP	Clonazepam
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dr.	Doktor
DZP	Diazepam
EEG	Elektroenzephalographie
esBAF	embryonal stem cell BRM-Associated Factor

ESM	Ethosuximid
et al.	und andere
e.V.	eingetragener Verein
evtl.	eventuell
FBM	Felbamat
G	Guanin
g	Gramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
hBRM	human Brahma
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bicarbonat / Hydrogencarbonat
INR	International Normalized Ratio
IQ	Intelligenzquotient
KBR	Kaliumbromid
KD	Ketogene Diät
L	Liter
LCM	Lacosamid
LEV	Levetiracetam
LOR	Lorazepam
LTG	Lamotrigin
LTP	Long Term Potentiation
MDZ	Midazolam
med.	medicinae
med. dent.	medicinae dentariae
mg	Milligramm
mmol	Millimol
μmol	Mikromol
mol	Mol

MSM	Mesuximid
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Größe der Grundgesamtheit
nBAF	neuronal BRM-Associated Factor
NCBRS	Nicolaides-Baraitser Syndrom
NETRE	Network Therapy Rare Epilepsy
NZP	Nitrazepam
o.g.	oben genannt (-er/-e/-es/-en)
OP	Operation
OXC	Oxcarbazepin
PB	Phenobarbital
PD	Privatdozent
pH-Wert	Maßzahl für den basischen oder sauren Charakter einer Lösung
PHT	Phenytoin
POLG	Polymerase $\gamma$
Prof.	Professor
PTIRPE-SG	Personalized Therapy In Rare Pediatric Epilepsies - Study Group
RFN	Rufinamid
RUF	Rufinamid
s.	siehe
sog.	sogenannt (-e/er/-es/-en)
SNF / Snf	Sucrose Non Fermenting
SMARCA2	SWI/SNF-related, Matrix associated, Actin dependent Regulator of Chromatin subfamily A, member 2
STM	Sultiam
STP	Stiripentol
SWI / Swi	das ‚mating-type switching‘ betreffend
T	Thymin



TPM	Topiramate
u.a.	unter anderem
U/L	Units/Liter
univ.	universae
USA	United States of America
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
VGB	Vigabatrin
VNS	Nervus vagus Stimulation
VPA	Valproat
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zonisamid
ZNS	zentrales Nervensystem
z.T.	zum Teil

## 8. Literatur

Amar, A. P., DeGiorgio, C. M., Tarver, W. B., & Apuzzo, M. L. (1999). Long-term multicenter experience with vagus nerve stimulation for intractable partial seizures: results of the XE5 trial. *Stereotact Funct Neurosurg*, 73(1-4), 104-108.

American Academy of Pediatrics. (2001). Vagal nerve stimulation for intractable epilepsy. *AAP Grand Rounds*, 5(2), 13-13.

Ben-Menachem, E. (2001). Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *Journal of clinical neurophysiology*, 18(5), 415-418.

Birnstiel, S., Wulfert, E., & Beck, S. G. (1997). Levetiracetam (ucb LO59) affects in vitro models of epilepsy in CA3 pyramidal neurons without altering normal synaptic transmission. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 356(5), 611-618.

Brooks-Kayal, A. R., Shumate, M. D., Jin, H., Rikhter, T. Y., & Coulter, D. A. (1998). Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nat Med*, 4(10), 1166-1172.

Bryant, A. E., 3rd, & Dreifuss, F. E. (1996). Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology*, 46(2), 465-469.

Butler, L. S., Silva, A. J., Abeliovich, A., Watanabe, Y., Tonegawa, S., & McNamara, J. O. (1995). Limbic epilepsy in transgenic mice carrying a Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II alpha-subunit mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(15), 6852-6855.

Butz, M., Worgotter, F., & van Ooyen, A. (2009). Activity-dependent structural plasticity. *Brain Res Rev*, 60(2), 287-305.

- Chan, S. S., & Copeland, W. C. (2009). DNA polymerase gamma and mitochondrial disease: understanding the consequence of POLG mutations. *Biochim Biophys Acta*, 1787(5), 312-319.
- Chavez-Noriega, L. E., Bliss, T. V., & Halliwell, J. V. (1989). The EPSP-spike (E-S) component of long-term potentiation in the rat hippocampal slice is modulated by GABAergic but not cholinergic mechanisms. *Neurosci Lett*, 104(1-2), 58-64.
- Chi, T. H., Wan, M., Zhao, K., Taniuchi, I., Chen, L., Littman, D. R., et al. (2002). Reciprocal regulation of CD4/CD8 expression by SWI/SNF-like BAF complexes. *Nature*, 418(6894), 195-199.
- Cohen-Armon, M., Visochek, L., Katzoff, A., Levitan, D., Susswein, A. J., Klein, R., et al. (2004). Long-term memory requires polyADP-ribosylation. *Science*, 304(5678), 1820-1822.
- Cohen, B. H., Chinnery, P. F., & Copeland, W. C. (1993). POLG-Related Disorders. In R. A. Pagon, M. P. Adam, H. H. Ardinger, S. E. Wallace, A. Amemiya, L. J. H. Bean, T. D. Bird, N. Ledbetter, H. C. Mefford, R. J. H. Smith & K. Stephens (Eds.), *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Cohen, E. J., Quarta, E., Bravi, R., Granato, A., & Minciacchi, D. (2017). Neural plasticity and network remodeling: From concepts to pathology. *Neuroscience*, 344, 326-345.
- Cramer, J. A., Arrigo, C., Van Hamme, G., Gauer, L. J., & Cereghino, J. J. (2000). Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia*, 41(7), 868-874.
- de Silva, M., MacArdle, B., McGowan, M., Hughes, E., Stewart, J., Reynolds, E. H., et al. (1996). Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone,

phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *The Lancet*, 347(9003), 709-713.

DeGiorgio, C. M., Schachter, S. C., Handforth, A., Salinsky, M., Thompson, J., Uthman, B., et al. (2000). Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*, 41(9), 1195-1200.

DeLorenzo, R. J., Sombati, S., & Coulter, D. A. (2000). Effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous recurrent seizure discharges in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*, 41 Suppl 1, S40-44.

Deutschen Gesellschaft für Epileptologie. (2016). 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie. *Zeitschrift für Epileptologie*, 29(Supplement 1), 1-38.

Dodgson, S. J., Shank, R. P., & Maryanoff, B. E. (2000). Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia*, 41(s1), 35-39.

Engert, F., & Bonhoeffer, T. (1999). Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature*, 399(6731), 66-70.

Faught, E. (2007). Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(6), 811-821.

Flaus, A., Martin, D. M., Barton, G. J., & Owen-Hughes, T. (2006). Identification of multiple distinct Snf2 subfamilies with conserved structural motifs. *Nucleic Acids Res*, 34(10), 2887-2905.

Gesellschaft für Neuropädiatrie. (2016). 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie und 13. Fortbildungsakademie - Hauptprogramm. Paper presented at the 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie und 13. Fortbildungsakademie, Bochum

- Hargreaves, D. C., & Crabtree, G. R. (2011). ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res*, 21(3), 396-420.
- Hauser, W. A. (1994). The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*, 35 Suppl 2, S1-6.
- Hesse, V., Schnabel, O., Judis, E., Cammann, H., Hinkel, J., & Weissenborn, J. (2016a). Längsschnittstudie des aktuellen Wachstums 0- bis 6-jähriger deutscher Kinder: Teil 1. [journal article]. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 164(6), 478-496.
- Hesse, V., Schnabel, O., Judis, E., Cammann, H., Hinkel, J., & Weissenborn, J. (2016b). Längsschnittstudie des aktuellen Wachstums 0- bis 6-jähriger deutscher Kinder: Teil 2. [journal article]. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 164(10), 892-912.
- Hesse, V., Schnabel, O., Judis, E., Cammann, H., Hinkel, J., & Weissenborn, J. (2017). Längsschnittstudie des aktuellen Wachstums 0- bis 6-jähriger deutscher Kinder: Teil 3. [journal article]. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 165(2), 148-170.
- Hofmeister, B., Berweck, S., Betzler, C., Christen, H. J., Grunt, S., Haberlandt, E., et al. (2016). Epilepsy and Its Treatment in Nicolaidis-Baraitser and Coffin-Siris Syndromes. *Neuropediatrics*, 47(S 01), P01-12.
- Hoyer, J., Ekici, A. B., Endeke, S., Popp, B., Zweier, C., Wiesener, A., et al. (2012). Haploinsufficiency of ARID1B, a member of the SWI/SNF-a chromatin-remodeling complex, is a frequent cause of intellectual disability. *Am J Hum Genet*, 90(3), 565-572.
- Huttenlocher, P. R., & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 387(2), 167-178.

- Isojarvi, J. I., Tauboll, E., & Herzog, A. G. (2005). Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs*, 19(3), 207-223.
- Kohrman, M., Romantseva, L., Tonsgard, J., Frim, D., & Yamini, B. (2016). Long-term outcome of vagus nerve stimulation therapy in young children with intractable epilepsy. *Journal of Pediatric Epilepsy*, 5(01), 001-006.
- Kosho, T., Okamoto, N., Ohashi, H., Tsurusaki, Y., Imai, Y., Hibi-Ko, Y., et al. (2013). Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A*, 161a(6), 1221-1237.
- Krajewska-Walasek, M., Chrzanowska, K., & Czemiska-Kowalska, A. (1996). Another patient with an unusual syndrome of mental retardation and sparse hair? [Letter]. *Clinical Dysmorphology*, 5(2), 184-186.
- Laurent, B. C., Treitel, M. A., & Carlson, M. (1991). Functional interdependence of the yeast SNF2, SNF5, and SNF6 proteins in transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(7), 2687-2691.
- Lessard, J., Wu, J. I., Ranish, J. A., Wan, M., Winslow, M. M., Staahl, B. T., et al. (2007). An essential switch in subunit composition of a chromatin remodeling complex during neural development. *Neuron*, 55(2), 201-215.
- Lowel, S., & Singer, W. (1992). Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. *Science*, 255(5041), 209-212.
- Macdonald, R. L., & Twyman, R. E. (1991). Biophysical properties and regulation of GABAA receptor channels. *Seminars in Neuroscience*, 3(3), 219-230.

- Mari, F., Marozza, A., Mencarelli, M. A., Lo Rizzo, C., Fallerini, C., Dosa, L., et al. (2015). Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes are a common well recognizable cause of intellectual disability. *Brain Dev*, 37(5), 527-536.
- Markram, H., & Tsodyks, M. (1996). Redistribution of synaptic efficacy between neocortical pyramidal neurons. *Nature*, 382(6594), 807-810.
- Mattson, R. H. (2005). Combination therapy with antiepileptic drugs: potential advantages and problems. *Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions*, 16.
- Montouris, G., & Abou-Khalil, B. (2009). The first line of therapy in a girl with juvenile myoclonic epilepsy: should it be valproate or a new agent? *Epilepsia*, 50 Suppl 8, 16-20.
- Morin, G., Villemain, L., Baumann, C., Mathieu, M., Blanc, N., & Verloes, A. (2003). Nicolaides-Baraitser syndrome: confirmatory report of a syndrome with sparse hair, mental retardation, and short stature and metacarpals. *Clin Dysmorphol*, 12(4), 237-240.
- Muchardt, C., & Yaniv, M. (1993). A human homologue of *Saccharomyces cerevisiae* SNF2/SWI2 and *Drosophila* brm genes potentiates transcriptional activation by the glucocorticoid receptor. *Embo j*, 12(11), 4279-4290.
- Nguyen, K. V., Sharief, F. S., Chan, S. S., Copeland, W. C., & Naviaux, R. K. (2006). Molecular diagnosis of Alpers syndrome. *J Hepatol*, 45(1), 108-116.
- Nicolaides, P., & Baraitser, M. (1993). An unusual syndrome with mental retardation and sparse hair. *Clin Dysmorphol*, 2(3), 232-236.
- Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg. (2014). Retrieved 14.01.2017, from <http://www.pmu.ac.at/wissenschaftliche->

[institute/universitaetsinstitute/rehabilitation-transition-und-palliation-von-neurologisch-kranken-kindern.html](http://institute/universitaetsinstitute/rehabilitation-transition-und-palliation-von-neurologisch-kranken-kindern.html)

Perucca, E. (2009). What is the promise of new antiepileptic drugs in status epilepticus? Focus on brivaracetam, carisbamate, lacosamide, NS-1209, and topiramate. *Epilepsia*, 50 Suppl 12, 49-50.

Peterson, C. L., & Herskowitz, I. (1992). Characterization of the yeast SWI1, SWI2, and SWI3 genes, which encode a global activator of transcription. *Cell*, 68(3), 573-583.

Phelan, M. L., Sif, S., Narlikar, G. J., & Kingston, R. E. (1999). Reconstitution of a core chromatin remodeling complex from SWI/SNF subunits. *Mol Cell*, 3(2), 247-253.

Raskind, J. Y., & El-Chaar, G. M. (2000). The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother*, 34(5), 630-638.

Reyes, J. C., Barra, J., Muchardt, C., Camus, A., Babinet, C., & Yaniv, M. (1998). Altered control of cellular proliferation in the absence of mammalian brahma (SNF2alpha). *Embo j*, 17(23), 6979-6991.

Sanchez, A. I., & Rojas, J. A. (2017). A SMARCA2 Mutation in the First Case Report of Nicolaides-Baraitser Syndrome in Latin America: Genotype-Phenotype Correlation. *Case Rep Genet*, 2017, 8639617.

Santen, G. W., Aten, E., Vulto-van Silfhout, A. T., Pottinger, C., van Bon, B. W., van Minderhout, I. J., et al. (2013). Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: genotype-phenotype study in 63 patients. *Hum Mutat*, 34(11), 1519-1528.

Schmid, M. M., Freudenmann, R. W., Keller, F., Connemann, B. J., Hiemke, C., Gahr, M., et al. (2013). Non-fatal and fatal liver failure associated with valproic acid. *Pharmacopsychiatry*, 46(2), 63-68.



- Schwartzkroin, P. A. (2001). Mechanisms of brain plasticity: from normal brain function to pathology. *Int Rev Neurobiol*, 45, 1-15.
- Son, E. Y., & Crabtree, G. R. (2014). The role of BAF (mSWI/SNF) complexes in mammalian neural development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166c(3), 333-349.
- Sousa, S. B., Abdul-Rahman, O. A., Bottani, A., Cormier-Daire, V., Fryer, A., Gillessen-Kaesbach, G., et al. (2009). Nicolaides-Baraitser syndrome: Delineation of the phenotype. *Am J Med Genet A*, 149a(8), 1628-1640.
- Sousa, S. B., & Hennekam, R. C. (2014). Phenotype and genotype in Nicolaides-Baraitser syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166c(3), 302-314.
- Stewart, J. D., Horvath, R., Baruffini, E., Ferrero, I., Bulst, S., Watkins, P. B., et al. (2010). Polymerase gamma gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. *Hepatology*, 52(5), 1791-1796.
- Tamkun, J. W., Deuring, R., Scott, M. P., Kissinger, M., Pattatucci, A. M., Kaufman, T. C., et al. (1992). brahma: a regulator of Drosophila homeotic genes structurally related to the yeast transcriptional activator SNF2/SWI2. *Cell*, 68(3), 561-572.
- Tang, J., Yoo, A. S., & Crabtree, G. R. (2013). Reprogramming human fibroblasts to neurons by recapitulating an essential microRNA-chromatin switch. *Curr Opin Genet Dev*, 23(5), 591-598.
- Tang, S., Hughes, E., Lascelles, K., Simpson, M. A., & Pal, D. K. (2016). New SMARCA2 mutation in a patient with Nicolaides-Baraitser syndrome and myoclonic astatic epilepsy. *Am J Med Genet A*, 173(1), 195-199.
- Thomas, L. (2012). *Labor und Diagnose*. Frankfurt/Main: Th-Books-Verl.-Ges.

- Van Houdt, J. K., Nowakowska, B. A., Sousa, S. B., van Schaik, B. D., Seuntjens, E., Avonce, N., et al. (2012). Heterozygous missense mutations in SMARCA2 cause Nicolaides-Baraitser syndrome. *Nat Genet*, *44*(4), 445-449, s441.
- Vogel-Ciernia, A., Matheos, D. P., Barrett, R. M., Kramar, E. A., Azzawi, S., Chen, Y., et al. (2013). The neuron-specific chromatin regulatory subunit BAF53b is necessary for synaptic plasticity and memory. *Nat Neurosci*, *16*(5), 552-561.
- Wallace, H., Shorvon, S. D., Hopkins, A., & O'Donoghue, M. (1997). *Adults with Poorly Controlled Epilepsy: Guidelines for Treatment*. London: Royal College of Physicians.
- Wang, W., Cote, J., Xue, Y., Zhou, S., Khavari, P. A., Biggar, S. R., et al. (1996). Purification and biochemical heterogeneity of the mammalian SWI-SNF complex. *Embo j*, *15*(19), 5370-5382.
- Wieczorek, D., Bogershausen, N., Beleggia, F., Steiner-Haldenstatt, S., Pohl, E., Li, Y., et al. (2013). A comprehensive molecular study on Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes identifies a broad molecular and clinical spectrum converging on altered chromatin remodeling. *Hum Mol Genet*, *22*(25), 5121-5135.
- Witters, I., & Fryns, J. P. (2003). Mental retardation, sparse hair, facial dysmorphism with a prominent lower lip, and lipodystrophy. A variant example of Nicolaides-Baraitser syndrome? [Case Reports]. *Genetic Counseling*, *14*(2), 245-247.
- Wolf, N. I., Rahman, S., Schmitt, B., Taanman, J. W., Duncan, A. J., Harting, I., et al. (2009). Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI features. *Epilepsia*, *50*(6), 1596-1607.
- Wolff, D., Endele, S., Azzarello-Burri, S., Hoyer, J., Zweier, M., Schanze, I., et al. (2012). In-Frame Deletion and Missense Mutations of the C-Terminal Helicase

Domain of SMARCA2 in Three Patients with Nicolaides-Baraitser Syndrome.  
*Mol Syndromol*, 2(6), 237-244.

Yoo, A. S., Staahl, B. T., Chen, L., & Crabtree, G. R. (2009). MicroRNA-mediated switching of chromatin-remodelling complexes in neural development. *Nature*, 460(7255), 642-646.

Zhang, X., Velumian, A. A., Jones, O. T., & Carlen, P. L. (2000). Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia*, 41 Suppl 1, S52-60.

## 9. Danksagung

Am Ende dieser Dissertation will ich es nicht versäumen, den Menschen zu danken, die mich jederzeit mit Rat und Tat unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Steffen Berweck, der mir mit seiner Erfahrung, seiner Expertise und seiner Geduld bei meiner ersten wissenschaftlichen Arbeit dieser Art stets zur Seite stand und immer für mich da war, wenn ich Hilfe brauchte. Ich konnte mich jederzeit auf seine Unterstützung verlassen, was mir gleichzeitig die notwendige Sicherheit und Zuversicht gab, diese neue Aufgabe entschlossen anzugehen.

Besonders danken möchte ich außerdem Frau PD Dr. Celina von Stülpnagel-Steinbeis, die nicht nur die Fertigstellung dieser Dissertation akribisch betreute, sondern mich auch bei der Erarbeitung und Präsentation unserer Daten auf verschiedenen Kongressen uneingeschränkt unterstützt hat und mir mit ihren Ratschlägen und ihrer Hilfe immer eine große Stütze war.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich darüber hinaus Herrn Professor Gerhard Kluger widmen, der mich schon früh mit seiner Begeisterung für die Medizin überzeugt hat, die ärztliche Ausbildung anzutreten, der mir mit seiner Hingabe für seine Patienten gezeigt hat, dass es wichtig ist, auch kleineren - aber für die Betroffenen eben nicht minder wichtigen - Krankheitsbildern Beachtung zu schenken und der mir auch durch die gemeinsame Arbeit - noch mehr, als er zuvor eh bereits war - Vorbild und Freund geworden ist.

Ein großes Dankeschön gilt selbstverständlich auch all den Eltern der vom NCBRS betroffenen Kinder und den behandelnden Ärzten, die sich trotz alltäglicher Belastungen und Zeitknappheit die Mühe gemacht haben, unsere Fragen zu beantworten und somit die Grundlage für diese Arbeit geschaffen haben.

Kurzum möchte ich mich bei allen, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben, von ganzem Herzen bedanken.

## 10. Lebenslauf

Benedikt Franz-Xaver Hofmeister

Geboren 22.02.1992 in Rosenheim

### Schulbildung

2002 - 2011 Luitpold-Gymnasium Wasserburg am Inn  
Abitur-Note: 1,2

### Studium der Humanmedizin

2011-2017 Ludwig-Maximilians-Universität München  
Abschluss-Note 1,33

### Beruflicher Werdegang

Seit 04/2018 Assistenzarzt in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und  
Gastroenterologische Onkologie am Klinikum Bogenhausen

### Promotion

von 06/2015 bis 04/2020 „Das Nicolaides-Baraitser-Syndrom und die Therapie der häufig  
begleitenden Epilepsie“ bei Herrn Prof. Dr. med. Steffen  
Berweck, Klinik für Neuropädiatrie und neurologische  
Rehabilitation, Schön Klinik Vogtareuth

03/2016 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie  
e.V., Jena; Posterpräsentation

04/2016 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Bochum;  
Posterpräsentation

06/2016 Paracelsus Science Get Together, Salzburg; Posterpräsentation

06/2016 27. Vogtareuther Epilepsieseminar, Frauenchiemsee; Vortrag

## 11. Eidesstattliche Versicherung

Hofmeister, Benedikt Franz-Xaver

Name, Vorname

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Das Nicolaides-Baraitser-Syndrom  
und die Therapie der häufig begleitenden Epilepsie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 26.04.2020

Ort, Datum

---

Benedikt Franz-Xaver Hofmeister

Unterschrift Doktorand

---