Universitätsklinikum Ulm
Poliklinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. A.C. Ludolph

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Anja Witfeld
Ulm
2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Yvonne Weber

2. Berichterstatter: PD Dr. Karin Jurkat-Rott

Tag der Promotion:19.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis IV

1 Einleitung 1

2 Probanden und Methoden 10

3 Ergebnisse 14

3.1 Verteilung des Geschlechts 17

3.2 Alter 18

3.3 Diagnosen 20

3.4 Anfallssituation 28

3.5 Wirkungsweise der Medikation 31

3.6 Familienanamnese 35

3.7 Familienanamnese bei familiär gehäuft auftretenden Epilepsien 36

4 Diskussion 50

5 Zusammenfassung 57

6 Literaturverzeichnis 59

7 Anhang 62

8 Danksagung 95

9 Lebenslauf 96

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BFNS / BFIS: Benigne familiäre neonatale/infantile Anfälle .....

CAE: Absence Epilepsie des Kindesalters (auch als Pyknolepsie bezeichnet) .....

CCT: Craniales Computertomogramm .....

cMRT: Schädel-Magnetresonanztomographie .....

EDTA-Blut: Blut, das für die weitere Untersuchung in der Labormedizin mit dem Chelatbildner EDTA ungerinnbar gemacht wurde .....

EEG: Elektroenzephalographie, Elektroenzephalogramm .....

EGMA: Idiopathische Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal Anfällen, d.h. generalisiert tonisch-klonische Anfälle, die max. 2h nach dem Aufstehen auftreten .....

EGTKA: In der vorliegenden Arbeit wurde diese inoffizielle Abkürzung genutzt, um die idiopathische Epilepsieform mit isolierten generalisiert tonisch-klonischen Anfällen ohne tageszeitliche Anbindung darzustellen (Epilepsie mit Grand-mal Anfällen) .....

$GABA_A$-Rezeptoren: Unterform der GABA-Rezeptoren. $GABA_A$-Rezeptoren kommen im Gehirn und im Rückenmark vor, insbesondere im Hippocampus und im Cortex cerebri. Sie sind die wichtigsten inhibitorischen Rezeptoren im zentralen Nervensystem und binden den Neurotransmitter GABA (y-Aminobuttersäure) ....

GEFS+: Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom.....

GTKA: Generalisiert tonisch-klonische Anfälle. .....

GWAS: Genome-Wide Association Study .....

ICCA: Infantile Anfälle in Kombination mit einer paroxysmalen Choreoathetose.....

IGE: Idiopathisch generalisierte Epilepsie (Mehrzahl: IGEs) .....

ILAE: International League Against Epilepsie .....

JAE: Absence Epilepsie des Jugendalters.....

JME: Juvenile myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom) .....

k.A.: keine Angaben(n) .....

PD: Paroxysmale Dyskinesie.....

PKC: Paroxysmale kinesiogene Choreoathetose.....

PKD: Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie.....

Tbl.: Tablette(n) .....

1 EINLEITUNG

Die Epilepsie gehört zu den am längsten bekannten Krankheiten der Menschengeschichte. Man bezeichnete sie als „Morbus sacer“, die heilige Krankheit. Davon betroffen waren Propheten und Heilige, die Wahrsagerin von Delphi, Personen, die als Besessene verbannt wurden und bedeutende Herrscher, wie Alexander der Große, Gajus Julius Cäsar sowie Napoleon (Poeck u. Hacke 2006).

Seit den ersten historischen Beobachtungen und Beschreibungen epileptischer Anfälle wurden unterschiedliche epileptische Anfallsformen beschrieben und dokumentiert. Gehäuft auftretende Anfallsformen in Verbindung mit einem altersbedingten Beginn oder einer tageszeitlichen Anbindung führten zur Formulierung von epileptischen Krankheitsbildern und zur Definition von epileptischen Syndromen. Im weiteren Verlauf waren es vor allem wissenschaftliche Forschungsergebnisse und veränderte Diagnoseverfahren die zu einem erweiterten Verständnis der vielfältigen Epilepsieformen und ihren Ursachenkomplexen beitrugen. Heutzutage arbeiten internationale Interessengemeinschaften (z.B. ILAE - International League Against Epilepsy) zusammen, um den Forschungs- und Erfahrungsaustausch durch international abgestimmte Definitionen, Klassifizierungen, Diagnoseverfahren und Forschungsrichtlinien voranzutreiben. Trotz allen Erkenntnissen ist die Epilepsie mit ihren vielfältigen Ausprägungsformen und Ursachenkomplexen nicht vollends verstanden.

Die Genetik bietet als junge Forschungsrichtung veränderte Möglichkeiten der Grundlagenforschung, der Diagnostik und der Entwicklung von Medikamenten. Gerade bei den idiopathischen Epilepsien, bei denen das Gehirn augenscheinlich keine Erkrankung aufweist und die Ursache wahrscheinlich genetisch bedingt ist, kann die Genforschung wichtige neue Erkenntnisse erbringen. Durch die neuen Möglichkeiten, die molekulargenetische Untersuchungen bieten, wird die Forderung nach einer deutlicheren Abgrenzung der idiopathischen Epilepsien von den symptomatischen und vor allem den kryptogenen Epilepsien lauter. Auch die

„Commission on Classification and Terminology of the ILAE“ diskutierte in den Jahren 2005-2009, ob es nicht von Vorteil wäre, die Klassifizierung der Ursache von Epilepsieformen mit den Begriffen „idiopathisch, symptomatisch, kryptogen“, durch die Begriffe „genetisch, strukturell/metabolisch und unklare Ursache“ zu ersetzen. Diskussionen diesbezüglich sind im Gange (Berg et al. 2010). Eine schnelle Änderung der Klassifizierung ist allerdings nicht zu erwarten. Angesichts international anerkannter und bewährter Definitionen und Klassifizierungen, ist eine Änderung erst bei einem weiteren Erkenntnisdurchbruch vorgesehen.

Die Hoffnung, dass das Forschungsgebiet der Genetik die bahnbrechenden Erkenntnisse hervorbringen kann, besteht. Um ein aussagekräftiges Ergebnis einer genetischen Studie zu erhalten, ist es von großer Wichtigkeit, zuvor eine gute klinische Charakterisierung des Probandenkollektivs durchzuführen.

Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Etwa 1% aller Menschen erkranken weltweit im Laufe ihres Lebens an einer Epilepsie, ethnisch gleichmäßig verteilt (Freitag et al. 2001; Hauser et al. 1996).

Wenn das Gehirn genügend starken physikalischen oder pharmakologischen Reizen ausgesetzt ist, ist nahezu jedes Gehirn krampffähig. Diese Krampffähigkeit ist eine spezifische Reaktionsweise des menschlichen Gehirns. Sie ist schon früh in der phylogenetischen Entwicklung zu finden. Durch die vielfältige Semiologie der Anfälle ist es schwierig, immer sofort an einen epileptischen Anfall zu denken. Es gibt den großen epileptischen Anfall, der in seiner Ausprägung unverwechselbar und einzigartig ist und viele andere Anfallsformen, die subtil und manchmal auch bizarr erscheinen (Poeck u. Hacke 2006).

Abhängig von dem aktivierten Bereich des Gehirns kann zwischen generalisierten Anfällen und fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung unterschieden werden.

Bei fokalen Anfällen wird die epileptische Aktivität in einer spezifischen Hirnregion generiert und wird unterteilt in einfach- und komplex-fokale Anfälle, abhängig davon, ob das Bewusstsein mit beeinträchtigt ist oder nicht. Bei generalisierten

Anfällen ist das ganze Gehirn betroffen. Generalisierte Anfälle gehen in der Regel mit einer Bewusstseinstrübung oder einer Bewusstlosigkeit einher.

In Abhängigkeit von der Ursache unterscheidet man idiopathische Epilepsien, symptomatische Epilepsien und kryptogene Epilepsien:

1. Idiopathische Epilepsien: Keine Schädigung des Gehirns in der Schädel-Magnetresonanztomographie (cMRT) erkennbar bei genetischer Determination.
2. Symptomatische/sekundäre Epilepsie: Strukturschädigung des Gehirns z.B. Gehirnläsion, Tumor, Schlaganfall oder Hirnfehlbildung.
3. Kryptogene Epilepsien: Epilepsien unbekannter Genese.

Im weiteren Verlauf werden die idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGEs) genauer beschrieben.

Idiopathisch generalisierte Epilepsien sind charakterisiert durch eine genetische Ursache und eine epileptische Aktivität des gesamten Gehirns. Es gibt unterschiedliche IGE-Anfallsformen. Man differenziert generalisierte Anfallsformen wie Absencen, Myoklonien, generalisiert tonisch-klonische Anfälle und klonische, tonische oder atonische (astatische) Anfälle (Kao u. Rao 2012; Commission on Classification and Terminology of the international League against epilepsy 1981, 1989).

Die IGEs entwickeln sich überwiegend im frühen Lebensalter (Kao u. Rao 2012). IGE-Syndrome sind charakterisiert durch bestimmte Veränderungen des Elektroenzephalogramms (EEG) und die Mehrheit der Patienten weist eine unauffällige zerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT) auf, ohne Hinweis auf strukturelle Hirnveränderungen.

Die einzelnen IGE-Unterformen sind charakterisiert durch die dominierenden Anfallsformen und das Alter der Erstmanifestation (Kao u. Rao 2012). Der Übersichtsartikel von Kao und Rao (2012) zeigt, dass die Auflistung und Klassifizierung von IGE-Syndromen nicht als abgeschlossen gilt, sondern sich in einem andauernden Prozess befindet. Diesbezüglich listet die folgende Tabelle

(zitiert nach Kao u. Rao 2012, S. 210) alle IGE-Syndrome auf, die von der ILAE anerkannt sind und andere generalisierte Epilepsie-Syndrome, die wahrscheinlich die IGE-Kriterien erfüllen, aber noch nicht von der ILAE anerkannt sind. Die folgende Tabelle wurde in englischer Originalsprache dargestellt, um falsche Namensgebungen durch mögliche Übersetzungsfehler zu vermeiden.

Tabelle 1: Auflistung der idiopathisch generalisierten Epilepsie-Syndrome, die von der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) anerkannt sind und solche, die wahrscheinlich zu den idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGEs) gezählt werden können, aber nicht von der ILAE anerkannt sind (Tabelle in englischer Originalsprache).

Syndromes of idiopathic generalized epilepsies (IGEs) recognized by the International League against Epilepsy (ILAE) (listed based upon approximate age of onset), and of probable IGEs not recognized by the ILAE
Recognized IGEs
Myoclonic epilepsy in infancy (formerly benign myoclonic epilepsy in infancy)
Generalized epilepsy with febrile seizures plus
Epilepsy with myoclonic absences
Epilepsie with myoclonic-astatic seizures (Doose syndrome)
Childhood absence epilesy
Juvenile absence epilepsy
Juvenile myoclonic epilepsy
Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures
IGEs not recognized
Idiopathic generalized epilepsy with absences of early childhood
Perioral myoclonia with absences
Idiopathic generalized epilepsy with phantom absences
Jeavons syndrome (eyelid myoclonia with absences)
Autosomal dominant cortical tremor, myoclonus and epilepsy
Familial infantile myoclonic epilepsy

zitiert nach Kao u. Rao 2012, S. 210

Die vier klassischen IGE-Unterformen bzw. IGE-Syndrome sind die kindliche Absence Epilepsie des Kindesalters (CAE), die juvenile Absence Epilepsie (JAE), die juvenile myoklonische Epilepsie (JME) und die Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Grand-mal und Aufwach-Grand-mal-Anfälle) (Lerche et al. 2004). Im Folgenden werden die vier klassischen IGEs genauer beschrieben.

Die Absence Epilepsie des Kindesalters (CAE) oder auch Pyknolepsie hat einen Anteil von 6-12% aller Epilepsien. Sie tritt bei gesunden Kindern im Alter zwischen 3 und 12 Jahren auf (Gipfel 6-7 Jahre), jedoch selten vor dem 5. Lebensjahr. Das Syndrom tritt überwiegend bei Mädchen auf. „Die CAE ist durch sehr häufige kurze Abwesenheiten gekennzeichnet, die im Schulalter beginnen und im EEG mit klassischen generalisierten 3-4/Sekunde Spike-Wave-Komplexen einhergehen“ (Weber u. Lerche 2010, S. 277). Charakteristisch ist das stark gehäufte Auftreten der Absencen. Bis zu mehr als 100 Anfälle täglich werden beobachtet, was häufig zur Verschlechterung der schulischen Leistungen führt. Im EEG findet sich während der Absencen über allen Hirnregionen das klassische regelmäßige 3-4/Sekunde Spike-Wave-Muster. Bei 90% der Betroffenen kann durch medikamentöse Behandlung eine Anfallsfreiheit erreicht werden, oft sogar mit völliger Ausheilung. Spontane Ausheilungen dieser Epilepsieform sind ebenfalls möglich. Während der Adoleszenz entwickeln sich häufig generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

Die Absence Epilepsie des Jugendalters (JAE) macht 2% aller Epilepsien aus. Sie zeigt sich zwischen dem 7. und 17. Lebensjahr, am häufigsten im Alter von 10 und 12 Jahren. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen. „Bei der JAE sind die Anfälle seltener (als bei CAE), der Beginn liegt im Jugendalter, es kommt häufiger zu begleitenden myoklonischen und späteren generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.“ (Weber u. Lerche 2010, S. 277).

Bei dieser Verlaufsform treten die Absencen sehr viel seltener auf als bei CAE (weniger als eine Absence pro Tag). Es kommen auch tagelange Pausen vor. Sehr häufig haben die Betroffenen zusätzlich noch generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTKA). Im EEG sind Spike-Wave- oder Polyspike-Wave-Entladungen mit einer Frequenz von 3,5-4 Wellen/Sekunde zu sehen. Im Gegensatz zu CAE ist die Prognose bei gehäuft auftretenden großen Anfällen nicht ganz so günstig.

Die juvenile myoklonische Epilepsie (JME), auch Janz-Syndrom genannt, macht etwa 5-10% aller Epilepsien aus. Betroffen sind gesunde Jugendliche im Alter

zwischen 12 und 18 Jahren. „Die JME ist gekennzeichnet durch bilaterale kurze Zuckungen, die einzeln oder auch mehrmals hintereinander, typischerweise morgens nach dem Aufstehen vorkommen und meist Schultern und Arme betreffen“ (Weber u. Lerche 2010, S. 277-278). Merkmale dieser Epilepsieform sind mehr oder weniger stark ausgeprägte Muskelzuckungen (Myoklonien), die bei Jugendlichen sehr heftig ablaufen können. Der Anfall äußert sich durch plötzliche, heftige, nicht gerichtete, ausfahrende Bewegungen der Schultern und Arme, zum Teil auch mit Einknicken der Beine. Es kann bei einem einzelnen myoklonischen Anfall bleiben oder es kann zu salvenförmig einschießenden Zuckungen kommen. In der Hand gehaltene Gegenstände können dabei fortgeschleudert werden. Das Bewusstsein ist wegen der Kürze des Anfalls nicht beeinträchtigt. Die Anfälle treten typischerweise nach dem Aufwachen auf. Sie sind durch Schlafentzug und vorzeitiges Wecken provozierbar. Der Übergang in generalisierte tonisch-klonische Anfälle ist sehr häufig. Im EEG zeigen sich meist generalisierte Polyspike-Wave-Muster. Diese Epilepsieform spricht gut auf Medikamente an, wobei die Betroffenen bei dieser Diagnose fast immer ein Leben lang das Medikament einnehmen müssen.

Sind generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTKA) der einzige Anfallstyp, so spricht man von der Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (Epilepsie mit Grand-mal Anfällen; in der vorliegenden Arbeit wird diese Epilepsieform zur vereinfachten Darstellung als EGTKA abgekürzt) und von EGMA (Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal Anfällen), wenn die Anfälle maximal zwei Stunden nach dem Aufstehen auftreten.

Die Aufwach-Grand-Mal Epilepsie (EGMA) macht etwa 5% aller Epilepsien aus und beginnt hauptsächlich im 2. Lebensjahrzehnt (ca. 0,5 - 1% bei Kindern bis zum Alter von 15 Jahren). Die Anfälle manifestieren sich in der Regel in der ersten Stunde nach dem Aufwachen, unabhängig von der Tageszeit. Durch Schlafentzug, übermäßigen Alkoholgenuss und starken Stress wird das Auftreten der Anfälle begünstigt (Weber u. Lerche 2010). Im EEG zeigen sich generalisierte irreguläre Spike-Wave- oder Polyspike-Wave-Entladungen. Insgesamt hat diese

Epilepsieform eine gute Prognose und kann gut medikamentös behandelt werden. Nimmt der Betroffene regelmäßig seine Medikamente ein, bleibt er in der Regel anfallsfrei (Siemes H 2011).

Generalisierte tonisch-klonische Anfälle kommen im Verlauf bei zahlreichen anderen IGE-Fällen hinzu. Diesbezüglich wird diskutiert, in wie weit sich die Symptome einzelner Epilepsie-Syndrome im Laufe der Erkrankung verändern, wandeln oder überschneiden können. Auch Kao und Rao (2012) dokumentierten, dass im Krankheitsverlauf von CAE und JME vermehrt generalisiert tonisch-klonische Anfälle hinzukommen können.

An anderer Stelle wird diskutiert, ob die Prognosen zum Krankheitsverlauf der einzelnen IGEs nicht viel differenzierter von einander betrachtet werden müssten. Pavlovic et al. (2011) konnten bei einer Studie zur kontrollierten Absetzung der Medikation bei Anfallsfreiheit unterschiedliche Ergebnisse in Abhängigkeit zu den Epilepsie-Syndromen verzeichnen. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Chance auf eine Ausheilung der Krankheit bei CAE größer ist als bei JAE und bei der Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Die JME-Patienten erlitten alle einen Rückfall nach Absetzung der Medikation, womit die potenzielle Möglichkeit einer Ausheilung für JME am schlechtesten ausfällt. Weitere zielgerichtete Studien mit erwachsenen IGE-Patienten könnten womöglich Aufschluss darüber geben, wie groß das Potential der Ausheilung oder auch der Wandlung einzelner IGE-Unterformen ist.

Als mögliche Ursache für idiopathische Epilepsien wurden in den vergangenen Jahren zunehmend Gene dokumentiert, die „(...) für Ionenkanäle kodieren, am vesikulären synaptischen Transport beteiligt sind oder für die Energiezufuhr des Gehirns sorgen“ (Weber u. Lerche 2013, S. 155). Da es durch diese Mechanismen zur Beeinflussung der neuronalen Erregung kommt erscheint dieses Konzept als mögliche Ursache verständlich. „Durch die Fülle der genetischen Befunde ist die Diagnostik kompliziert, (...)“ (Weber u. Lerche 2013, S. 155).

Bei idiopathisch generalisierten Epilepsien konnten vielfältige genetische Defekte identifiziert werden. Weber und Lerche (2013) unterscheiden zwei grundlegende

Gruppen. Eine Gruppe von Patienten mit Gendefekten, die dominant vererbt werden und wahrscheinlich ausreichend sind, um eine Epilepsie hervorzurufen (z.B. Defekte an $GABA_A$-Rezeptoren). Und die andere Gruppe mit Gendefekten, die alleine wahrscheinlich nicht ausreichen, um die Epilepsie auszulösen. In diesem Zusammenhang wird vermutet, dass weitere, bisher unbekannte genetische Veränderungen zur Auslösung der Epilepsie hinzukommen müssen (z.B. bei den Kalziumkanal-Gendefekten) (Weber u. Lerche 2013).

Die Genetik leistet einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Pathophysiologie von Epilepsien und verwandten Erkrankungen. Dieses pathophysiologische Verständnis soll langfristig helfen, die Therapie zu verbessern.

Die Kenntnis der genetischen Befunde erweist den Patienten diagnostische Sicherheit (psychologisch von großer Wichtigkeit), vermeidet zum Teil sehr umfangreiche diagnostische Maßnahmen (Zeit- und Kostenersparnis) und hat für die genetische Beratung eine große Bedeutung, da sie eine konkrete Abschätzung des Risikos für Verwandte erlaubt, an der gleichen Erkrankung zu erkranken. Des Weiteren kann durch eine prädiktive genetische Testung (pränatal oder bei bisher nicht erkrankten Familienmitgliedern) in einzelnen Fällen das Auftreten einer Erkrankung vorhergesagt werden. Im Einzelfall ergeben sich aus den genetischen Befunden konkrete therapeutische Konsequenzen, so dass bestimmte Medikamente von Anfang an vermieden werden können, die sich negativ auswirken können. Auch positiv auswirkende Effekte von Medikamenten oder anderen Behandlungsmöglichkeiten können dadurch vorhergesagt werden (Weber u. Lerche 2010).

In der Vergangenheit gab es zahlreiche wissenschaftliche Studien über die Häufigkeitsverteilung der idiopathisch generalisierten Epilepsien. Aufgrund des üblichen frühen Manifestationsalters der idiopathisch generalisierten Epilepsien, wurden diese Studien überwiegend mit heranwachsenden Epilepsiepatienten durchgeführt. Nur wenige Studien beziehen erwachsene Epilepsiepatienten (18 Jahre und älter) mit ein. Zudem war die Vergleichbarkeit von wissenschaftlichen

Studien aufgrund von unterschiedlichen Definitionen der idiopathisch generalisierten Epilepsien in der Vergangenheit erschwert. Einheitliche Definitionen sind nun durch die ILAE-Richtlinien gegeben.

Hier möchte diese Doktorarbeit ansetzen. Ziel ist eine retrospektive klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen und deren Outcome. Angestrebt wird eine Häufigkeitsauszählung aller diagnostizierten idiopathisch generalisierten Epilepsieformen mit Hilfe der Arztbriefe.

Die Qualität der Epilepsie-Diagnosen steht erfahrungsgemäß in direktem Zusammenhang mit den Fachgebieten der diagnostizierenden Ärzte. Neurologen und Epilepsie-Spezialisten werden geringere Anzahlen von Fehldiagnosen zugesprochen als anderen Medizinern. Aus diesem Grunde wird die klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen in der Erwachsenenklinik des Epilepsiezentrums in Kehl-Kork (Deutschland) angestrebt.

Die klinische Charakterisierung des erwachsenen Patientenkollektivs umfasst zudem die Verteilung des Geschlechts, das Alter der Patienten, die momentane Anfallssituation, die Wirkungsweise der Medikation und eine Familienanamnese von Patienten mit familiär gehäuft auftretenden Epilepsien.

Aufgrund aktueller Studienergebnisse ist zu erwarten, dass die idiopathisch generalisierten Epilepsien hinsichtlich ihrer Anfallsformen einen dynamischen Verlauf zeigen, wobei generalisiert tonisch-klonische Anfälle häufiger im Erwachsenenalter vorkommen. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass die Unterformen der idiopathisch generalisierten Epilepsien ein unterschiedliches Outcome aufweisen. Diese Thesen sollen durch eine exakte Analyse der Arztbriefe, im Hinblick auf die Dokumentationsweise der diagnostizierten IGE-Unterformen bzw. IGE-Syndrome und der IGE-Symptome, evaluiert werden.

2 PROBANDEN UND METHODEN

Die vorliegende Studie wurde im Epilepsiezentrum Kehl-Kork (Deutschland) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine moderne Spezialklinik zur Behandlung schwieriger Epilepsien. Es umfasst die Epilepsieklinik für Kinder und Jugendliche, die Epilepsieklinik für Erwachsene sowie die Seguin-Klinik für Menschen mit einer schweren geistigen Behinderung, die Intensiv-Monitoring-Einheit, das Blutspiegellabor sowie verschiedene Therapieabteilungen. Etwa 6000 Patienten werden durch die Epilepsieambulanzen ambulant betreut. Für 106 Patienten besteht die Möglichkeit zur stationären Aufnahme (Diakonie-Kork 2012).

Über die lokal vorhandene Datenbank der Erwachsenenklinik des Epilepsiezentrums in Kehl-Kork wurden alle Arztbriefe, die in der Zeit von 2003-2008 erstellt wurden, für diese Studie bereitgestellt. Das vorrangige Ziel bestand darin, alle idiopathisch generalisierten Epilepsie-Diagnosen herauszufiltern.

Die Patienten wurden anhand der lokal vorhandenen Datenbank mit Hilfe von folgenden Suchbegriffen gesucht: Idiopathisch, Myoklonien, Grand-mal, Absence, Fieberkrämpfe, Familienanamnese. Die durch das Suchverfahren ermittelten Patientenakten wurden dann genauer nach geeigneten IGE-Diagnosen geprüft. Von den ausgewählten idiopathisch generalisierten Epilepsiepatienten bzw. dem Patientenkollektiv wurde ein Datensatz erstellt.

- Idiopathisch generalisierte Epilepsien und Epilepsiesyndrome
    - Absence Epilepsie des Kindesalters (CAE)
    - Absence Epilepsie des Jugendalters (JAE)
    - Juvenile myoklonische Epilepsie (JME)
    - Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen (Doose-Syndrom)
    - Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (Aufwach-Grand-mal-Anfälle = EGMA; Grand-mal-Anfälle = in dieser Arbeit: EGTKA)
    - Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom (GEFS+)

- Benigne familiäre neonatale/infantile Anfälle (BFNS/ BFIS)
- Andere idiopathisch generalisierte Epilepsieformen
- Mischformen der oben genannten Diagnosen

Ausschlusskriterien:

- Symptomatische Epilepsien
- Kryptogene Epilepsien
- Idiopathische Epilepsien mit fokalem/partiellem Anfallsbeginn und sekundärer Generalisierung
- Fokale Epilepsien

Die Erstellung und Auswertung des Datensatzes erfolgte mit einem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Office - Excel 2010) anhand von Pivot-Tabellen. Mit Hilfe des erstellten Datensatzes erfolgte eine Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen und deren Outcome. Zur Analyse des Datensatzes wurden Kategorien für folgende Bereiche definiert: Diagnosen, Syndrome, Symptome, Geschlecht, Anfallssituation, Wirkungsweise der Medikation und Familienanamnese. Die Ergebnisdarstellung erfolgte mit Hilfe von Abbildungen und Tabellen.

Für eine weiterführende Charakterisierung des Datensatzes wurden alle Patienten mit familiär gehäuft auftretenden idiopathischen Epilepsien ausgewählt. Die geeigneten Diagnosen wurden in Abstimmung mit weiterführenden externen genetischen Untersuchungen zur Pathogenese familiär gehäuft auftretender idiopathischer Epilepsien abgestimmt.

Die ausgewählten Patienten wurden anschließend mit einem Rundschreiben über die Studie informiert und um Mithilfe gebeten. Mittels Rückantwort konnten die Patienten Ihre Teilnahme bestätigen oder ablehnen. Inhalt des Rundschreibens war eine Patienteninformation über die Studie, ein Rückantwortbogen und ein frankierter Rückumschlag (Formulare siehe Anhang).

Diejenigen Patienten, die sich bereit erklärt hatten bei weiterführenden Studien mitzumachen, wurden zeitnah telefonisch kontaktiert. Vor dem jeweiligen Telefonat wurden die Patientenakten, die EEG´s und falls vorhanden der cMRT-Befund eingesehen.

Im Gespräch mit dem Patienten wurde ein Fragebogen durchgesprochen zur Vorauswahl von geeigneten Patienten für eine Blutentnahme (Fragebogen siehe Anhang). Voraussetzung für eine Blutentnahme:

- Aufklärung des Studienteilnehmers und seine schriftliche Einwilligung
- 30-40 ml EDTA-Blut bei betroffenen Erwachsenen, 20 ml EDTA- Blut bei nicht betroffenen Familienmitgliedern (auch bei Einzelfällen sind Blutproben von den Eltern und wenn möglich von einem nicht betroffenen Geschwisterkind hilfreich), wenn möglich 10- 20 ml EDTA-Blut, bei Kindern mindestens aber 3 ml
- Stammbaum und alle erhältlichen klinischen Informationen

Für den jeweiligen Patienten wurde anschließend ein Paket inklusive Informationsschreiben, Einwilligungserklärung, Übereignungsvertrag, Blutabnahmeröhrchen mit Abnahmebesteck und rückfrankiertem Umschlag vorbereitet und abgeschickt. Den Patienten wurde freigestellt, wo sie die benötigten Blutabnahmen machen wollten (bei dem jeweiligen Hausarzt, behandelten Neurologen oder direkt im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork). Sie wurden anschließend gebeten, diese Blutproben möglichst schnell bei Raumtemperatur inklusive klinischen Informationen nach Ulm zurückzuschicken. Die Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt.

Abschließend wurden Patienten mit mehrfach positiver Familienanamnese aus dem Datensatz ausgewählt und die Familien überprüft. Von den ausgewählten Familien wurden ausführliche Anamnesen der betroffenen Familienmitglieder zusammengestellt.

Die folgende Übersichtstabelle zeigt die Parameter, die bei der vorliegenden klinischen Charakterisierung erhoben wurden.

Tabelle 2: Übersichtstabelle aller Parameter inklusive Einheiten, die bei der vorliegenden klinischen Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen erhoben wurden.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen Im Epilepsiezentrum Kehl-Kork (2003-2008)	
Erhobene Parameter	**Einheit**
Geschlechtsverteilung in Bezug auf das Patientenkollektiv	Anzahl, Prozent (%)
Verteilung der Geburtsjahre	Anzahl, Prozent (%)
Häufigkeitsverteilung der IGE-Symptome (isolierte Betrachtung)	Anzahl, Prozent (%)
Häufigkeitsverteilung der IGE-Syndrome/-Unterformen	Anzahl, Prozent (%)
Häufigkeitsverteilung der IGE-Syndrome & Symptome	Anzahl, Prozent (%)
Kategorisierung bezüglich der Anfallssituation ("Anfallsfrei", "nicht anfallsfrei", "keine Angabe(n)"	
- Verteilung in Bezug auf das Patientenkollektiv	Anzahl, Prozent (%)
- Verteilung in Bezug auf die IGE-Syndrome/-Unterformen	Anzahl, Prozent (%)
Kategorisierung bezüglich der Wirkungsweise der Medikation ("Nebenwirkungen", "keine Nebenwirkungen", "keine Medikamente", "keine Angabe(n)"	
- Verteilung in Bezug auf das Patientenkollektiv	Anzahl, Prozent (%)
- Verteilung in Bezug auf alle anfallsfreien Patienten	Anzahl, Prozent (%)
- Verteilung in Bezug auf die IGE-Syndrome/-Unterformen	Anzahl, Prozent (%)
Auswahl von IGE-Patienten mit familiär gehäuft auftretenden Epilepsien in Bezug auf das Patientenkollektiv	Anzahl, Prozent (%)

3 ERGEBNISSE

Es wurden alle Arztbriefe, die in der Erwachsenenklinik des Epilepsiezentrums in Kehl-Kork in der Zeit von 2003-2008 erstellt wurden, in die Studie aufgenommen. Die Arztbriefe standen in Form von Textdateien (Microsoft Word-Dateien) aus der lokal vorhandenen Datenbank zur Verfügung. Der Datensatz umfasste insgesamt 5896 Arztbriefe bzw. Patientendateien.

Die Anzahl der Arztbriefe bzw. Patientendateien pro Patient variierte, je nach Art der Behandlung und des Behandlungszeitraums.

Durch Einsicht der Patientendateien konnten Patienten ausgemacht werden, die sich aufgrund einer Überweisung einmalig in der Ambulanz der Epilepsieklinik für Erwachsene vorstellten. Dies geschah in zahlreichen Fällen zur erweiterten Diagnostik und/oder zur medikamentösen Einstellung. Andere waren bereits als Kind Patienten des Epilepsiezentrums in Kehl-Kork. Diese Patienten wurden aufgrund ihres Alters (älter als 18 Jahre) in der Epilepsieklinik für Erwachsene weiter behandelt. Wurden im Zeitraum von 2003-2008 mehrere Arztbriefe bzw. Patientendateien von derselben Person erstellt dann konnte dies unterschiedliche Ursachen haben. Einige Patienten wurden aufgrund ihrer Anfallsproblematik, einer unklaren Diagnose oder zur Eindosierung der Medikation stationär aufgenommen. Während eines stationären Aufenthaltes, wurden mehrere Untersuchungsverfahren angewandt und dokumentiert. Eine abschließende Dokumentation erfolgte in Form eines Entlassungsbriefes. Ein weiterer Grund für mehrere Arztbriefe war auf regelmäßige Kontrolluntersuchungen zurückzuführen. Kontrolluntersuchungen wurden in halbjährigen bis einjährigen Abständen durchgeführt.

Das primäre Auswahlverfahren verfolgte das Ziel, alle Patienten mit einer diagnostizierten idiopathisch generalisierten Epilepsie herauszufiltern. Ein weiterführendes Ziel war die Auswahl von Patienten mit familiär gehäuft auftretenden Epilepsien. Zunächst wurde der komplette Datensatz mit Hilfe von folgenden Suchbegriffen durchsucht: Idiopathisch, Myoklonien, Grand-mal, Absence, Fieberkrämpfe, Familienanamnese.

Durch das computergestützte Suchverfahren konnten zunächst 2260 Patientendateien eingeschlossen werden. Anschließend erfolgte eine weitere Eingrenzung durch Einsicht der Patientendateien. Es wurden alle Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie, gemäß den im Methodenteil beschriebenen „geeigneten Diagnosen“ auf Grundlage der durch die ILAE anerkannten IGE-Syndrome ausgewählt. Idiopathische Epilepsieformen mit fokalem/partiellem Beginn und sekundärer Generalisierung wurden von dieser klinischen Charakterisierung ausgeschlossen. Eine weitere Voraussetzung, gemäß den ILAE-Richtlinien zu epidemiologischen Epilepsie-Studien (ILAE, 1993), waren mindestens zwei dokumentierte, nicht provozierte epileptische Anfälle. Für die Häufigkeitsauszählung der ausgewählten Patienten wurde jeweils die zeitlich aktuellste Patientendatei verwendet. Konnten nicht alle benötigten Informationen aus der letzten Patientendatei herausgelesen werden, so wurden die im Zeitraum von 2003 - 2008 erstellten Patientendateien mit einbezogen.

Ausgehend von 5896 Patientendateien konnten am Ende 336 Patienten für die klinische Charakterisierung der idiopathisch generalisierten Epilepsien von Erwachsenen ausgewählt und in diese Studie aufgenommen werden.

Für die weitergehende Familienanamnese von Patienten mit familiär gehäuft auftretenden Epilepsien wurde auf der Grundlage der Suchbegriffauswahl ein abgestimmter Datensatz erstellt. Anschließend wurden ausgewählte Patienten mit einem Rundschreiben über diese und weitere Studien informiert und um Mithilfe gebeten. Mittels Rückantwort konnten die Patienten Ihre Teilnahme bestätigen oder ablehnen. 98 Patienten haben sich zurück gemeldet. Von 10 Personen kam eine Absage. Die restlichen 88 Personen haben sich bereit erklärt, bei dieser und weiterführenden Studien mitzumachen. Diese wurden dann zeitnah telefonisch kontaktiert. Vor dem jeweiligen Telefonat wurden die Patientenakte, das EEG und falls vorhanden der cMRT-Befund eingesehen. Im Gespräch mit dem Patienten wurde ein Fragebogen durchgesprochen um die Vollständigkeit der Patientendaten zu bestätigen und gegebenfalls zu ergänzen. Darüber hinaus fand eine weitere Auswahl der Patienten, im Hinblick auf die Stammbaumanalyse und die Blutentnahme statt. Von den 88 angerufenen Personen wurden 6 Personen

nicht erreicht. 14 Personen konnten nach telefonischer Rücksprache von den weitergehenden Studien bzw. der Blutabnahme ausgeschlossen werden. Von den verbliebenen 68 teilnehmenden Patienten wurde das abgenommene Blut wieder nach Ulm zurückgeschickt. Diese Blutproben flossen in ein externes Europäisches Projekt, genannt „Epicure“, ein. Durch eine sogenannte GWAS-Analyse („Genome-Wide Association Study“) werden IGE-Gene erforscht.

Insgesamt konnten acht Patienten aus fünf unterschiedlichen Familien mit gehäuft auftretenden idiopathisch generalisierten Epilepsien für die Familienanamnesen dieser Arbeit ausgewählt werden. Diese fünf Familien werden im späteren Verlauf der Arbeit genauer beschrieben (insgesamt 48 Familienmitglieder wurden in den Familienanamnesen berücksichtigt).

Tabelle 3: Arbeitsschritte zur Auswahl geeigneter Patienten aus dem ursprünglichen Datensatz. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie; GWAS = Genome-Wide Association Study.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen Im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)		
Primäre Arbeitsschritte	**Anzahl**	**Resultierende Arbeitsschritt**
Datensatz der Epilepsieklinik für Erwachsene des Epilepsiezentrums in Kehl-Kork von 2003-2008	5896 Dateien	Suchbegriff-Auswahl
Verbleibende Anzahl von Patientendateien nach Suchbegriff-Auswahl	2260 Dateien	Einsicht der Patientenakten
Erneute Eingrenzung der relevanten Patientendateien (durch Dr. Y.G. Weber)	1825 Dateien	Ermittlung der Patientenanzahl/ Erstellung des Patientenkollektivs
Anzahl der Patienten nach Auszählung der ausgewählten Dateien	422 Patienten	Kontaktaufnahme per Anschrift
Patientenanzahl mit IGE-Diagnose. Diese Patienten waren Bestandteil der klinischen Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien	336 Patienten	Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien
Summe der positiven Rückmeldungen der angeschriebenen Patienten	88 Patienten	Kontaktaufnahme per Telefon
Anzahl angerufener Patienten	88 Patienten	Auswahl geeigneter Probanden zur Blutentnahme
Anzahl geeigneter Probanden für Blutentnahme	68 Patienten	Blutabnahme für *externe* molekulargenetische Untersuchungen (GWAS-Analyse)
Anzahl der Patienten mit familiär gehäuft auftretenden Epilepsien	8 Patienten	Familienanamnese

Die folgende Ergebnisdarstellung eröffnet zunächst mit der klinischen Charakterisierung der erwachsenen IGE-Patienten. Zu Beginn wird die Geschlechtsverteilung dargestellt. Daraufhin folgt die Analyse und Auszählung der gestellten Diagnosen in Bezug auf die Epilepsie-Symptome und die Epilepsie-Syndrome bzw. Epilepsie-Unterformen. Anschließend erfolgt die Charakterisierung dieses Patientenkollektivs im Hinblick auf die Anfallssituation und die Wirkungsweise der Medikation. Abschließend wird von den ermittelten IGE-Patienten mit familiär gehäuft auftretenden Epilepsien eine Familienanamnese erstellt.

Für die klinische Charakterisierung der idiopathisch generalisierten Epilepsie-Patienten der Erwachsenenklinik in Kehl-Kork konnten 336 Patienten anhand der gestellten Diagnose einer idiopathisch generalisierten Epilepsie (IGE) ausgewählt werden. Dieses Patientenkollektiv (n= 336) wird im Folgenden näher beschrieben.

3.1 Verteilung des Geschlechts

Die Verteilung des Geschlechts der ausgewählten, erwachsenen IGE-Patienten ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4: Verteilung des Geschlechts des ausgewählten Patientenkollektivs (n= 336). Abkürzungen: IGE = idiopathisch generalisierte Epilepsie.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)			
Verteilung des Geschlechts bei den erwachsenen IGE-Patienten (n= 336)			
	männlich	**weiblich**	**Gesamtergebnis**
Diagnose	**Anzahl, Anteil (%)**	**Anzahl, Anteil (%)**	**Anzahl, Anteil (%)**
IGE	148, 44,0%	188, 56,0%	336, 100,0%
Gesamtergebnis	148, 44,0%	188, 56,0%	336, 100,0%

Von den 336 ausgewählten IGE-Patienten der Erwachsenenklinik des Epilepsiezentrums in Kehl-Kork waren 56,0% des Patientenkollektivs weiblich (188 Patientinnen) und 44,0% des Patientenkollektivs männlich (148 Patienten).

3.2 Alter

Alle Patienten die im Epilepsiezentrums für Erwachsene in Kehl-Kork behandelt werden sind älter als 18 Jahre alt. Aufgrund der Datenerfassung im Untersuchungszeitraum von 2003-2008 war es in dieser Arbeit nicht möglich das genaue Alter der einzelnen Patienten darzustellen. Um einen Überblick über das Alter der Patienten zu erhalten, wurden die Geburtsjahre der Patienten in der folgenden Tabelle aufgelistet. In dieser Tabelle wurde sowohl die Anzahl der Patienten, als auch der prozentuale Anteil in Bezug zum gesamten Patientenkollektiv dargestellt.

Tabelle 5: Verteilung des Patientenkollektivs in Bezug zum Geburtsjahr. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)

Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf das Geburtsjahr

Diagnose	Geburtsjahr	Anzahl	Anteil (%)	Diagnose	Geburtsjahr	Anzahl	Anteil (%)
IGE	1929	1	0,3%	IGE	1960	10	3,0%
	1931	1	0,3%		1961	11	3,3%
	1934	1	0,3%		1962	5	1,5%
	1936	3	0,9%		1963	6	1,8%
	1939	1	0,3%		1964	9	2,7%
Summe 1929-1939		7	2,1%		1965	7	2,1%
	1940	2	0,6%		1966	4	1,2%
	1941	4	1,2%		1967	5	1,5%
	1943	2	0,6%		1968	9	2,7%
	1944	2	0,6%		1969	7	2,1%
	1945	2	0,6%	Summe 1960-1969		73	21,7%
	1947	4	1,2%		1970	9	2,7%
	1948	3	0,9%		1971	11	3,3%
	1949	5	1,5%		1972	5	1,5%
Summe 1940-1949		24	7,1%		1973	3	0,9%
	1950	2	0,6%		1974	8	2,4%
	1951	5	1,5%		1975	4	1,2%
	1952	6	1,8%		1976	10	3,0%
	1953	1	0,3%		1977	6	1,8%
	1954	2	0,6%		1978	10	3,0%
	1955	4	1,2%		1979	12	3,6%
	1956	4	1,2%	Summe 1970-1979		78	23,2%
	1957	3	0,9%		1980	6	1,8%
	1958	6	1,8%		1981	14	4,2%
	1959	3	0,9%		1982	7	2,1%
Summe 1950-1959		36	10,7%		1983	20	6,0%
					1984	21	6,3%
					1985	14	4,2%
					1986	11	3,3%
					1987	11	3,3%
					1988	6	1,8%
					1989	8	2,4%
				Summe 1980-1989		118	35,1%
Gesamtergebnis						336	100,0%

Die jüngsten Patienten des ausgewählten Patientenkollektivs wurden 1989 geboren, die älteste Patientin im Jahr 1929. Hieraus ergibt sich ein Altersumfang von 60 Jahren.

In den Jahren von 1929-1939 wurden 7 Patienten (2,1%) des Patientenkollektivs geboren. Im Zeitraum von 1940-1949 wurden 24 Patienten (7,1%) geboren. 36 Patienten des Patientenkollektivs (10,7%) wurden in den Jahren von 1950-1959 geboren. Das Geburtsjahr von 73 Patienten (21,7%) fiel in den Zeitraum von 1960-1969. In den Jahren von 1970-1979 wurden 78 Patienten (23,2%) geboren. Im Zeitraum von 1980-1989 haben 118 Patienten des Patientenkollektivs (35,1%) ihr Geburtsjahr.

Beim Vergleich der gewählten Zeiträume zeigt sich, dass im Zeitraum von 1980-1989 am meisten Patienten des Patientenkollektivs geboren wurden (35,1%). Nimmt man noch den Zeitraum von 1970-1979 hinzu (23,2%) so sind mehr als die Hälfte der Patienten zwischen 1970-1989 geboren worden.

3.3 Diagnosen

Die stichwortartige „Hauptdiagnose“ der Arztbriefe umfasste neben der Diagnose einer idiopathisch generalisierten Epilepsieform in zahlreichen Fällen auch Informationen zu den epileptischen Symptomen der Patienten. Darüber hinaus enthielten viele Hauptdiagnosen Bezeichnungen von IGE-Syndromen bzw. IGE-Unterformen. Die Dokumentation der Hauptdiagnose erfolgte jedoch nicht einheitlich und mit variierendem Informationsgehalt. Sowohl die Hauptdiagnose, als auch die folgende Anamnese der Arztbriefe waren sehr individuell auf den jeweiligen Patienten zugeschnitten (z.B. Erstanamnese, stationärer Aufenthalt, Kontrolluntersuchung).

Die Diagnose einer idiopathischen Epilepsie (IGE) war in allen 336 Fällen der Hauptdiagnose der Arztbriefe zu entnehmen. Die Symptomatik konnte in der Regel ebenfalls der Hauptdiagnose der Arztbriefe entnommen werden. In einigen wenigen Fällen musste die Symptomatik dem folgenden Text des Arztbriefes entnommen werden.

In den meisten Arztbriefen (bei 327 Patienten bzw. 97,3% des Patientenkollektivs) wurden die vorherrschenden Symptome dokumentiert. Bei 9 Patienten (2,7% des

Patientenkollektivs) wurde keine klare Angabe zu den Symptomen gemacht. Ein Beispiel für solch einen Fall war folgende Diagnose: „Idiopathisch generalisierte Epilepsie“. In den analysierten Arztbriefen wurden folgende Symptome dokumentiert: Myoklonien, Lidmyoklonien, myoklonische Absencen, Absencen, Absencestaten, tonische Anfälle und generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTKA).

Die folgende Auszählung soll zunächst einen Überblick über die Symptomverteilung und die diagnostizierten Symptomkombinationen der erwachsenen IGE-Patienten ermöglichen. Bei einer Vielzahl von Patienten wurden mehrere Symptome diagnostiziert. In der Tabelle wurden Mehrfachnennungen von Symptomen in alphabetischer Reihenfolge dargestellt und durch ein Plus-Zeichen (+) verbunden. Generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTKA), die ausdrücklich an die Aufwachphase gebunden waren, wurden in der folgenden Tabelle in Klammern vermerkt (GTKA (Aufwachphase)).

Tabelle 6: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die diagnostizierten Epilepsie-Symptome. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie; GTKA = Generalisiert tonisch-klonische Anfälle ohne tageszeitliche Anbindung; GTKA (Aufwachphase) = Generalisiert tonisch-klonische Anfälle, die an die Aufwachphase gebunden sind; Unklar = Keine ausdrückliche Dokumentation der Symptome in den Arztbriefen. Mehrfachnennungen von Symptomen sind durch ein Plus-Zeichen (+) dargestellt.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)

Verteilung der erwachsenen IGE-Patienten in Bezug auf die diagnostizierten Symptome

Diagnose	Symptome	Anzahl	Anteil (%)
IGE	GTKA	112	33,3%
	GTKA+Myoklonien	56	16,7%
	Absencen+GTKA	44	13,1%
	GTKA (Aufwachphase)	32	9,5%
	Absencen+GTKA+Myoklonien	30	8,9%
	Myoklonien	15	4,5%
	Absencen	10	3,0%
	Unklar	9	2,7%
	GTKA+Lidmyoklonien	5	1,5%
	GTKA+Myoklonische Absencen	5	1,5%
	Absencen+GTKA (Aufwachphase)+Myoklonien	4	1,2%
	GTKA (Aufwachphase)+Myoklonien	3	0,9%
	Absencen+Myoklonien	2	0,6%
	Myoklonische Absencen	1	0,3%
	Absencen+GTKA+Myoklonien+tonische Anfälle	1	0,3%
	Absencen+GTKA (Aufwachphase)	1	0,3%
	Lidmyoklonien	1	0,3%
	Absencen+GTKA (Aufwachphase)+Myoklonien+tonische Anfälle	1	0,3%
	GTKA (nach Fieberkrämpfen)	1	0,3%
	Absencen+GTKA+Lidmyoklonien	1	0,3%
	Absencen+Lidmyoklonien	1	0,3%
	Absencen+Absencestaten+GTKA	1	0,3%
Gesamtergebnis		336	100,0%

Die Betrachtung der IGE-Symptome zeigte, dass die idiopathischen Epilepsien mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen bei den erwachsenen Patienten des Epilepsiezentrums dominierten. Bei 112 Patienten (33,3% des Patientenkollektivs) wurden isolierte generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTKA) ohne tageszeitliche Anbindung diagnostiziert. Bei weiteren 32 Patienten (9,5% des Patientenkollektivs) waren die Anfälle an die morgendliche Aufwachphase gebunden (GTKA (Aufwachphase)). Die zweitgrößte Patientengruppe bildeten IGE-Patienten mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen und Myoklonien (56 Patienten, 16,7% des

Patientenkollektivs). IGE-Patienten mit Absencen und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen bildeten die drittgrößte Gruppe (44 Patienten, 13,1%).

Mit Hilfe der Tabelle konnte zudem festgestellt werden, dass nahezu die Hälfte des Patientenkollektivs zwei oder mehrere Symptome aufwiesen. Durch das Summieren aller IGE-Patienten mit nur einem Symptom ergibt sich eine Patientenanzahl von 171 (50,9%). Folglich wurde bei 165 Patienten (49,1% des Patientenkollektivs) mehr als ein Symptom diagnostiziert. Die Auszählung ermöglicht maximal 14 unterschiedliche Symptom-Mehrfachkombinationen, vorausgesetzt man unterscheidet zwischen GTKA und GTKA in der Aufwachphase.

Im Anschluss erfolgte die Auszählung der dokumentierten IGE-Unterformen bzw. IGE-Syndrome. Die IGE-Unterformen wurden nicht in allen Arztbriefen lückenlos dokumentiert. Diagnostizierte Unterformen wurden, in der Regel, stichwortartig in der Hauptdiagnose aufgeführt. Die Unterformen wurden dabei oftmals in Klammern gesetzt. Diese IGE-Unterformen wurden zum einen im Zusammenhang mit einzelnen Symptomen und zum anderen im Zusammenhang mit Symptomkombinationen diagnostiziert. Andererseits gab es zahlreiche Arztbriefe, in denen keinerlei Angaben zu IGE-Unterformen zu finden waren. In zahlreichen Fällen wurde weder dokumentiert, ob es sich um eine unklare oder unbekannte IGE-Unterform handelte, noch um eine mögliche Mischform. Aufgrund des unterschiedlichen Informationsgehalts der Hauptdiagnosen war die Auszählung der Unterformen bzw. der Syndrome teilweise erschwert.

Um eine objektive und interpretationsfreie Auszählung zu gewährleisten, wurden zunächst die Auszählungskriterien definiert. Enthielt der Arztbrief eines IGE-Patienten eine IGE-Unterform, so wurde der Patient dieser Unterform zugewiesen, ganz gleich, ob im Zusammenhang mit dieser Diagnose ein einzelnes Symptom oder Symptomkombinationen dokumentiert wurden. Diese Maßnahme sollte Aufschluss darüber geben, ob sich ein Hinzukommen von generalisiert-tonisch-klonischen Anfällen, wie es bereits in zahlreichen Studien bei JME, CAE und JAE dokumentiert wurde, auch in der Symptomverteilung der erwachsenen IGE-

Patienten widerspiegelt. Im Zusammenhang mit Grand-mal-Anfällen und Aufwach-Grand-mal-Anfällen wurden zusätzliche Auszählungskriterien definiert. Grand-mal-Anfälle mit oder ohne tageszeitliche Anbindung wurden nur als IGE-Syndrom aufgeführt, wenn generalisiert tonisch-klonische Anfälle die einzige Anfallsform darstellten. Enthielt der Arztbrief keine Informationen zur IGE-Unterform so wurde die Unterform als unklar definiert. In wenigen Fällen wurde die Unterform ausdrücklich als unklar bezeichnet.

Diagnostizierte IGE-Unterformen waren: Juvenile myoklonische Epilepsie (JME; auch als Janz-Syndrom bezeichnet), Absence Epilepsie des Jugendalters (JAE), Absence Epilepsie des Kindesalters (CAE, auch als Pyknolepsie bezeichnet), generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom (GEFS+), Epilepsie mit isolierten generalisiert tonisch-klonischen Anfällen ohne tageszeitliche Anbindung (in der vorliegenden Arbeit wurde diese IGE-Unterform mit EGTKA abgekürzt), Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen in der Aufwachphase (EGMA; auch als Aufwach-Grand-mal bezeichnet), Epilepsie mit generalisierten Lidmyoklonien und Absencen (Jeavons-Syndrom).

Bei 198 Patienten (58,9% des Patientenkollektivs) wurde ein IGE-Syndrom bzw. eine IGE-Unterform diagnostiziert und in den Arztbriefen dokumentiert. Bei 138 Patienten (41,1% des Patientenkollektivs) wurde kein Epilepsie-Syndrom namentlich dokumentiert oder das IGE-Syndrom bzw. die IGE-Unterform war unklar. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung des Patientenkollektivs in Bezug auf die diagnostizierten IGE-Syndrome.

Tabelle 7: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Epilepsie-Syndrome/-Unterformen. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie; EGTKA = Epilepsie mit Grand-mal Anfällen ohne tageszeitliche Anbindung; EGMA = Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal Anfällen; Unklar = keine ausdrückliche Dokumentation des Epilepsie-Syndroms in den Arztbriefen; JME = Juvenile myoklonische Epilepsie/ Janz-Syndrom; JAE = Absence Epilepsie des Jugendalters; GEFS+ = Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom; Jeavons-Syndrom = Idiopathisch generalisierte Epilepsie mit Lidmyoklonien und Absencen (nicht von der International League Against Epilepsie anerkannt); CAE = Absence Epilepsie des Kindesalters/ Pyknolepsie.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)

Verteilung der IGE-Unterformen/-Syndrome bei erwachsenen Patienten (n=336)

Diagnose	Unterform/ Syndrom	Patientenanzahl	Patientenanteil (%)
IGE	EGTKA / EGMA	142	42,3%
	Unklar	138	41,1%
	JME	51	15,2%
	JAE	2	0,6%
	GEFS+	1	0,3%
	Jeavons-Syndrom	1	0,3%
	CAE	1	0,3%
Gesamtergebnis		336	100,0%

Bei 142 erwachsenen Patienten (42,3% des Patientenkollektivs) wurde eine idiopathische Epilepsieform mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen dokumentiert (EGTKA / EGMA), wovon die Anfälle bei 32 Patienten (9,5% des Patientenkollektivs) an die morgendliche Aufwachphase gebunden waren (EGMA). Bei 138 Patienten (41,1% des Patientenkollektivs) wurde kein IGE-Syndrom namentlich dokumentiert. In der Kategorie „unklar“ befanden sich vor allem Patienten mit Symptomkombinationen. In wenigen Fällen wurde die Epilepsieform ausdrücklich als unklar bezeichnet. JME wurde bei 51 Patienten (15,2% des Patientenkollektivs) beschrieben. JAE wurde lediglich zwei Mal diagnostiziert (0,6% des Patientenkollektivs). CAE, GEFS+ und das Jeavons-Syndrom wurden bei jeweils einem Patienten dokumentiert (jeweils 0,3% des Patientenkollektivs). Das Jeavons-Syndrom beschreibt eine IGE-Unterform mit generalisierten Lidmyoklonien und Absencen. Offiziell gehört diese IGE-Unterform noch nicht zu den anerkannten IGE-Syndromen der ILAE. In dieser Arbeit wird das Jeavons-Syndrom aufgelistet, um ein möglichst genaues Abbild der gestellten Diagnosen

herauszuarbeiten, obwohl es gemäß der aktuellen ILAE-Klassifikationen zu den „anderen“ idiopathisch generalisierten Epilepsieformen gehört.

Zur weiteren Analyse der IGE-Patienten wurden die IGE-Syndrome in Bezug auf die diagnostizierten Symptome betrachtet. Dies erlaubte unter anderem einen Blick darauf, welche Symptome und Symptomkombinationen sich in der Kategorie „unklar“ befinden und welche Symptomkombinationen mit den diagnostizierten IGE-Unterformen einhergehen. Die Verteilung der Unterformen in Bezug auf die Symptome wird in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 8: Verteilung des Patientenkollektivs in Bezug auf die IGE-Unterformen/-Syndrome und die Symptome. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie; EGTKA = Epilepsie mit Grand-mal Anfällen ohne tageszeitliche Anbindung; EGMA = Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal Anfällen; JME = Juvenile myoklonische Epilepsie/ Janz-Syndrom; JAE = Absence Epilepsie des Jugendalters; GEFS+ = Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom; Jeavons-Syndrom = Idiopathisch generalisierte Epilepsie mit Lidmyoklonien und Absencen (nicht von der International League Against Epilepsie anerkannt); CAE = Absence Epilepsie des Kindesalters/ Pyknolepsie. GTKA = Generalisiert tonisch-klonische Anfälle ohne tageszeitliche Anbindung; GTKA (Aufwachphase)= Generalisiert tonisch-klonische Anfälle, die an die Aufwachphase gebunden sind. Mehrfachnennungen von Symptomen sind durch ein Plus-Zeichen (+) dargestellt.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)				
Verteilung der Patienten in Bezug auf die diagnostizierten Syndrome und Symptome (n = 336)				
Diagnose	**Unterform/Syndrom**	**Symptome**	**Anzahl**	**Anteil (%)**
IGE	EGTKA / EGMA	GTKA	110	32,7%
		GTKA (Aufwachphase)	32	9,5%
	EGTKA / EGMA Summe		142	42,3%
	Unklar	Absencen+GTKA	41	12,2%
		GTKA+Myoklonien	25	7,4%
		Absencen+GTKA+Myoklonien	25	7,4%
		Absencen	10	3,0%
		unklar	9	2,7%
		GTKA+Myoklonische Absencen	5	1,5%
		GTKA+Lidmyoklonien	5	1,5%
		Myoklonien	4	1,2%
		Absencen+GTKA (Aufwachphase)+Myoklonien	4	1,2%
		GTKA	2	0,6%
		GTKA (Aufwachphase)+Myoklonien	1	0,3%
		Absencen+Myoklonien	1	0,3%
		Myoklonische Absencen	1	0,3%
		Lidmyoklonien	1	0,3%
		Absencen+GTKA+Myoklonien+tonische Anfälle	1	0,3%

Fortsetzung der Tabelle 8

Diagnose	Unterform/Syndrom	Symptome	Anzahl	Anteil (%)
IGE	Unklar	Absencen+GTKA+Lidmyoklonien	1	0,3%
		Absencen+GTKA (Aufwachphase)	1	0,3%
		Absencen+Absencestaten+GTKA	1	0,3%
	Unklar Summe		138	41,1%
	JME	GTKA+Myoklonien	31	9,2%
		Myoklonien	11	3,3%
		Absencen+GTKA+Myoklonien	5	1,5%
		GTKA (Aufwachphase)+Myoklonien	2	0,6%
		Absencen+Myoklonien	1	0,3%
		Absencen+GTKA (Aufwachphase)+Myoklonien+tonische Anfälle	1	0,3%
	JME Summe		51	15,2%
	JAE	Absencen+GTKA	2	0,6%
	JAE Summe		2	0,6%
	CAE	Absencen+GTKA	1	0,3%
	CAE Summe		1	0,3%
	Jeavons-Syndrom	Absencen+Lidmyoklonien	1	0,3%
	Jeavons-Syndrom Summe		1	0,3%
	GEFS+	GTKA (nach Fieberkrämpfen)	1	0,3%
	GEFS+ Summe		1	0,3%
Gesamtergebnis			336	100,0%

Die Symptomverteilung der gebildeten Kategorie „unklar“ (138 Patienten, 41,1% des Patientenkollektivs) zeigt zahlreiche unterschiedliche Symptomkombinationen. Die personenstärkste Untergruppe der Kategorie „unklar“ zählte 41 Patienten (12,2% des Patientenkollektivs) mit Absencen und mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Bei 25 Patienten (7,4%) wurden generalisiert tonisch-klonische Anfälle und Myoklonien dokumentiert und bei weiteren 25 Patienten (7,4%) wurden Absencen, generalisiert tonisch-klonische Anfälle und Myoklonien dokumentiert. 10 Personen (3,0%) hatten ausschließlich Absencen. Bei diesen Patienten wurde in den Arztbriefen jedoch keinerlei Bezug auf die IGE-Syndrome CAE oder JAE genommen. Aufgrund dessen wurden sie in dieser Arbeit der Kategorie „unklar“ zugeordnet. Die weiteren Patienten dieser Kategorie wiesen zahlreiche unterschiedliche Symptomkombinationen auf. Vereinzelte Symptombezeichnungen, wie „Absencestaten“ und „Myoklonische Absencen“, waren nicht sehr häufig in vergleichbaren wissenschaftlichen Studien aufzufinden. Für eine möglichst genaue klinische Charakterisierung der idiopathisch

generalisierten Epilepsien von Erwachsenen des Epilepsiezentrums in Kehl-Kork, wurden auch diese selten erwähnten Symptombezeichnungen aufgelistet.

Die IGE-Unterform JME stellt in der Erwachsenenklinik die drittgrößte Unterform dar (51 Patienten, 15,2% des Patientenkollektivs). In dieser Kategorie hatten 31 Patienten (9,5% des Patientenkollektivs) Myoklonien und generalisiert tonisch-klonische Anfälle. Lediglich bei 11 Patienten (3,3% des Patientenkollektivs) wurden ausschließlich Myoklonien diagnostiziert. Bei den weiteren Patienten dieser Kategorie wurden mehrere unterschiedliche Symptomkombinationen dokumentiert. Auch Absencen gingen vereinzelt mit der Dokumentation eines JME-Syndroms einher.

Bei allen übrigen IGE-Unterformen (JAE, CAE, GEFS+, Jeavons-Syndrom,) waren nur wenige Patienten vertreten. Sowohl bei der klassischen IGE-Unterform JAE, als auch bei CAE, wurden neben Absencen auch generalisiert tonisch-klonische Anfälle diagnostiziert.

3.4 Anfallssituation

Durch Einnahme von Medikation können epileptische Anfälle in ihrer Ausprägung und Anfallshäufigkeit verringert werden und sogar zu vorübergehender oder völliger Anfallsfreiheit führen. Im weiteren Verlauf wird das ausgewählte Patientenkollektiv auf die beschriebene Anfallssituation überprüft.

Zur Beschreibung wurden drei Kategorien gebildet (anfallsfrei; nicht anfallsfrei; keine Angabe). Patienten wurden als „anfallsfrei“ eingestuft, wenn in den zeitlich letzten Arztbriefen die Anfallsfreiheit ausdrücklich beschrieben wurde, oder wenn Patienten nach telefonischer Rücksprache von Anfallsfreiheit berichteten. Wurden in den letzten Arztbriefen Anfälle beschrieben oder bei telefonischer Rücksprache von Anfällen berichtet, dann wurden die Patienten der Kategorie „nicht anfallsfrei“ zugeordnet. Patienten mit eingeschränkter Anfallsfreiheit (z.B. nur Absencen, nur Myoklonien) wurden ebenfalls der Kategorie „nicht anfallsfrei“ zugeordnet.

Konnten keine eindeutigen Angaben zur aktuellen Anfallssituation ausgemacht werden so wurden die Patienten der Kategorie „keine Angabe“ zugeordnet.

Bezüglich der Dokumentation der Anfallssituation in den Arztbriefen sollte noch erwähnt werden, dass sich die Art der Dokumentation im Zeitraum von 2003-2008 veränderte. Während die Angaben zur Anfallssituation in den früheren Arztbriefen überwiegend den Texten der Anamnese entnommen werden musste, so hatten die späteren Arztbriefe stichwortartige Angaben zur Anfallssituation. Die stichwortartigen Angaben zur Anfallssituation führten zu einer enormen Beschleunigung der Informationsverarbeitung.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der ausgewählten IGE-Patienten angesichts der oben beschriebenen Kategorien.

Tabelle 9: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Anfallssituation. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)			
Darstellung der Anfallssituation der erwachsenen IGE-Patienten (n=336)			
Diagnose	**Anfallssituation**	**Patientenanzahl**	**Patientenanteil (%)**
IGE	Anfallsfrei	252	75,0%
	Nicht anfallsfrei	78	23,2%
	Keine Angaben	6	1,8%
Gesamtergebnis		336	100,0%

252 Patienten (75% des IGE-Patientenkollektivs) waren anfallsfrei. Bei 78 IGE-Patienten (23,2% des Patientenkollektivs) wurden Anfälle dokumentiert und bei 6 Patienten (1,8% des Patientenkollektivs) wurden keine genauen Angaben zur Anfallssituation gemacht.

Zur weiteren Analyse der ermittelten IGE-Patienten wurde die Anfallssituation in Bezug auf die diagnostizierten IGE-Unterformen bzw. IGE-Syndrome betrachtet. Die folgende Tabelle zeigt die Patientenanzahl der einzelnen IGE-Unterformen und die jeweilige Patientenanzahl der gebildeten Kategorien (anfallsfrei; nicht anfallsfrei; k.A.= keine Angaben).

Tabelle 10: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Anfallssituation und die diagnostizierten IGE-Unterformen/-Syndrome. Ergebnisdarstellung der Patientenanzahl und des Anteils in Prozent (%) in Bezug zur Anfallssituation. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie; K.A.= Keine Angaben in den Arztbriefen; EGTKA = Epilepsie mit Grand-mal Anfällen ohne tageszeitliche Anbindung; EGMA = Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal Anfällen; Unklar = keine ausdrückliche Dokumentation des Epilepsie-Syndroms in den Arztbriefen; JME = Juvenile myoklonische Epilepsie/ Janz-Syndrom; JAE = Absence Epilepsie des Jugendalters; GEFS+ = Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom; Jeavons-Syndrom = Idiopathisch generalisierte Epilepsie mit Lidmyoklonien und Absencen (nicht von der International League Against Epilepsie anerkannt); CAE = Absence Epilepsie des Kindesalters/ Pyknolepsie.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)

Anfallssituation der IGE-Patienten in Bezug auf die IGE-Unterformen/-Syndrome					
Diagnose	**Unterform / Syndrom**	**Anfallsfrei**	**K.A.**	**Nicht anfallsfrei**	**Gesamtergebnis**
IGE	EGTKA / EGMA	115 (81,0%)	2 (1,4%)	25 (17,6%)	142 (100%)
	Unklar	99 (71,7%)	2 (1,4%)	37 (26,8%)	138 (100%)
	JME	35 (68,6%)	2 (3,9%)	14 (27,5%)	51 (100%)
	JAE			2 (100%)	2 (100%)
	Jeavons-Syndrom	1 (100%)			1 (100%)
	GEFS+	1 (100%)			1 (100%)
	CAE	1 (100%)			1 (100%)

Bei der personenstärksten IGE-Unterform EGTKA/EGMA waren 81% der Patienten anfallsfrei und lediglich 17,6% hatten Anfälle. Demgegenüber waren bei den beiden Kategorien „unklar“ und „JME“ weniger Patienten anfallsfrei („unklar“: 71,7% anfallsfrei; „JME“: 68,8% anfallsfrei). Dementsprechend hatten auch mehr Patienten Anfälle. Bei den Patienten der Kategorie „unklar“ hatten 26,8% Anfälle und bei den JME-Patienten waren es 27,5%.

Die übrigen vier IGE-Unterformen dieser Studie (JAE, CAE, GEFS+, Jeavons-Syndrom) hatten alle eine geringe Patientenanzahl von jeweils nur ein oder zwei Patienten. Aufgrund der geringen Personenanzahl musste bei diesen IGE-Unterformen von einer geringen Aussagekraft bezüglich der Anfallssituation ausgegangen werden.

3.5 Wirkungsweise der Medikation

Neben der Anfallssituation wurde in den meisten Arztbriefen die Wirkungsweise der Medikamente beschrieben. Aus der Durchsicht der Arztbriefe geht hervor, dass einige Medikamente, die im Zusammenhang mit idiopathisch generalisierten Epilepsien eingesetzt werden zum Teil erhebliche Nebenwirkungen (Tremor, Gewichtszunahme, Haarausfall, Konzentrationsstörungen, usw.) hervorrufen können.

Zur Häufigkeitsauszählung dieser Nebenwirkungen wurden vier Kategorien gebildet. Patienten, die keine Nebenwirkungen aufwiesen, wurden der Kategorie „keine Nebenwirkungen“ zugeordnet. Wurde in den Arztbriefen oder nach telefonischer Rücksprache von subjektiven Nebenwirkungen berichtet, so wurden sie der Kategorie „Nebenwirkungen“ zugeordnet. In einigen Fällen konnten keine Angaben gemacht werden. Diese wurden der Kategorie „keine Angaben“ zugeordnet. In einigen wenigen Fällen war die Einnahme von Medikamenten aufgrund von Anfallsfreiheit nicht mehr nötig oder es wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Medikamente eingenommen (auch ohne Anfallsfreiheit). Diese beiden Patientengruppen wurden der Kategorie „keine Medikamente“ zugeordnet.

Auch bei der Dokumentation der Nebenwirkungen konnte, wie bei der Dokumentation der Anfallssituation, ein Wandel im Zeitraum von 2003-2008 festgestellt werden. In späteren Arztbriefen wurden Informationen zu Nebenwirkungen ebenfalls stichwortartig im Anschluss an die Hauptdiagnose aufgeführt.

Tabelle 11: Die Tabelle zeigt die Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Wirkungsweise der Medikation.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)			
Wirkungsweise der Medikation bei den erwachsenen IGE-Patienten (n= 336)			
Diagnose	**Wirkungsweise der Medikation**	**Patientenanzahl**	**Patientenanteil (%)**
IGE	Keine Nebenwirkungen	181	53,9%
	Nebenwirkungen	87	25,9%
	Keine Angaben	54	16,1%
	Keine Medikamenteneinnahme	14	4,2%
Gesamtergebnis		336	100,0%

Ausgehend von dem gesamten IGE-Patientenkollektiv (n= 336) nahmen 14 Patienten (4,2% des Patientenkollektivs) keine Medikamente ein, der restliche Teil nahm Medikamente ein. Bei den Patienten, die keine Medikamente einnahmen, konnten unterschiedliche IGE-Unterformen bzw. IGE-Symptome diagnostiziert werden. Überwiegend konnten generalisiert tonisch-klonische Anfälle verzeichnet werden. In einigen Fällen wurden zudem noch Absencen oder Myoklonien diagnostiziert. Bei einer anfallsfreien weiblichen Patientin, die keine Medikamente einnahm, wurde ein Janz-Syndrom diagnostiziert.

87 Patienten (25,9% des Patientenkollektivs) haben Nebenwirkungen bzw. Nebenwirkungen aufgrund der Medikation. Die Mehrzahl, 181 Patienten bzw. 53,9% des Patientenkollektivs, haben keine Nebenwirkungen und von 54 Patienten (16,1% des Patientenkollektivs) konnten anhand der Arztbriefe keine genauen Angaben zur Wirkungsweise der Medikation verarbeitet werden.

Zur weiteren Analyse der Medikamentennebenwirkungen wurden alle Patienten ausgewählt die in den Arztbriefen als „anfallsfrei“ beschrieben wurden. Die folgende Tabelle zeigt die Wirkungsweise der Medikation bei allen anfallsfreien Patienten (n=252) des IGE-Patientenkollektivs.

Tabelle 12: Die Tabelle zeigt die Verteilung der anfallsfreien Patienten (n= 252) in Bezug auf die Wirkungsweise der Medikation.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)				
Wirkungsweise der Medikation bei anfallsfreien IGE-Patienten (n= 252)				
Diagnose	**Anfallssituation**	**Wirkungsweise der Medikation**	**Patientenanzahl**	**Patientenanteil (%)**
IGE	Anfallsfrei	Keine Nebenwirkungen	157	62,3%
		Nebenwirkungen	59	23,4%
		Keine Angaben	24	9,5%
		keine Medikamenteneinnahme	12	4,8%
Gesamtergebnis			252	100,0%

Von den IGE-Patienten, die in den Arztbriefen als anfallsfrei beschrieben wurden, brauchten 4,8% keine Medikamente mehr. Nebenwirkungen aufgrund der Medikation hatten 23,4% der anfallsfreien IGE-Patienten, 62,3% hatten keine Nebenwirkungen. Von den restlichen 9,5% der anfallsfreien Patienten konnten keine eindeutigen Informationen verarbeitet werden.

In einem weiteren Schritt wurde die Wirkungsweise der Medikation in Bezug auf die dokumentierten IGE-Syndrome bzw. IGE-Unterformen betrachtet. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Auszählung.

Tabelle 13: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Wirkungsweise der Medikation und die IGE-Syndrome/-Unterformen. Abkürzungen: EGTKA = Epilepsie mit Grand-mal Anfällen ohne tageszeitliche Anbindung; EGMA = Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal Anfällen; Unklar = keine ausdrückliche Dokumentation des Epilepsie-Syndroms in den Arztbriefen; JME = Juvenile myoklonische Epilepsie/ Janz-Syndrom; JAE = Absence Epilepsie des Jugendalters; GEFS+ = Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom; Jeavons-Syndrom = Idiopathisch generalisierte Epilepsie mit Lidmyoklonien und Absencen (nicht von der International League Against Epilepsie anerkannt); CAE = Absence Epilepsie des Kindesalters/ Pyknolepsie.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)

Wirkungsweise der Medikation in Bezug auf die IGE-Syndrome/-Unterformen (n=336)

Diagnose	IGE-Syndrom/-Unterform	Wirkungsweise der Medikation	Anzahl	Anteil (%)
IGE	EGTKA / EGMA	Keine Nebenwirkungen	71	50,0%
		Nebenwirkungen	46	32,4%
		Keine Angaben	18	12,7%
		keine Medikamenteneinnahme	7	4,9%
	EGTKA / EGMA Summe		142	100,0%
	unklar	Keine Nebenwirkungen	76	55,1%
		Nebenwirkungen	33	23,9%
		Keine Angaben	23	16,7%
		keine Medikamenteneinnahme	6	4,3%
	unklar Summe		138	100,0%
	JME	Keine Nebenwirkungen	31	60,8%
		Nebenwirkungen	7	13,7%
		Keine Angaben	12	23,5%
		keine Medikamenteneinnahme	1	2,0%
	JME Summe		51	100,0%
	JAE	Keine Nebenwirkungen	1	50,0%
		Keine Angaben	1	50,0%
	JAE Summe		2	100,0%
	Jeavons-Syndrom	Nebenwirkungen	1	100,0%
	Jeavons-Syndrom Summe		1	100,0%
	GEFS+	Keine Nebenwirkungen	1	100,0%
	GEFS+ Summe		1	100,0%
	CAE	Keine Nebenwirkungen	1	100,0%
	CAE Summe		1	100,0%

Der überwiegende Anteil der erwachsenen IGE-Patienten verteilt sich, wie bereits beschrieben, auf die drei personenstärksten IGE-Unterformen „EGTKA/EGMA“, „unklar“ und „JME“. Von den Patienten der Unterform EGTKA/EGMA hatten 32,4% Nebenwirkungen aufgrund der Medikation und 50% waren frei von Nebenwirkungen. 55,1% der Patientengruppe „unklar“ waren frei von

Nebenwirkungen und 23,9% dieser Patientengruppe hatten Nebenwirkungen. Bei den Patienten mit JME waren 60,8% nebenwirkungsfrei und lediglich 13,7% hatten Nebenwirkungen aufgrund der Medikation. Bei allen drei Untergruppen war der Anteil an Patienten, ohne Angaben bezüglich der Wirkungsweise der Medikation, relativ hoch. Bei EGTKA/EGMA konnten von 12,7% der Patienten keine Angaben gemacht werden. Bei der Gruppe „unklar“ waren es 16,7% und bei den JME-Patienten 23,5%. Dies könnte womöglich einen Einfluss auf die Verteilung gehabt haben.

In den übrigen IGE-Unterformen dieser Arbeit (JAE, Jeavons-Syndrom, GEFS+, CAE) waren jeweils nur ein oder zwei Patienten vertreten. Aufgrund dessen war eine Darstellung der Verteilung nicht sehr aussagekräftig.

3.6 Familienanamnese

Unter dem Begriff Familienanamnese wurden die Patienten gegenübergestellt, deren Stammbaum weitere Epilepsiediagnosen aufwiesen und den Patienten, deren Familienanamnese unauffällig war. Eine positive Familienanamnese war gegeben, wenn eine oder mehrere Personen aus einer Kernfamilie (Vater, Mutter, Kind) oder der erweiterten Familie (Großeltern, Onkel, Tanten, Neffen, Nichten) an einer Epilepsie erkrankt waren. Dabei spielte die genaue Diagnose der Epilepsieerkrankung keine Rolle. Alle übrigen Patienten, ganz gleich ob eine negative Familienanamnese in den zur Verfügung stehenden Arztbriefen erwähnt wurde oder auch keine Angaben zur Familienanamnese gemacht wurden, wurden der Kategorie „unauffällig“ zugeordnet.

Die Auswertung der Familienanamnese der 336 ausgewählten IGE-Patienten wurde in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 14: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Familienanamnese. Familienanamnese „Positiv"= weitere Epilepsieerkrankung in der erweiterten Familie (Kinder, Eltern, Großeltern). Familienanamnese „Unauffällig" = keine weitere Epilepsieerkrankung in der Familie bzw. keine Angaben zu weiteren Epilepsieerkrankungen in der Familie.

Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008)			
Familienanamnese der erwachsenen IGE-Patienten (n= 336)			
Diagnose	**Familienanamnese**	**Patientenanzahl**	**Patientenanteil (%)**
IGE	Unauffällig	275	81,8%
	Positiv	61	18,2%
Gesamtergebnis		336	100,0%

Bei 61 der ausgewählten 336 IGE-Patienten (18,2% des Patientenkollektivs) wurde eine weitere Epilepsieerkrankung in der Familie beschrieben. Bei 275 Patienten (81,8% des Patientenkollektivs) war die Familienanamnese unauffällig.

3.7 Familienanamnese bei familiär gehäuft auftretenden Epilepsien

Durch das geschilderte Auswahlverfahren (Durchsicht des Patientenkollektivs und telefonische Rücksprache) konnten acht Patienten (2,4% des Patientenkollektivs) mit mehrfach positiver Familienanamnese ermittelt werden. Die acht Patienten stammten aus fünf unterschiedlichen Familien, die im weiteren Verlauf näher beschrieben werden.

Familie 1

Die folgende Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 1. Eine molekulargenetische Untersuchung erfolgte bei allen Probanden.

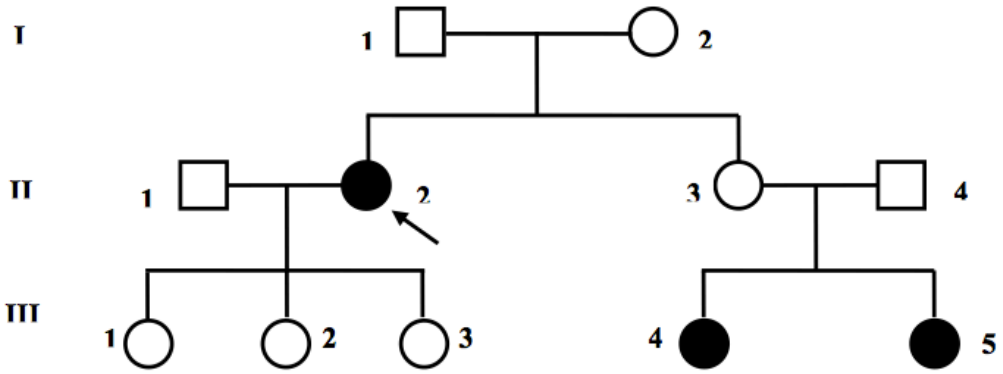


Abbildung 1: Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008). Die Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 1, der im Rahmen einer Familienanamnese von familiär gehäuft auftretenden Epilepsien erstellt wurde.

← *Indexpatientin*

□ ○ *gesunde Personen (männlich/weiblich)*

■ ● *betroffene Personen (männlich/weiblich)*

II/2 , 40 Jahre alt

Im Alter von 13 Jahren begann die Epilepsie mit Absencen. Trotz der typischen Symptome einer Absence-Epilepsie wurde die Diagnose erst mehr als 10 Jahre nach der Erstmanifestation festgestellt. Zu Anfang wurden die Absencen als Träumerei abgetan. Der Familie war zu diesem Zeitpunkt nicht bewusst, dass es sich dabei um eine Erkrankung handelte. Dadurch, dass die Absencen nur von sehr kurzer Dauer waren, war es der Patientin möglich, einem Gespräch zu folgen, da ihr nur zwei bis drei Wörter gefehlt hatten. Dem ersten Anfall war ein Verkehrsunfall mit einem leichten Schädel-Hirn-Trauma vorausgegangen. Im Nachhinein vermutete man, dass die Patientin im Rahmen einer Absence als Fußgängerin in ein Motorrad gelaufen war. Während der dritten Schwangerschaft sowie in der Zeit des Stillens (¾ Jahr) war die Patientin anfallsfrei. Bei den beiden vorherigen Schwangerschaften konnte sich die Patientin nicht mehr an Anfallsereignisse erinnern, da zu diesem Zeitpunkt die Diagnose noch nicht feststand.

Anamnestisch verlief die Geburt und die psychomotorische Entwicklung von Patientin II/2 unauffällig. Die Patientin ist Mutter von drei gesunden Kindern. Nach den Schwangerschaften waren wieder Absencen aufgetreten. Sie wurden als „Filmriss“ beschrieben. Dabei sagte die Patientin öfters „Hoppla“, hielt kurz in ihren Bewegungen inne und zeitweise führte sie bewegungsmäßig ihre Handlung folgerichtig fort. Während diesen Absencen war die Patientin bis zu zehn Sekunden nicht ansprechbar und sah mit einem starren Blick durch die Leute hindurch. Unter Stress nahmen die Anfälle massiv zu. In Stresszeiten hatte die Patientin bis zu 30 Absencen am Tag und reagierte zusätzlich mit verstärktem Druckgefühl im Kopf, Hörstörungen, Sehstörungen sowie Zittern am ganzen Körper.

Bei zwei Nichten (Kinder der Schwester) wurde ebenfalls eine Absence-Epilepsie diagnostiziert. Die ältere Nichte litt vom Grundschulalter bis zum 14. Lebensjahr unter Absencen. Die andere Nichte war körperbehindert und war während eines Anfalls längere Zeit bewusstlos gewesen.

Im Langzeit-Video-EEG der Indexpatientin, das über mehrere Tage abgeleitet wurde, konnten viele generalisierte epilepsietypische Muster aufgezeichnet werden. Sie bestanden aus generalisierten Poly-Spikes und generalisierten Slow-Waves mit den Extremen reiner Poly-Spike-Muster einerseits und regulärer Spike-Wave-Muster andererseits. Im cMRT waren beidseits zwei kleine Läsionen des Marklagers entdeckt worden, ansonsten war es unauffällig.

Die Patientin wird mit Levetiracetam 1500mg 1-0-2 Tbl. und Lamotrigin 200 mg 1-0-1 Tbl. behandelt. Darunter war die Patientin anfallsfrei. Außer Müdigkeit gab die Patientin keine unerwünschten Nebenwirkungen an.

Die molekulargenetischen Untersuchungen, die im Rahmen des europäischen Forschungsprojektes „Epicure“ durchgeführt wurden (GWAS-Analyse = „Genome Wide Association Study“), waren bisher ergebnislos. Die GWAS-Analyse läuft weiter.

Familie 2

Die folgende Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 2. Eine molekulargenetische Untersuchung erfolgte bei allen Familienmitgliedern mit Ausnahme der Großmutter.

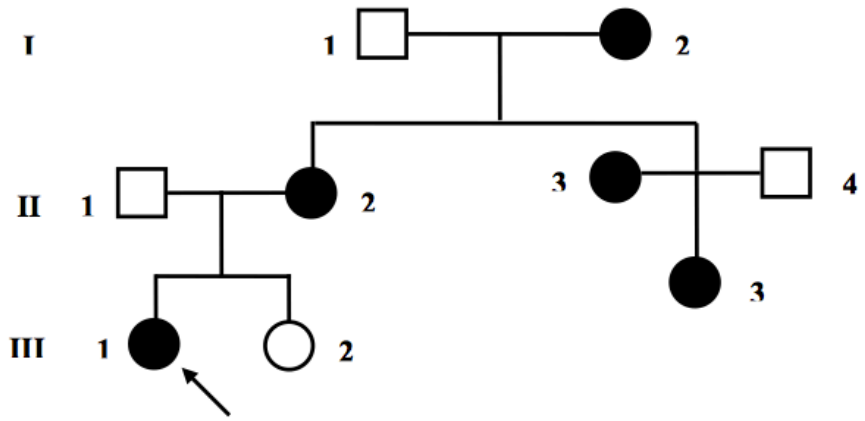


Abbildung 2: Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008). Die Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 2, der im Rahmen einer Familienanamnese von familiär gehäuft auftretenden Epilepsien erstellt wurde.

← *Indexpatientin*

□ ○ *gesunde Personen (männlich/weiblich)*

■ ● *betroffene Personen (männlich/weiblich)*

III/1, 43 Jahre alt

III/1 war zum Untersuchungszeitpunkt eine 43 jährige Indexpatientin. Im Alter von 7 Jahren wurde eine IGE diagnostiziert. Der Anfallsbeginn fand laut Aussagen der Patientin erst nach einem Treppensturz statt. Bemerkbar machte sich so ein Anfall durch ein vorheriges Kribbelgefühl in den Beinen, Verkrampfen der Hände und anschließendem Umfallen. Während des Anfalls kam es zum Verkrampfen der Arme und Beine, Einnässen, Schaum vor dem Mund sowie zu einem Zungenbiss. Nach jedem Anfall war die Patientin verwirrt gewesen und schlief den ganzen Tag. Die Anfälle dauerten einige Minuten an und waren nicht schlafgebunden. Sie traten vermehrt tagsüber um die Mittagszeit auf.

Die Geburt und psychomotorische Entwicklung waren unauffällig.

Im EEG zeigte sich ein pathologischer Befund. Es konnten intermittierende diffuse Theta-Einstreuungen und eine leichte Allgemeinveränderung festgestellt werden. Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf einen Herd beziehungsweise epilepsietypische Muster. Das cMRT war soweit unauffällig gewesen und gab keine Erklärung für diese Anfälle.

Des Weiteren litt die Patientin noch unter einer paroxysmalen kinesiogenen Choreoathetose (PKC) und Migräne mit Aura. Eine Paroxysmale kinesiogene Choreoathetose ist gekennzeichnet durch kurz dauernde, bizarre, dystone, choreatiforme Bewegungen einzelner Muskeln oder ganzer Muskelgruppen, gelegentlich mit ballistischer Komponente, die durch abrupte Körperbewegungen ausgelöst werden. Selten sind emotionale Situationen oder Hyperventilationen der Auslöser. Das Bewusstsein ist während eines derartigen Ablaufs erhalten, gelegentlich verspüren die Patienten eine kurze Aura. Die Attacken sind nur von kurzer Dauer und können bis zu 100 Mal am Tag auftreten. Das Manifestationsalter schwankt zwischen 5 und 15 Jahren. In der dritten bis vierten Lebensdekade sistiert die Bewegungsstörung spontan.

Bemerkbar machte sich die PKC vor allem beim Einschlafen und im Liegen durch Zucken des linken Armes unabhängig von der Tageszeit und nicht täglich. Nur Indexpatientin III/1 war davon betroffen.

Die Großmutter I/2 und die Mutter II/2 wie auch die kleine Nichte III/1 (Tochter der Schwester) leiden unter tonisch-klonischen Anfällen. Die Schwester der Indexpatientin hatte vermutlich in den ersten Lebensmonaten ebenfalls Anfälle, die kurzeitig medikamentös behandelt wurden, seitdem (ohne Behandlung) ist sie anfallsfrei.

Die Indexpatientin wird mit Valproinsäure 600 mg 1-0-1 Tbl. und Oxcarbazepin 300 mg 2-0-2 Tbl. behandelt. Unter dieser Therapie ist die Patientin anfallsfrei. Die Patientin leidet jedoch unter starker Müdigkeit und Konzentrationsstörungen als Medikamentennebenwirkungen.

Bei der molekulargenetischen Untersuchung, die im Rahmen des europäischen Forschungsprojektes „Epicure“ durchgeführt wurde (GWAS-Analyse), war die genetische Diagnostik für GLUT1 negativ.

Anmerkung:

Paroxysmale Dyskinesie (PD) plus Syndrome:

Es handelt sich dabei um infantile Anfälle in Kombination mit einer paroxysmalen Choreoathetose (ICCA). ICCA ist ein überlappendes Phänomen zwischen der klassischen paroxysmalen kinesiogenen Dyskinesie (PKD) und dem Syndrom der benignen familiär kindlichen Anfälle (BFIS).

Benigne familiäre neonatale/infantile Anfälle (BFNS/BFIS) sind durch ähnliche Epilepsiesyndrome gekennzeichnet. Diese Anfälle treten häufig in den ersten Lebenstagen, -wochen oder –monaten auf, in Form von oft sich in Clustern manifestierenden komplex-fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen. Die Anfälle sistieren spontan nach Wochen bis Monaten. Daher ist die Prognose für die Kinder sehr gut. Das Syndrom ist gutartig und die psychomotorische Entwicklung dieser Kinder ist völlig normal. Im Erwachsenenalter erscheinen diese Anfälle selten wieder. Die Kombination von kindlichen Anfällen und PKD ist sehr häufig. Ungefähr 42% der PKD-Patienten haben zusätzlich in der Kindheit Anfälle ohne Fieber.

GLUT1- Syndrome

Es handelt sich dabei um eine Enzephalopathie mit schwerer mentaler Retardierung, Mikrozephalie, Ataxie und therapierefraktärer Epilepsie mit lang anhaltendem Status epilepticus. Man fand bei diesen Patienten eine Mutation in SLC2A1, das für den Glukosetransporter Typ 1 (GLUT1) kodiert. Weitere Mutationen des SCL2A1 wurden auch bei der paroxysmalen übungsinduzierten Dyskinesie nachgewiesen. Es treten selten GLUT1-Mutationen isoliert auf. Meistens ist die Erkrankung mit Epilepsie, insbesondere mit idiopathischer, generalisierter Epilepsie (vor allem Absencen) vergesellschaftet. Es kommt zu einem verminderten Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke, wo der GLUT1-Glukosetransporter lokalisiert ist. Der Anfallsstatus in nüchternem Zustand

bei schweren Epilepsiesyndromen ist dadurch erklärbar, dass vermutlich der Energienachschub nach längerer körperlicher Entlastung über die Blut-Hirn-Schranke, bei aufgebrauchten Energiespeichern, für eine reguläre neuronale Funktion, insbesondere der Basalganglien, nicht mehr ausreicht. Durch dieses chronische Energiedefizit kommt es zu einer neuronalen Dysfunktion und epileptischen Anfällen.

Familie 3

Die nachfolgende Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 3. Eine molekulargenetische Untersuchung wurde nur von dem Indexpatienten gemacht.

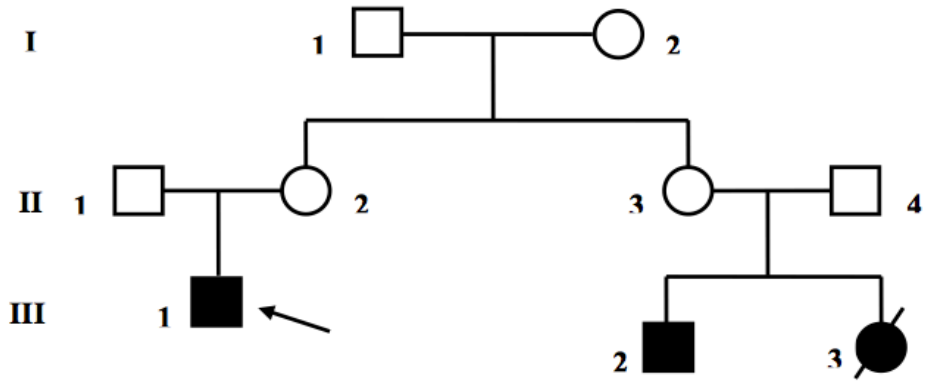


Abbildung 3: Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008). Die Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 3, der im Rahmen einer Familienanamnese von familiär gehäuft auftretenden Epilepsien erstellt wurde.

Indexpatient

gesunde Personen (männlich/weiblich)

betroffene Personen (männlich/weiblich)

verstorbene Person

III/1, 44 Jahre alt

III/1 war zum Untersuchungszeitpunkt 44 Jahre alt. Diagnostiziert wurden die JME und die GTKA im Alter von 12 Jahren. Als Vorboten eines großen Anfalls beschrieb der Patient in 90% der Anfälle Myoklonien. Circa alle zwei bis drei Monate kam es zu einem generalisiert tonisch-klonischen Anfall und zu rezidivierenden ein bis zwei Mal pro Monat auftretenden Myoklonien. Selten fanden in dieser Phase bis zu zwei generalisiert tonisch-klonische Anfälle statt. Der Anfall begann mit einer Bewusstlosigkeit des Patienten und anschließendem Krampfen der Arme und Beine. Dabei kam es häufig zum Zungenbiss, Schaum vor dem Mund und in einigen Fällen zu einem Einnässen. Der Anfall dauerte für etwa zwei bis drei Minuten an. Anschließend schlief der Patient für zwei bis drei Stunden.

Die Geburt und psychomotorische Entwicklung waren unauffällig.

Im EEG zeigte sich ein reagibles Alpha-EEG, pharmakogene Beta-Aktivität und vereinzelte generalisierte frontal betonte irreguläre Spike-Wave-Komplexe. Das cMRT war unauffällig.

Die Kinder der Tante mütterlicherseits sind ebenfalls an Epilepsie erkrankt. Davon hatte eine Cousine, die mittlerweile verstorben ist, Grand-mal-Anfälle. Ein weiterer Cousin litt unter einer Epilepsie, die jedoch nicht medikamentös behandelt werden musste.

Der Indexpatient wird mit Valproinsäure 500 mg 2-0-2 Tbl., Lamotrigin 150 mg 1-0-1 Tbl. und Levetiracetam 500 mg 1-0-1 Tbl. behandelt. Unter dieser Therapie ist der Patient nicht anfallsfrei. Es kommt nach wie vor gelegentlich zu einem generalisiert tonisch-klonischem Anfall und einmal im Monat für ein bis zwei Tage zu rezidivierenden Myoklonien. Zusätzlich leidet der Patient unter unerwünschten Nebenwirkungen wie extreme Müdigkeit, Tremor und Konzentrationsstörungen.

Die molekulargenetischen Untersuchungen (GWAS-Analyse), waren bisher ergebnislos. Die GWAS-Analyse läuft weiter.

Familie 4

Die folgende Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 4. Eine molekulargenetische Untersuchung erfolgte bei allen Familienmitgliedern mit Ausnahme der Großmutter.

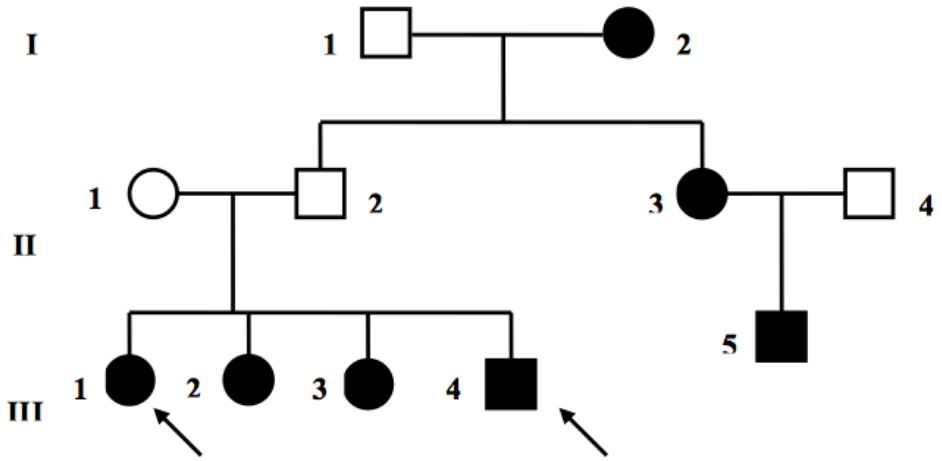


Abbildung 4: Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008). Die Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 4, der im Rahmen einer Familienanamnese von familiär gehäuft auftretenden Epilepsien erstellt wurde.

← *Indexpatientin*

□ ○ *gesunde Personen (männlich/weiblich)*

■ ● *betroffene Personen (männlich/weiblich)*

III/1, 25 Jahre alt

III/4, 22 Jahre alt

III/1 war zum Zeitpunkt der Untersuchung 25 Jahre alt. Seit dem 12. Lebensjahr hatte die Indexpatientin kleine „Blackouts“ gehabt. Dabei hatte sie sich kurz „wie ein Brett“ versteift; währenddessen war ihr alles aus der Hand gefallen. Ab dem 17. Lebensjahr kamen noch Grand-mal-Anfälle hinzu. Als erstes verspürte sie einen „Stotterschwindel“, wie wenn die Welt „ruckeln“ würde. Kurz nach dem Aufwachen kam es zu einem Grand-mal-Anfall. Dabei hatte sie Speichel vor dem Mund und wies einen Wangenbiss auf. Durch Schlafentzug und Alkoholkonsum waren diese Anfälle provozierbar.

Die Geburt war unauffällig und die allgemeine Entwicklung war etwas verzögert. Die Familienanamnese und die Begleitumstände des tonisch-klonischen Anfalls sprechen für eine idiopathische Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal (möglicherweise zusätzlich noch mit einer fokalen Komponente durch eine frontale Hirnfehlbildung). Im Kindergartenalter wurde im CCT eine Hirnanomalie festgestellt. Ein cMRT-Befund lag nicht vor. Im EEG zeigte sich ein 10-11/Sekunde Alpha-Grundrhythmus, ein einmaliges Auftreten einer 5/Sekunde Rhythmisierung, frontal betont und einmal eine generalisierte weniger rhythmische Theta-Aktivität, in die ein Spike bei F4 eingebettet war. Unter Hyperventilation fronto-bilateral kurze Theta-Rhythmen, zum Teil mit kleinen rechtsseitigen oder, wenn bilateral, dann rechtsbetonten Spikes.

Eine Großmutter, eine Tante sowie ein Cousin des Vaters haben eine Epilepsie. Von vier Geschwistern hat die Schwester III/2 eine idiopathisch generalisierte Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal und Myoklonien. Eine weitere Schwester hat kürzlich ebenfalls einen Anfall gehabt. Auch der Bruder leidet unter einer idiopathischen Epilepsie mit tonisch-klonischen Anfällen.

Die Indexpatientin III/1 wird mit Lamotrigin 100 mg 1,5-0-1,5 Tbl. behandelt. Unter dieser Therapie ist die Patientin anfallsfrei und gibt keine unerwünschten Nebenwirkungen an.

Der Bruder der Indexpatientin III/4 war zum Zeitpunkt der Untersuchung 22 Jahre alt. Im Alter von 19 Jahren wurde eine idiopathisch generalisierte Epilepsie mit tonisch-klonischen Anfällen diagnostiziert.

Der erste Anfall ereignete sich während einer Warzenentfernung (vermutlich handelte es sich jedoch dabei um eine Reflexsynkope), bei welcher der Patient das Bewusstsein verloren hatte. Ein weiterer Anfall fand vor dem Computer statt (unklarer Genese und nicht mehr retrospektiv eruierbar) und der dritte Anfall passierte im Rahmen eines Magen-Darm-Infekts. Dabei hatte der Patient das Bewusstsein verloren und durch die motorischen Entäußerungen einen erheblichen Schaden an der Einrichtung angerichtet. Am Folgetag wies er einen Wangenbiss auf und klagte über Muskelkater. Die Anfälle fanden vor allem in der

Einschlafphase statt und dauerten etwa 3-4 Sekunden an. Durch Schlafentzug und im Zusammenhang mit einem grippalen Infekt waren die Anfälle provozierbar.

Die Geburt und psychomotorische Entwicklung waren völlig unauffällig.

Im EEG zeigte sich ein normales 10/Sekunde Alpha-EEG. Auch unter Hyperventilation waren keine epilepsietypischen Muster provozierbar. Zusätzlich hatte der Patient im Alter von 14-15 Jahren eine Migräne ohne Aura mit starkem Nasenbluten. Jetzt ist der Patient beschwerdefrei.

Der Indexpatient III/4 wird mit Lamotrigin 150 mg 1,5-0-1,5 Tbl. behandelt. Unter dieser Therapie ist der Patient anfallsfrei und gibt keine unerwünschten Nebenwirkungen an.

Die molekulargenetischen Untersuchungen, die im Rahmen des europäischen Forschungsprojektes „Epicure“ durchgeführt wurden (GWAS-Analyse), waren bisher ergebnislos. Die GWAS-Analyse läuft weiter.

Familie 5

Die nachfolgende Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 5. Es wurde bei allen Familienmitgliedern eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt.

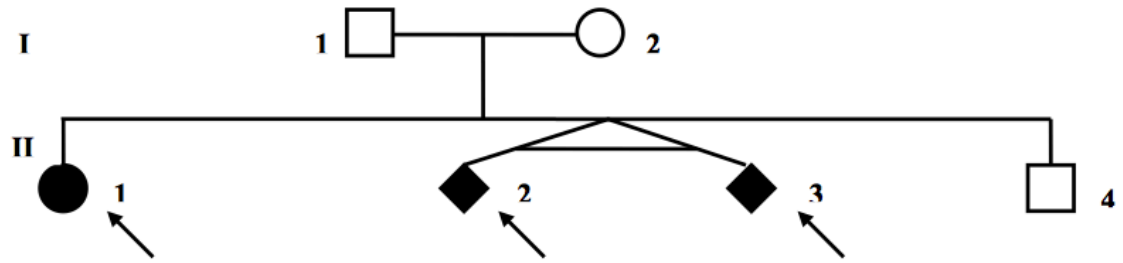


Abbildung 5: Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008). Die Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 5, der im Rahmen einer Familienanamnese von familiär gehäuft auftretenden Epilepsien erstellt wurde.

← *Indexpatient*

□ ○ *gesunde Personen (männlich/weiblich)*

■ ● *betroffene Personen (männlich/weiblich)*

◆ *Zwillinge*

II/1, 31 Jahre alt

II/2, 28 Jahre alt

II/3, 28 Jahre alt

Es handelt sich um eine Familie mit insgesamt vier Kindern, von denen drei Kinder betroffen sind. Beide Elternteile und Kind II/4 sind gesund.

II/1 war zum Zeitpunkt der Untersuchung 31 Jahre alt. Im Alter von 15-16 Jahren wurde eine idiopathisch generalisierte Epilepsie mit Lidschlussmyoklonien diagnostiziert. Damals war es zu einem möglichen Anfallsgeschehen, im Rahmen eines Fahrradsturzes gekommen. Man ging jedoch davon aus, dass es zusätzlich zu sehr milden, von der Umgebung übersehenen, kleinen Anfällen (z.B. im Sinne von Blinzelabsencen) kam. Man vermutete, dass bei der Patientin mit hoher Wahrscheinlichkeit eine seltene Form einer Reflexepilepsie (eye closure seizures) vorliegt.

Die Geburt sowie die psychomotorische Entwicklung waren unauffällig.

Der EEG-Befund war pathologisch. Es zeigte sich ein Alpha-EEG mit intermittierenden generalisierten, eher posterior betonten epilepsietypischen

Mustern im Sinne von Polyspikes, zum Teil reaktiv. Im cMRT zeigten sich keine Auffälligkeiten. Insgesamt kann man sagen, dass es sich bei der Patientin um eine schwächere Anfallsform handelte als bei ihren Zwillingsbrüdern (siehe unten).

Behandelt wird die Indexpatientin II/1 mit Valproinsäure 300 mg 1-1-1 Tbl. Die Patientin ist darunter anfallsfrei und gibt keine unerwünschten Nebenwirkungen an.

II/2 und II/3 (Zwillingsbrüder) waren zum Untersuchungszeitpunkt 28 Jahre alt. Im Alter von 3 Jahren kam es bei II/2 zum erstmaligen Anfallsereignis. Es wurde jedoch erst einige Jahre später eine idiopathisch generalisierte Epilepsie mit lidschlussinduzierten Myoklonien und Grand-mal-Anfällen diagnostiziert. Zuvor zeigten sich vermutlich bisher übersehene bzw. falsch gedeutete Blinzelanfälle (Lidkloni, zum Teil mit kurzen Absencen), und im Alter von ungefähr 11 Jahren kam es zu vorwiegend tonisch geprägten Grand-mal-Anfällen.

Bei Patient II/2 kam es bisher zu einem derartig großen Anfall. Vor dem großen Anfall traten Absencen auf (vorwiegend abends). Der Patient war zu jeder Zeit ansprechbar gewesen. Der Anfall selbst fand im Schlaf statt. Der Patient war bewusstlos, krampfte mit den Armen und Beinen. Der Anfall dauerte etwa eine Minute an. Die Lidschlussmyoklonien traten unabhängig von den Anfällen auf. Der letzte Anfall fand in der Pubertät statt.

Die Geburt und die psychomotorische Entwicklung waren soweit unauffällig.

Im EEG zeigte sich ein pathologischer Befund: ein Alpha-EEG mit durch Augenschluss reproduzierbar getriggerten, generalisierten und occipital betonten epilepsietypischen Mustern, die zum Teil mit Lidkloni assoziiert waren. Das cMRT zeigte keine Auffälligkeiten.

Der Indexpatient II/2 wird mit Valproinsäure 300 mg 1-0-1 Tbl. behandelt, ist darunter vollständig anfallsfrei und zeigt keine unerwünschten Nebenwirkungen.

Bei Patient II/3 sind die Anfälle am stärksten ausgeprägt. Alle vier Wochen kommt es zu einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall.

Im EEG zeigte sich ein pathologischer Befund: durchgehend leichte Allgemeinveränderungen mit bilateral frontaler Theta-Aktivität. Keine epilepsietypischen Muster. Das cMRT war ebenfalls unauffällig.

Der Indexpatient II/3 wird mit Levetiracetam 1500 mg 1-0-1 Tbl. und Valproinsäure 500 mg 1-0-1 Tbl. behandelt. Unter dieser Therapie ist der Patient nicht anfallsfrei. Es kommt nach wie vor noch alle vier Wochen zu einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall. Ansonsten verträgt der Patient die Therapie gut.

Die molekulargenetischen Untersuchungen, die im Rahmen des europäischen Forschungsprojektes „Epicure“ durchgeführt wurden (GWAS-Analyse), waren bisher ergebnislos. Die GWAS-Analyse läuft weiter.

Zusammenfassend fanden sich folgende Resultate. Der Erkrankungsbeginn fand fast ausschließlich im Kindes- und Jugendalter statt. Bei allen Indexpatienten waren die Geburt, sowie die psychomotorische Entwicklung unauffällig gewesen. In den meisten Fällen waren die Indexpatienten medikamentös gut eingestellt, anfallsfrei und zeigten oft keine unerwünschten Nebenwirkungen. In den Familien zeigten sich unterschiedliche Epilepsieformen und Anfallsmuster, wobei die idiopathisch generalisierte Epilepsieform am häufigsten vorkam. Die Epilepsie begann mehrfach mit kleineren Anfällen, welche im Verlauf in größere Anfälle übergingen. Unterschiede waren in der Verteilung der betroffenen Patienten zu erkennen, welche sowohl innerhalb als auch außerhalb der Kernfamilie auftraten. Auffällig war, dass in der Kernfamilie (Geschwister) der Familie 4 und Familie 5, alle an einer idiopathisch generalisierten Epilepsie erkrankt waren. Überraschend war, dass in Familie 4 der Bruder der Indexpatientin die ersten idiopathisch generalisierten Anfälle mit 19 Jahren bekam, wohingegen bei allen anderen betroffenen Patienten der Erkrankungsbeginn, wie bereits erwähnt, im Kindesalter dokumentiert wurde.

4 DISKUSSION

Die Erwachsenenklinik des Epilepsiezentrums in Kehl-Kork ist eine Spezialklinik für Epilepsieerkrankungen. Die bearbeiteten Arztbriefe stammten von Spezialisten eines Epilepsiezentrums mit weitreichenden Analysemöglichkeiten. In der Studie von Leach et al. (2005) wurde ermittelt, dass Spezialisten, wie Neurologen, weniger Fehldiagnosen bei Epilepsiepatienten stellen, als nicht spezialisierte Ärzte (5,6% zu 18,9%). Diesen Ergebnissen zufolge kann bei der vorliegenden Studie von einem geringen Anteil an Fehldiagnosen ausgegangen werden. Hinzu kommt noch, dass zahlreiche IGE-Patienten über einen langen Zeitraum im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork betreut wurden.

Primäres Ziel dieser Arbeit war die klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsieformen (IGEs) von Erwachsenen und deren Outcome. Von den 336 auswertbaren erwachsenen IGE-Patienten waren 56,0% weiblich und 44,0% männlich. Somit konnte in der Erwachsenenklinik des Epilepsiezentrums Kehl-Kork ein tendenziell größerer Anteil an Frauen mit IGEs dokumentiert werden. Neligan et al. berichten in ihrem Übersichtsartikel von 2012, dass die meisten Fallstudien zu Epilepsieerkrankungen einen höheren Männeranteil ermittelt haben, wobei der Unterschied selten signifikant war und sich diese Statistik nicht nur auf IGEs beschränkt. In den zur Verfügung gestandenen Arztbriefen wurden zahlreiche Aufklärungsgespräche zu schwangerschaftsbedingten Medikamentenumstellungen dokumentiert. Theoretisch besteht die Möglichkeit, dass IGE-Patientinnen aufgrund einer spontanen oder geplanten Schwangerschaft gezielt den Rat eines Epilepsiespezialisten einholen, um die Missbildungsrisiken aufgrund von Antiepileptika zu minimieren. Dies könnte womöglich einen Einfluss auf die Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs gehabt haben. Um dies zu erörtern, bedarf es allerdings weitergreifenden Analysen, die nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit waren.

Ein zentrales Ziel der vorliegenden Arbeit war die Auszählung der dokumentierten IGE-Symptome und IGE-Unterformen der erwachsenen IGE-Patienten.

Die Auszählung der diagnostizierten IGE-Symptome hat gezeigt, dass generalisiert tonisch-klonische Anfälle die häufigste Anfallssymptomatik bei dem erwachsenen Patientenkollektiv darstellte. Diese Anfallsform trat sowohl isoliert (Grand-mal-Anfälle, Aufwach-Grand-mal-Anfälle), als auch sehr zahlreich in Kombination mit anderen Symptomen auf (Absencen und/oder Myoklonien).

Die Auszählung der dokumentierten IGE-Unterformen bzw. der IGE-Syndrome konnte ebenfalls den dominierenden Anteil an Patienten mit isoliert auftretenden generalisiert tonisch-klonischen Anfällen bestätigen. Bei 42,3% des Patientenkollektivs wurde eine Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen mit und ohne tageszeitliche Anbindung (EGMA und EGTKA) diagnostiziert. Demgegenüber war der Anteil einiger klassischer IGE-Syndrome, wie die Absence Epilepsie des Kindesalters (CAE), die Absence Epilepsie des Jugendalters (JAE) und die Juvenile myoklonische Epilepsie (JME), unerwartet gering. Bei 15,2% der erwachsenen Patienten wurde JME diagnostiziert. Bei JAE waren es lediglich 0,6% und bei CAE sogar nur 0,3% des Patientenkollektivs. Fraglich ist, ob dieser geringe Anteil der klassischen Epilepsieformen durch die zahlreichen Patienten zustande kam, die nicht eindeutig einem Epilepsie-Syndrom bzw. einer IGE-Unterform zugewiesen werden konnten. Immerhin war die IGE-Unterform bei 41,1% der Patienten nicht eindeutig oder gar nicht dokumentiert und damit in dieser Arbeit als „unklar“ definiert.

Vergleicht man hierzu die Ergebnisdarstellung der Symptome mit der Ergebnisdarstellung der Syndrome, so wird offensichtlich, dass bei der Auszählung der Symptome deutlich weniger Diagnosen „ unklar“ waren (2,7%). Dies führte in der vorliegenden Arbeit dazu dass die Verteilung der Symptome das ausgewählte Patientenkollektiv besser charakterisieren als die Verteilung der Syndrome/Unterformen.

Auf der Suche nach weiteren Erklärungen für die ermittelte Verteilung der IGE-Syndrome gibt es weitere Diskussionsansätze. Zum einen könnte die geringe Anzahl an JAE- und CAE-Diagnosen damit zusammenhängen, dass diese Syndrome üblicherweise im Zusammenhang mit einem altersgebundenen Beginn

diagnostiziert werden und gerade deshalb nicht sehr zahlreich in der Erwachsenenklinik diagnostiziert bzw. dokumentiert wurden.

Eine weitere Interpretationsmöglichkeit liefert das bereits zahlreich dokumentierte Hinzukommen von generalisiert-tonisch klonischen Anfällen bei CAE, JAE und JME im Laufe des Heranwachsens bzw. mit fortschreitender Epilepsieerkrankung (Kao u. Rao 2012; Weber u. Lerche 2010). Diese Veränderung der Anfallssymptomatik im Laufe des Heranwachsens bietet ebenfalls eine mögliche Erklärung für das zahlreiche Auftreten von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen in Kombination mit anderen Symptomen in der vorliegenden Arbeit. Ein eindrückliches Beispiel für diese Hypothese bietet die Symptomverteilung der JME-Patienten in dieser Arbeit. Von 51 Patienten, bei denen JME diagnostiziert bzw. dokumentiert wurde, haben 33 Patienten zusätzlich generalisiert tonisch-klonische Anfälle, zwei davon haben die Anfälle während der Aufwachphase. Schwerer zu interpretieren sind jedoch die fünf weiteren JME-Patienten, die neben Myoklonien und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen auch Absencen hatten. Bei einem Patienten gingen sogar vier unterschiedliche Symptombeschreibungen mit einer JME-Diagnose einher. Auch bei den Patienten, bei denen JAE (zwei Patienten) und CAE (ein Patient) diagnostiziert wurde, wurden zusätzlich generalisiert tonisch-klonische Anfälle dokumentiert. Die geringe Patientenanzahl bei JAE und CAE ist jedoch nicht sehr aussagekräftig.

Des Weiteren wird diskutiert, ob einige IGE-Syndrome eine bisher nicht beachtete Chance zur „Ausheilung“ haben. Wie bereits im einleitenden Teil dieser Arbeit beschrieben, lassen die Ergebnisse von Pavlovic et al. (2011) vermuten, dass die Chance auf eine „Ausheilung“ bei CAE und JAE größer ist als bei GTKA und JME. Der geringe Anteil an JAE- und CAE-Diagnosen in der vorliegenden Arbeit könnte mitunter durch „Ausheilungen“ dieser Syndrome interpretiert werden. Es konnte jedoch nicht anhand der zur Verfügung stehenden Arztbriefe der Erwachsenklinik belegt werden. Darüber hinaus ist der Anteil der JME-Diagnosen in der vorliegenden Arbeit (15,2% des Patientenkollektivs) ebenfalls geringer im Vergleich zu den Angaben von Kao und Rao aus dem Jahr 2012 (JME-Verteilung: 20-27% aller IGE-Diagnosen).

Nicht zuletzt bietet auch die Formulierung von Kao und Rao (2012), dass sich die IGE-Unterformen wandeln und ineinander übergehen können, eine mögliche Ursache für den hohen Anteil an generalisiert tonisch-klonischen Anfällen und den geringen Anteil an den klassischen Epilepsie-Syndromen JAE und CAE. Die genaue Ursache konnte jedoch in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Vielmehr hat die Analyse der Arztbriefe ergeben, dass bereits der unterschiedliche Informationsgehalt der Diagnosen zu Einschränkungen bei der Auszählung und der Darstellung der IGE-Unterformen geführt haben. Gezeigt hat sich dies z.B. an der hohen Anzahl von Patienten (41,1%), bei denen entweder keine Angaben zu einer IGE-Unterform dokumentiert wurden oder die Unterform unklar war. Eine weitere Einschränkung erfolgte durch den lückenhaften Informationsgehalt der Wirkungsweise der Medikation.

Der dominierende Anteil an erwachsenen IGE-Patienten mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen lassen Raum für Interpretationen und Spekulationen. Die Analyse der Arztbriefe hat jedoch gezeigt, dass aktuelle Diskussionsansätze, wie eine Veränderung bzw. Wandlung der Symptomatik oder die Ausheilung von Syndromen, nicht herausgearbeitet werden konnten. Eine Veränderung der Symptomatik wurde in wenigen Fällen dokumentiert („früher auch Absencen“), eine lückenlose Dokumentation war diesbezüglich jedoch nicht möglich. Um diesen aktuellen Diskussionsansätzen gerecht zu werden, müssten weitergehende Studien durchgeführt werden. Eine Möglichkeit bestünde darin, alle IGE-Patienten herauszufiltern, die bereits im Kindesalter Patienten des Epilepsiezentrums waren. Langzeitdokumentationen von IGE-Patienten könnten Aufschluss darüber geben, ob generalisiert tonisch-klonische Anfälle im Laufe der Erkrankung bei einigen Patienten hinzukommen und ob gewisse IGE-Syndrome oder Symptome das Potential zur Ausheilung haben. Eine weitere Möglichkeit zur Evaluierung der besagten Diskussionsansätze bieten zielgerichtete und prospektive Langzeitstudien.

Unterstützend könnte man die Dokumentationsweise der Arztbriefe weitergehend strukturieren. Durch stichwortartige Strukturierungen der Hauptdiagnose bzw. der wichtigsten Informationen bezüglich der Diagnose, könnte die

Informationsverarbeitung vereinfacht werden. Eine verpflichtende Strukturierung der Hauptdiagnose bezüglich der Ursache (idiopathisch; symptomatisch; kryptogen), der Aktivierung (generalisiert; fokal; sekundäre Generalisierung), der Symptome (jeweilige Symptombezeichnung; Symptom unklar; frühere Symptome) und der Unterformen (jeweilige Unterform bzw. Syndrom; unklare Unterform; Mischform) könnte die Informationsverarbeitung erleichtern und eine lückenlose Charakterisierung eines Patientenkollektivs begünstigen. Dieser Vorschlag, einer zunehmenden stichwortartigen Strukturierung der Arztbriefe, ist grundsätzlich nichts Neues, sondern wurde bereits an anderer Stelle im Untersuchungszeitraum 2003-2008 beobachtet. Die Veränderung der Dokumentation der Anfallssituation und der Wirkungsweise der Medikation (Nebenwirkungen), hin zu einer stichwortartigen Dokumentationsweise, führten zu einer enormen Beschleunigung der Informationsverarbeitung.

Die weitere Charakterisierung des erwachsenen IGE-Patientenkollektivs beschäftigte sich mit dem Outcome der Patienten. Ausgehend von allen ausgewerteten IGE-Patienten nahmen lediglich 4,2% keine Medikamente ein. Alle übrigen Patienten (95,8%) nahmen Medikamente ein. Eine notwendige, lebenslange Medikamenteneinnahme ist zunächst nichts Neues, sondern wird auch in der Studie von Kao und Rao (2012) für gewisse Epilepsie-Syndrome (z.B. JME) erwähnt. In der vorliegenden Studie wurden bei den Patienten, die keine Medikamente einnahmen, unterschiedliche IGE-Unterformen bzw. IGE-Symptome diagnostiziert. Überwiegend konnten generalisiert tonisch-klonische Anfälle verzeichnet werden. In einigen Fällen wurden zudem noch Absencen oder Myoklonien diagnostiziert. Bei einer anfallsfreien weiblichen Patientin, die keine Medikamente einnahm, wurde in der vorliegenden Arbeit ein Janz-Syndrom diagnostiziert.

Den Arztbriefen war zu entnehmen, dass bei Anfallsfreiheit tendenziell die Beibehaltung der Medikation empfohlen wurde und in einigen Fällen ausdrücklich auf die Gefahr von wiederkehrenden Anfällen beim Versuch des plötzlichen sowie des kontrollierten Absetzens von Medikamenten hingewiesen wurde. Demgegenüber werfen die Ergebnisse von Pavlovic et al. (2011) die Frage auf, ob

die Prognosen zum Krankheitsverlauf der einzelnen IGEs nicht viel differenzierter von einander betrachtet werden müssen. In ihrer Studie zur kontrollierten Absetzung der Medikation bei Anfallsfreiheit wurde festgestellt, dass die Rückfallquoten bei den einzelnen IGE-Syndromen unterschiedlich ausfielen. Die geringste Rückfallquote wurde bei CAE (6,2%) verzeichnet. Bei JAE waren es 50%, bei GTKA (idiopathische Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen) waren es 80% und bei JME haben alle Patienten Rückfälle erlitten. Aufgrund der gefährlichen Folgen, die ein unkontrollierter Anfall im Alltagsgeschehen haben kann (z.B. beim Autofahren), wurde in der vorliegenden Studie ein Absetzen der Medikation nur selten angestrebt und in einigen Fällen wurden sogar unangenehme Nebenwirkungen von Medikamenten in Kauf genommen. Angesichts der Tatsache, dass die Studienergebnisse von Pavlovic et al. (2011) im Zeitraum der vorliegenden Studie (2003-2008) noch nicht veröffentlich waren, erscheint diese Vorgehensweise jedoch nicht verwunderlich, sondern war im besagten Zeitraum die akzeptierte Vorgehensweise.

In der vorliegenden Arbeit waren 75% des IGE-Patientenkollektivs anfallsfrei, in Verbindung mit einer Medikamenteneinnahme. Lediglich bei 23,2% der IGE-Patienten wurden Anfälle dokumentiert (bei 1,8% wurde keine Angabe zur Anfallssituation gemacht). Somit untermauert das Ergebnis der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse von Kao und Rao (2012), die ebenfalls eine gute Behandelbarkeit von idiopathisch generalisierten Epilepsien dokumentierten. Die Analyse der einzelnen IGE-Unterformen bezüglich der Anfallssituation brachte hervor, dass bei der personenstärksten IGE-Unterform EGTKA/EGMA tendenziell mehr Patienten anfallsfrei (81%) waren als im Vergleich mit dem Gesamtdurchschnitt. Demgegenüber wiesen die beiden Kategorien „unklar“ und „JME“ im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv tendenziell weniger Patienten mit Anfallsfreiheit auf („unklar“: 71,7% anfallsfrei; „JME“: 68,8% anfallsfrei). Die übrigen vier IGE-Unterformen dieser Studie (JAE, CAE, GEFS+, Jeavons-Syndrom) haben alle eine geringe Patientenanzahl von jeweils nur ein oder zwei Patienten. Aufgrund der geringen Personenanzahl muss bei diesen IGE-

Unterformen von einer geringen Aussagekraft bezüglich der Anfallssituation ausgegangen werden.

In der vorliegenden Studie entwickelten 25,9% Nebenwirkungen aufgrund der Medikation. Mehr als die Hälfte (53,9%) hatten keine Nebenwirkungen und von 16,1% der Patienten konnten keine genauen Informationen zur Wirkungsweise der Medikation aus den Arztbriefen gewonnen werden. Im Vergleich zum Gesamtdurchschnitt wurden in den Gruppen „unklar“ und JME weniger Patienten mit Nebenwirkungen und mehr Patienten ohne Nebenwirkungen dokumentiert. Demgegenüber hatten bei der Gruppe EGTKA/EGMA mehr Patienten Nebenwirkungen aufgrund der Medikation und weniger Patienten waren nebenwirkungsfrei. Bei den übrigen IGE-Unterformen dieser Arbeit (JAE, CAE, GEFS+, Jeavons-Syndrom) war der Vergleich mit dem Gesamtdurchschnitt aufgrund der geringen Personenanzahl wiederum nicht aussagekräftig.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass bei Patienten, die ausschließlich generalisiert tonisch-klonische Anfälle haben die Anfallsfreiheit über dem Durchschnitt liegt, aber bei der gleichen Patientengruppe überdurchschnittlich viele Nebenwirkungen auftreten. Demgegenüber konnten bei den Patienten mit JME und den Patienten mit IGE-Mischformen (Gruppe „unklar“) weniger anfallsfreie Patienten dokumentiert werden. Die Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen war jedoch geringer.

Abschließend wurden alle Patienten mit weiteren Epilepsieerkrankungen in der Familie ausgezählt. Bei 18,2% der ausgewählten 336 IGE-Patienten wurde mindestens eine weitere Epilepsie-Erkrankung in der Familie beschrieben. Bei 2,4% des Patientenkollektivs wurden familiär gehäuft auftretende Epilepsien ermittelt. Die Familienanamnese der Patienten mit gehäuft auftretenden Epilepsien hat jedoch keine weiteren Erkenntnisse hervorgebracht.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war eine retrospektive klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien von Erwachsenen und deren Outcome. Die Studie wurde in der Erwachsenenklinik des Epilepsiezentrums in Kehl-Kork durchgeführt. Zur Verfügung standen alle Arztbriefe die in der Zeit von 2003-2008 erstellt wurden. Die Charakterisierung des Patientenkollektivs umfasste die Verteilung des Geschlechts, die Analyse der Anfallssituation, die Wirkungsweise der Medikation, eine Familienanamnese, die Verteilung der Epilepsie-Symptome, die Auszählung aller idiopathisch generalisierten Epilepsieformen bzw. Epilepsie-Syndrome und eine Familienanamnese von Patienten mit familiär gehäuft auftretenden Epilepsien.

Das ausgearbeitete Patientenkollektiv umfasste 336 Erwachsene mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie. Davon waren 56% weiblich und 44% männlich. Nahezu alle ausgewählten Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie nahmen Medikamente ein. Ein Viertel der Patienten hatte Nebenwirkungen aufgrund der Medikation. Die Hälfte der Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie war jedoch nebenwirkungsfrei. Die vorliegende Studie bestätigte eine gute Behandelbarkeit von idiopathisch generalisierten Epilepsieformen durch Medikamente. Dreiviertel des Patientenkollektivs waren durch die Einnahme der Medikamente anfallsfrei.

Die Auszählung der idiopathisch generalisierten Epilepsiesymptome konnte zeigen, dass generalisiert tonisch-klonische Anfälle die dominierende Anfallsform bei den erwachsenen Patienten darstellte. Diese Anfallsform trat sowohl isoliert als auch in zahlreichen unterschiedlichen Kombinationen mit anderen Anfallsformen, wie Myoklonien und Absencen, auf. Isolierte generalisierte tonisch-klonische Anfälle mit und ohne tageszeitliche Anbindung traten bei 42% des Patientenkollektivs auf. Die Auszählung der idiopathisch generalisierten Epilepsieformen verzeichnete demgegenüber einen geringen Anteil einiger klassischer Unterformen. Lediglich bei 15,2% der erwachsenen Patienten wurde eine Juvenile myoklonische Epilepsie bzw. ein Janz-Syndrom in den Arztbriefen

dokumentiert. Eine Absence Epilepsie des Jugendalters wurde bei 0,6% des Patientenkollektivs vermerkt. Die Absence Epilepsie des Kindesalters (auch Pyknolepsie genannt) und die generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom wurde jeweils nur bei 0,3% der Patienten dokumentiert. Die übrigen Patienten (41%) konnten nicht eindeutig einer klassischen idiopathisch generalisierten Epilepsieform zugewiesen werden. In dieser Gruppe waren zahlreiche Patienten mit unterschiedlichen Symptomkombinationen vereint.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass der Anteil an idiopathisch generalisierten Epilepsieformen mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen im Erwachsenenalter überwiegt. Eine Zunahme von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen mit ansteigendem Alter oder fortschreitendem Krankheitsverlauf kann somit vermutet werden. Durch die vorliegende Arbeit konnte jedoch nicht abschließend geklärt werden, wodurch generalisiert tonisch-klonische Anfälle bei Erwachsenen gehäuft auftreten. Es konnte vielmehr festgestellt werden, dass der unterschiedliche Informationsgehalt der Diagnosen, insbesondere der dokumentierten Unterformen der idiopathisch generalisierten Epilepsien, die Analysemöglichkeiten diesbezüglich einschränkte. Aktuelle Diskussionsansätze, die einen dynamischen Verlauf von idiopathisch generalisierten Epilepsien annehmen oder das Ausheilen von bestimmten Unterformen diskutieren, konnten durch die Analyse der Arztbriefe nicht eindeutig evaluiert werden. Diese Thesen sollten durch zielgerichtete Langzeitstudien genauer untersucht werden. Diesbezüglich könnte eine strukturelle Überarbeitung der Dokumentationsweise der Arztbriefe zukünftige klinische Studien unterstützen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodle M, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel Jr J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshè SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology 2005-2009. Epilepsia 51: 676-685 (2010)

2. Commission for Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy: Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 34, Nr. 4: 592-596 (1993)

3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22: 489-501 (1981)

4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 30: 389-399 (1989)

5. Diakonie-Kork, Epilepsiezentrum Kork: http://www.diakonie-kork.de/de/diagnostik-behandlung/index.php (13.11.2012)

6. Engel Jr J: ILAE classification of epilepsy syndromes. Epilepsy Research 70S: 5-10 (2006)

7. Freitag CM, May TW, Pfäfflin M, König S, Rating D: Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. Epilepsia 42: 979-985 (2001)

8. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA: Descriptive Epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. Mayo Cin Proc 71: 576-586 (1996)

9. Kao A, Rao PM: Idiopathic generalized epilepsies. In: Stefan H, Theodore WH (Hrsg) Handbook of Clinical Neurology, Volume 107 (3rd series), Epilepsy, Part 1, Elsevier Amsterdam: 209-224 (2012)

10. Leach JP, Lauder R, Nicolson A, et al.: Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham Area Epilepsy Project. Seizure 14: 514-520 (2005)

11. Lerche H, Weber YG, Heils A: Genetik und Pathophysiologie idiopathischer Epilepsien. Nervenheilkunde 23: 188-196 (2004)

12. Neligan A, Hauser WA, Sander JW: The epidemiology of epilepsies. In: Stefan H, Theodore WH (Hrsg) Handbook of Clinical Neurology, Volume 107 (3rd series), Epilepsy, Part 1, Elsevier Amsterdam: 113-133 (2012)

13. Pavlovic M, Jovic N, Pekmezovic T: Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. Seizure: European Journal of Epilepsy, Volume 20, Issue 7: 520-525 (2011)

14. Poeck K, Hacke W: Neurologie. 12., aktualisierte und erweiterte Auflage. Springer, Heidelberg, S. 357 (2006)

15. Siemes H: http://www.epilepsie-informationen.de/Epilepsiesyndrome.htm (17.06.2011)

16. Weber YG, Lerche H: Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. Development Medicine & Child Neurology 50: 648-654 (2008)

17. Weber YG, Lerche H: Genetische Befunde bei Epilepsie und ihre Konsequenzen. Nervenheilkunde 5: 275-281 (2010)

18. Weber YG, Lerche H: Genetik der idiopathischen Epilepsien. Nervenarzt 84: 151-156 (2013)

19. Weber YG, Sander T, Lerche H: Idiopathische generalisierte Epilepsien. Zeitschrift für Epileptologie, Volume 24, Issue 2: 100-107 (2011)

7 ANHANG

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008). Die Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 1, der im Rahmen einer Familienanamnese von familiär gehäuft auftretenden Epilepsien erstellt wurde. 37

Abbildung 2: Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008). Die Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 2, der im Rahmen einer Familienanamnese von familiär gehäuft auftretenden Epilepsien erstellt wurde. 39

Abbildung 3: Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008). Die Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 3, der im Rahmen einer Familienanamnese von familiär gehäuft auftretenden Epilepsien erstellt wurde. 42

Abbildung 4: Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008). Die Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 4, der im Rahmen einer Familienanamnese von familiär gehäuft auftretenden Epilepsien erstellt wurde. 44

Abbildung 5: Klinische Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen im Epilepsiezentrum in Kehl-Kork (2003-2008). Die Abbildung zeigt den Stammbaum der Familie 5, der im Rahmen einer Familienanamnese von familiär gehäuft auftretenden Epilepsien erstellt wurde. 47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der idiopathisch generalisierten Epilepsie-Syndrome, die von der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) anerkannt sind und solche, die wahrscheinlich zu den idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGEs) gezählt werden können, aber nicht von der ILAE anerkannt sind (Tabelle in englischer Originalsprache). 4

Tabelle 2: Übersichtstabelle aller Parameter inklusive Einheiten, die bei der vorliegenden klinischen Charakterisierung idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGEs) von Erwachsenen erhoben wurden. 13

Tabelle 3: Arbeitsschritte zur Auswahl geeigneter Patienten aus dem ursprünglichen Datensatz. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie; GWAS = Genome-Wide Association Study. 16

Tabelle 4: Verteilung des Geschlechts des ausgewählten Patientenkollektivs (n= 336). Abkürzungen: IGE = idiopathisch generalisierte Epilepsie. 17

Tabelle 5: Verteilung des Patientenkollektivs in Bezug zum Geburtsjahr. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie. 19

Tabelle 6: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die diagnostizierten Epilepsie-Symptome. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie; GTKA = Generalisiert tonisch-klonische Anfälle ohne tageszeitliche Anbindung; GTKA (Aufwachphase) = Generalisiert tonisch-klonische Anfälle, die an die Aufwachphase gebunden sind; Unklar = Keine ausdrückliche Dokumentation der Symptome in den Arztbriefen. Mehrfachnennungen von Symptomen sind durch ein Plus-Zeichen (+) dargestellt. 22

Tabelle 7: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Epilepsie-Syndrome/-Unterformen. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie; EGTKA = Epilepsie mit Grand-mal Anfällen ohne tageszeitliche Anbindung; EGMA = Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal Anfällen; Unklar = keine ausdrückliche Dokumentation des Epilepsie-Syndroms in den Arztbriefen; JME = Juvenile myoklonische Epilepsie/

Janz-Syndrom; JAE = Absence Epilepsie des Jugendalters; GEFS+ = Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom; Jeavons-Syndrom = Idiopathisch generalisierte Epilepsie mit Lidmyoklonien und Absencen (nicht von der International League Against Epilepsie anerkannt); CAE = Absence Epilepsie des Kindesalters/ Pyknolepsie... 25

Tabelle 8: Verteilung des Patientenkollektivs in Bezug auf die IGE-Unterformen/-Syndrome und die Symptome. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie; EGTKA = Epilepsie mit Grand-mal Anfällen ohne tageszeitliche Anbindung; EGMA = Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal Anfällen; JME = Juvenile myoklonische Epilepsie/ Janz-Syndrom; JAE = Absence Epilepsie des Jugendalters; GEFS+ = Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom; Jeavons-Syndrom = Idiopathisch generalisierte Epilepsie mit Lidmyoklonien und Absencen (nicht von der International League Against Epilepsie anerkannt); CAE = Absence Epilepsie des Kindesalters/ Pyknolepsie. GTKA = Generalisiert tonisch-klonische Anfälle ohne tageszeitliche Anbindung; GTKA (Aufwachphase)= Generalisiert tonisch-klonische Anfälle, die an die Aufwachphase gebunden sind. Mehrfachnennungen von Symptomen sind durch ein Plus-Zeichen (+) dargestellt. 26

Tabelle 9: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Anfallssituation. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie. 29

Tabelle 10: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Anfallssituation und die diagnostizierten IGE-Unterformen/-Syndrome. Ergebnisdarstellung der Patientenanzahl und des Anteils in Prozent (%) in Bezug zur Anfallssituation. Abkürzungen: IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie; K.A.= Keine Angaben in den Arztbriefen; EGTKA = Epilepsie mit Grand-mal Anfällen ohne tageszeitliche Anbindung; EGMA = Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal Anfällen; Unklar = keine ausdrückliche Dokumentation des Epilepsie-Syndroms in den Arztbriefen; JME = Juvenile myoklonische Epilepsie/ Janz-Syndrom; JAE

= Absence Epilepsie des Jugendalters; GEFS+ = Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom; Jeavons-Syndrom = Idiopathisch generalisierte Epilepsie mit Lidmyoklonien und Absencen (nicht von der International League Against Epilepsie anerkannt); CAE = Absence Epilepsie des Kindesalters/ Pyknolepsie. 30

Tabelle 11: Die Tabelle zeigt die Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Wirkungsweise der Medikation. 32

Tabelle 12: Die Tabelle zeigt die Verteilung der anfallsfreien Patienten (n= 252) in Bezug auf die Wirkungsweise der Medikation. 33

Tabelle 13: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Wirkungsweise der Medikation und die IGE-Syndrome/-Unterformen. Abkürzungen: EGTKA = Epilepsie mit Grand-mal Anfällen ohne tageszeitliche Anbindung; EGMA = Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal Anfällen; Unklar = keine ausdrückliche Dokumentation des Epilepsie-Syndroms in den Arztbriefen; JME = Juvenile myoklonische Epilepsie/ Janz-Syndrom; JAE = Absence Epilepsie des Jugendalters; GEFS+ = Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus-Syndrom; Jeavons-Syndrom = Idiopathisch generalisierte Epilepsie mit Lidmyoklonien und Absencen (nicht von der International League Against Epilepsie anerkannt); CAE = Absence Epilepsie des Kindesalters/ Pyknolepsie... 34

Tabelle 14: Verteilung des Patientenkollektivs (n= 336) in Bezug auf die Familienanamnese. Familienanamnese „Positiv“= weitere Epilepsieerkrankung in der erweiterten Familie (Kinder, Eltern, Großeltern). Familienanamnese „Unauffällig“ = keine weitere Epilepsieerkrankung in der Familie bzw. keine Angaben zu weiteren Epilepsieerkrankungen in der Familie. 36

Universitätsklinikum Ulm

Universitätsklinikum Ulm – Poliklinik für Neurologie, D- 89075 Ulm

Poliklinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. A.C. Ludolph
Steinhövelstraße 9, 89075 Ulm

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

‚Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen'

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des oben genannten Forschungsprojektes sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir Dr..... ausreichend erklärt.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten.
Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.
Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....
(Name des Patienten)

.....
Ort, Datum (Unterschrift des Patienten)

INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden
2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....
(Name des Patienten)

.....
Ort, Datum (Unterschrift des Patienten)

Briefkopf jeweiliges Zentrum

Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, sehr geehrte Familienangehörige,

mit diesem Schreiben bitte ich Sie um Ihre Mitarbeit bei einem Forschungsprojekt der Neurologischen Klinik der Universität Ulm, dass ich für sehr wichtig halte und gerne unterstützen möchte. Es geht zum einen um die Erforschung der Ursachen von Epilepsien und ähnlichen Erkrankungen mit anfallsartigen Störungen, wie Migräne oder Störungen des Bewegungsablaufs. Zum zweiten geht es um die Frage, warum Medikamente, die zur Behandlung von Epilepsien eingesetzt werden, bei vielen Menschen mit Epilepsie gut wirken, bei manchen aber auch nicht. Da ich in meiner **epileptologischen Schwerpunktpraxis/neurologischen Praxis** sehr viele Menschen mit Epilepsie betreue, haben sich die verantwortlichen der Studie, Herr Prof. Lerche und Frau PD Dr. Weber, an mich gewandt.

Epilepsien sind durch eine vorübergehende Veränderung der Erregbarkeit von Nervenzellen gekennzeichnet und äußern sich in unterschiedlichen Formen von epileptischen Anfällen. Diese können fokal, d.h. auf eine Hirnregion beschränkt, oder generalisiert sein. Bei generalisierten epileptischen Anfällen kommt es zu einer Einschränkung des Bewusstseins. Unter Umständen besteht bei Ihnen oder einem Ihrer Verwandten auch nur ein charakteristisches Merkmal in der Hirnstromkurve (Elektroenzephalogramm = EEG), was gar nicht mit Anfällen einhergehen muss.

Viele Epilepsien haben eine erbliche (genetische) Ursache, selbst wenn außer Ihnen niemand in der Familie eine Epilepsie hat. Dies erklärt man damit, dass viele kleinere genetische Veränderungen zusammenkommen müssen, damit Epilepsie entstehen kann. Wenn diese Veränderungen nur zum Teil bei Ihren Familienmitgliedern bestehen, leiden diese dann nicht an einer Epilepsie.

Epilepsien werden immer zuerst mit Medikamenten behandelt. Es ist bis heute unklar, warum eine Gruppe von Patienten sofort auf Medikamente anspricht, so daß keine weiteren Anfälle mehr auftreten, und andere nicht. Ebenso ist es nicht geklärt, warum Nebenwirkungen von Medikamenten bei einer Gruppe von Patienten auftreten und bei anderen nicht. Es wird vermutet, dass die Reaktion auf Medikamente durch die Erbanlagen mitbestimmt wird, also auch einen genetischen Hintergrund hat.

Die Ursache der meisten genetisch bedingten Epilepsien ist bis heute unbekannt. Das Ziel unserer Untersuchungen ist es, die zugrunde liegende genetische Veränderung

Briefkopf jeweiliges Zentrum

durch Untersuchungen des Erbmaterials, der DNA, zu identifizieren. Ebenso soll ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Ansprechen der Epilepsie auf Medikamente und Erbgut-Veränderungen ermittelt werden. Das wird uns helfen, sowohl den Krankheitsmechanismus der Epilepsie als auch den Mechanismus des Nicht-Ansprechens auf Medikamente zu verstehen. Dadurch möchten wir in der Zukunft neue Therapiemöglichkeiten für die bei Ihnen bestehende und für andere ähnlich verlaufende Erkrankungen erforschen.

Was kommt auf Sie zu, wenn Sie bei der Studie mitmachen?
Wenn Sie bereit sind, bei der Studie mitzuwirken, erhalten die Mitarbeiter der Neurologischen Klinik der Universität Ulm, die mit diesem Projekt betraut sind, Einsicht in Ihre medizinische Akte in meiner Praxis/Ambulanz. Daraufhin würden Sie telefonisch kontaktiert. In diesem Gespräch wird es um die Aktualisierung und Vervollständigung der medizinischen Daten gehen. Als letztes wäre eine Blutuntersuchung notwendig. Hierzu würden wir Ihnen ein Blutentnahme-Set mit frankiertem Rückumschlag zuschicken. Die Blutentnahme kann bei der nächsten Vorstellung in meiner Praxis oder auch beim Hausarzt erfolgen.

Wie können Sie uns unterstützen?
Wenn Sie und/oder Ihre Familienangehörigen uns unterstützen wollen, worum ich Sie sehr bitten möchte, dann treten Sie bitte mit meinen Kollegen der Universität Ulm in Kontakt oder faxen/schicken Sie beiliegendes Antwortformular mit dem beiliegenden frankierten Rückumschlag an die unten stehende Adresse zurück:

PD Dr. Y. Weber, Prof. H. Lerche
Neurologische Universitätsklinik Ulm, Zentrum für Klinische Forschung
Helmholtzstr. 8/1, 89081 Ulm
Tel 0731/500-63035 oder 0731/177-5228, Fax 0731/177-1202
e-mail yvonne.weber@uni-ulm.de

Selbstverständlich gebe ich Ihre persönlichen Daten nicht von mir aus an Kollegen weiter. Ich bitte Sie daher, direkt selbst mit den Kollegen der Universität Ulm in Kontakt zu treten. Alle erhobenen persönlichen Daten, einschließlich der späteren Untersuchungsergebnisse, werden absolut vertraulich behandelt.

Mit herzlichem Dank für Ihre Mithilfe verbleibe ich
mit freundlichen Grüßen

PD/Prof. Dr. med._____

Anlage

Briefkopf jeweiliges Zentrum

An
PD Dr. Y. Weber
Neurologische Universitätsklinik
Zentrum Klinische Forschung
Helmholtzstrasse 8/1
89081 Ulm

oder **Fax 0731-177-1202** oder email **yvonne.weber@uni-ulm.de**

Name, Vorname .....

Straße, Hausnummer .....

PLZ, Ort .....

Ich bin tagsüber telefonisch erreichbar unter Tel.: .....

O Ich oder ein Familienangehöriger möchten an den im Brief beschriebenen Untersuchungen teilnehmen. Bitte nehmen Sie schriftlich oder telefonisch mit uns Kontakt auf.

O Bitte rufen Sie mich für weitere Informationen/Absprachen an.

O Ich selbst will/kann an den Untersuchungen nicht teilnehmen. Bitte setzen Sie sich jedoch mit folgendem interessierten Angehörigen in Kontakt:

Name, Vorname .....

Straße, Hausnummer .....

PLZ, Ort .....

Tel.: .....

O Nein, wir möchten an den vorgeschlagenen Untersuchungen nicht teilnehmen. Kommentar:

Rückantwort auf eine Patienteninformation bezüglich einer Untersuchung bei Patienten mit fokaler Epilepsie (Anschreiben aus dem Epilepsiezentrum Kork)

An

PD Dr. Y. Weber
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
Hertie Institut für klinische Hirnforschung
Hoppe-Seyler Strasse 3
72076 Tübingen

Name, Vorname.....

Straße, Hausnummer.....

PLZ, Ort.....

Ich bin tagsüber telefonisch erreichbar unter:.....

O Ich oder ein Familienangehöriger möchten an den im Brief beschriebenen Untersuchungen teilnehmen. Bitte nehmen Sie schriftlich oder telefonisch mit uns Kontakt auf. Ich stimme hiermit auch zu, dass die an der Studie beteiligten Ärzte Einblick in meine Krankenakte nehmen dürfen.

O Ich selbst will/kann an den Untersuchungen nicht teilnehmen. Bitte setzen Sie sich jedoch mit folgendem interessierten Angehörigen in Kontakt:

Name, Vorname .....

Straße, Hausnummer .....

PLZ, Ort .....

Tel.: .....

O Nein, wir möchten an den vorgeschlagenen Untersuchungen nicht teilnehmen. Kommentar:

Briefkopf Kork

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, sehr geehrte Familienangehörige,

mit diesem Schreiben möchte Sie um die Unterstützung des unten beschriebenen Forschungsprojektes bitten, da es sich um eine für alle Betroffenen mit Epilepsie wichtigen Fragestellung geht.

Die Ursache vieler genetisch bedingter Epilepsien ist bis heute unbekannt. Darüber hinaus weiß man wenig über die Mechanismen, die für das Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf eine antiepileptische Therapie verantwortlich sind. Ziel der Untersuchungen ist es, die möglicherweise zugrunde liegende genetischen Veränderungen durch Untersuchungen des Erbmaterials, der DNA, zu identifizieren. Das wird uns helfen, den Krankheitsmechanismus zu verstehen und dadurch in der Zukunft neue Therapiemöglichkeiten für die bei Ihnen bestehende und für andere, ähnlich verlaufende Erkrankungen zu erforschen.

Wie können Sie uns unterstützen?
Wenn Sie und/oder Ihre Familienangehörigen uns unterstützen wollen, treten Sie bitte mit meinen Kollegen, Frau PD Dr. Weber oder Herrn Prof. Dr. Lerche, in Kontakt und schicken Sie beiliegendes Antwortformular zurück. Aufgrund der ärztlichen Schweigepflicht darf ich Ihre Daten nur dann an die Kollegen weitergeben, wenn Sie schriftlich zugestimmt haben. Alle erhobenen persönlichen Daten, einschließlich der späteren Untersuchungsergebnisse, werden absolut vertraulich behandelt. Sie erhalten dazu noch genauere Informationen, wenn Sie uns unterstützen und an den Untersuchungen teilnehmen möchten.
IHRE WEITERE BEHANDLUNG FINDET NATÜRLICH UNABHÄNGIG DAVON IM EPILEPSIEZENTRUM KORK STATT.

Mit herzlichem Dank für Ihre Mithilfe verbleibe ich
mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. B. Steinhoff

Universitätsklinikum Ulm

Poliklinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. A.C. Ludolph

Universitätsklinikum Ulm – Poliklinik für Neurologie, D- 89075 Ulm

Steinhövelstraße 9
89075 Ulm
Tel. (07 31) 5002 -7970, Fax: -7979
RKU, Oberer Eselsberg 45

Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen

P A T I E N T E N - I N F O R M A T I O N

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wie Ihnen Ihr Arzt schon erläutert hat, besteht bei Ihnen oder einem Ihrer Verwandten die Anlage zu einer Epilepsie oder einer ähnlichen Erkrankung. Epilepsien sind durch vorübergehende Veränderungen der Erregbarkeit von Nervenzellen gekennzeichnet und äußern sich in unterschiedlichen Formen von epileptischen Anfällen. Diese können fokal, d.h. auf eine Hirnregion beschränkt, oder generalisiert sein und so das ganze Gehirn mit erfassen. Unter Umständen besteht bei Ihnen auch nur ein charakteristisches Merkmal in der Hirnstromkurve (Elektroenzephalogramm = EEG), das erblich ist und nicht zwangsläufig zu einer klinischen Symptomatik, d.h. zu einer für Sie spürbaren Krankheit führt.
Neben den Epilepsien gibt eine ganze Reihe ähnlicher Erkrankungen des Nervensystems, die auch mit attackenartigen, vorübergehenden Beschwerden einhergehen, wie Migräne, Störungen der Koordination (episodische Ataxien), oder plötzlich einsetzende (paroxysmale) Bewegungsstörungen. Bei den episodischen Ataxien und paroxysmalen Bewegungsstörungen kommt es zu einer plötzlich für Sekunden, Minuten oder auch Stunden anhaltenden Störung der Koordination, des Bewegungsablaufs oder auch zu unwillkürlichen, spontanen Bewegungen.

Die Ursache der bei Ihnen bestehenden Erkrankung ist wahrscheinlich zumindest zum Teil erblich (genetisch) bedingt, wobei dies einen oder mehrere Defekte der Erbsubstanz betreffen kann, je nach Art der Erkrankung. Das Ziel unserer Untersuchungen ist es, diese genetische(n) Veränderung(en) durch verschiedene Untersuchungen ihres Erbmaterials, der DNA, zu entschlüsseln. Das wird uns helfen, den Mechanismus der bei Ihnen oder Ihren Verwandten vorliegenden Erkrankung zu verstehen und dadurch in der Zukunft neue Behandlungsmöglichkeiten für diese Gruppe von Erkrankungen zu erforschen.

Zum anderen ist es bis heute unklar, warum manche Patienten sehr gut auf antiepileptische Medikamente ansprechen und andere nicht. Auch dies scheint zumindest zum Teil durch eine genetische Veranlagung bedingt zu sein, die im Rahmen unserer Untersuchungen ebenfalls entschlüsselt werden soll.

Da die Arbeiten sehr viel Zeit in Anspruch nehmen und es u.U. Jahre oder Jahrzehnte dauern wird, bis man den/die genetisch(en) Defekt(e) gefunden hat und dann erst beginnen kann, daraus eine neue Behandlung zu entwickeln, werden Sie persönlich wahrscheinlich nicht von den Untersuchungen profitieren können. Die Untersuchungsergebnisse werden aber anderen Patienten und Ihren Nachkommen zugute kommen.

Universitätsklinikum Ulm
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Ulm

Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Hans-Jürgen Müller-Arens

Vorstand: Prof. Dr. Richard Hautmann (Vors.),
Prof. Dr. Rolf Kreienberg (Stellv.), Albert Schira,
Prof. Dr. Guido Adler, Anna Maria Eisenschink

Baden-Württembergische Bank Ulm
Kto.-Nr. 110 130 0000, BLZ 630 201 30
Sparkasse Ulm
Kto.-Nr. 106 478, BLZ 630 500 00

Zu den Untersuchungen benötigen wir eine exakte Beschreibung und Klassifizierung Ihres Krankheitsbildes, der bisher verabreichten Medikamente und Angaben darüber, wie die Krankheit und Ihr Körper auf diese Medikamente reagiert haben (haben die Medikamente gegen die Anfälle geholfen? Hatten Sie Nebenwirkungen?). Diese Angaben erhalten wir durch die Erhebung der Krankengeschichte und durch Informationen von den vorbehandelnden Ärzten, die wir mit Ihrem Einverständnis gerne einholen möchten. Eine körperliche Untersuchung, sowie ein EEG oder eine Kernspintomographie des Kopfes sind ggf. bereits bei Ihrem behandelnden Neurologen durchgeführt worden, so dass diese Untersuchungen nur bei einigen Patienten notwendig sein werden. Beim EEG wird die Hirnstromkurve mit Oberflächenelektroden von der Kopfhaut abgeleitet. Die Untersuchung hat keine Nebenwirkungen und ist nicht schmerzhaft. Auch eine Kernspintomographie des Kopfes bietet keine Risiken.

Die Erbsubstanz für die geplanten Untersuchungen wird aus Blutzellen entnommen, weshalb wir Ihnen 20 ml Blut abnehmen möchten. Bei der Blutabnahme kann es gelegentlich zu einer Blutung an der Einstichstelle (Hämatom) kommen, oder in seltenen Fällen zu einer Infektion, die mit entsprechenden Medikamenten behandelt werden kann. Theoretisch kann dabei auch einmal ein Nerv verletzt werden, was in der klinischen Routine jedoch so gut wie nicht vorkommt.

Sie können auf der Einverständniserklärung selbst entscheiden, ob Ihnen die Ergebnisse unserer genetischen Untersuchungen mitgeteilt werden sollen oder nicht.

Freiwilligkeit:
An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen, dann werden sämtliche Proben sofort vernichtet. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung.

Erreichbarkeit des behandelnden Arztes:
Sollten zusätzliche Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit einen der folgenden Ansprechpartner erreichen:
Prof. Dr. H. Lerche 0731/177-5203 oder /177-0 oder 0731/500-63011
PD Dr. Y. Weber 0731/177-5228 oder /177-0 oder 0731/500-63011 oder 0731/500-63035

Versicherung:
Ihnen ist bekannt, daß Sie während der Teilnahme an dem Forschungsprojekt Versicherungsschutz genießen. Es gelten die allgemeinen Haftungsbedingungen. Einen Schaden, der Ihrer Meinung nach auf die klinische Studie zurückzuführen ist, melden Sie bitte unverzüglich dem behandelnden Arzt.

Vertraulichkeit/Datenschutz:
Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Projektes betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.
Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Datum Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Universitätsklinikum Ulm

Poliklinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. A.C. Ludolph

Universitätsklinikum Ulm – Poliklinik für Neurologie, D- 89075 Ulm

Steinhövelstraße 9
89075 Ulm
Tel. (07 31) 5002 -7970, Fax: -7979
RKU, Oberer Eselsberg 45

Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen

E L T E R N - I N F O R M A T I O N

Sehr geehrte Eltern,

wie Ihnen Ihr Arzt schon erläutert hat, besteht bei Ihrem Kind oder einem Ihrer bzw. seiner Verwandten die Anlage zu einer Epilepsie. Epilepsien sind durch vorübergehende Veränderungen der Erregbarkeit von Nervenzellen gekennzeichnet und äußern sich in unterschiedlichen Formen von epileptischen Anfällen. Diese können fokal, d.h. auf eine Hirnregion beschränkt, oder generalisiert sein und so das ganze Gehirn mit erfassen. Unter Umständen besteht bei Ihrem Kind auch nur ein charakteristisches Merkmal in der Hirnstromkurve (Elektroenzephalogramm = EEG), das erblich ist und nicht zwangsläufig zu einer klinischen Symptomatik, d.h. zu einer spürbaren Krankheit führt.
Neben den Epilepsien gibt eine ganze Reihe ähnlicher Erkrankungen des Nervensystems, die auch mit attackenartigen, vorübergehenden Beschwerden einhergehen, wie Migräne, Störungen der Koordination (episodische Ataxien), oder plötzlich einsetzende (paroxysmale) Bewegungsstörungen. Bei den episodischen Ataxien und paroxysmalen Bewegungsstörungen kommt es zu einer plötzlich für Sekunden, Minuten oder auch Stunden anhaltenden Störung der Koordination, des Bewegungsablaufs oder auch zu unwillkürlichen, spontanen Bewegungen.

Die Ursache der bei Ihrem Kind bestehenden Erkrankung ist wahrscheinlich zumindest zum Teil erblich (genetisch) bedingt, wobei dies einen oder mehrere Defekte der Erbsubstanz betreffen kann, je nach Art der Erkrankung. Das Ziel unserer Untersuchungen ist es, diese genetische(n) Veränderung(en) durch verschiedene Untersuchungen des Erbmaterials, der DNA, zu entschlüsseln. Das wird uns helfen, den Mechanismus der bei Ihrem Kind oder Ihren Verwandten vorliegenden Erkrankung zu verstehen und dadurch in der Zukunft neue Behandlungsmöglichkeiten für diese Gruppe von Erkrankungen zu erforschen.

Zum anderen ist es bis heute unklar, warum manche Patienten sehr gut auf antiepileptische Medikamente ansprechen und andere nicht. Auch dies scheint zumindest zum Teil durch eine genetische Veranlagung bedingt zu sein, die im Rahmen unserer Untersuchungen ebenfalls entschlüsselt werden soll.

Da die Arbeiten sehr viel Zeit in Anspruch nehmen und es u.U. Jahre oder Jahrzehnte dauern wird bis man den genetischen Defekt gefunden hat und dann erst beginnen kann, daraus eine neue Therapie zu entwickeln, werden Sie persönlich bzw. Ihr Kind wahrscheinlich nicht von den Untersuchungen profitieren können. Die Untersuchungsergebnisse werden aber anderen Patienten und Ihren weiteren Nachkommen zugute kommen.

Universitätsklinikum Ulm
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Ulm

Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Hans-Jürgen Müller-Arens

Vorstand: Prof. Dr. Richard Hautmann (Vors.),
Prof. Dr. Rolf Kreienberg (Stellv.), Albert Schira,
Prof. Dr. Guido Adler, Anna Maria Eisenschink

Baden-Württembergische Bank Ulm
Kto.-Nr. 110 130 0000, BLZ 630 201 30
Sparkasse Ulm
Kto.-Nr. 106 478, BLZ 630 500 00

Zu den Untersuchungen benötigen wir eine exakte Beschreibung und Klassifizierung des Krankheitsbildes Ihres Kindes, der bisher verabreichten Medikamente und Angaben darüber, wie die Krankheit und der Körper Ihres Kindes auf diese Medikamente reagiert haben (haben die Medikamente gegen die Anfälle geholfen? Hatte Ihr Kind Nebenwirkungen?). Diese Angaben erhalten wir durch die Erhebung der Krankengeschichte und durch Informationen von den vorbehandelnden Ärzten, die wir mit Ihrem Einverständnis gerne einholen möchten. Eine körperliche Untersuchung, sowie ein EEG oder eine Kernspintomographie des Kopfes sind ggf. bei Ihrem Kind bereits bei dem behandelnden Neurologen oder Kinderarzt durchgeführt worden, so dass diese Untersuchungen nur bei einigen Kindern zur Vervollständigung notwendig sein werden.

Beim EEG wird die Hirnstromkurve mit Oberflächenelektroden von der Kopfhaut abgeleitet. Die Untersuchung hat keine Nebenwirkungen und ist nicht schmerzhaft. Auch eine Kernspintomograhie des Kopfes bietet keine Risiken.

Die genetischen Untersuchungen werden an Blutzellen durchgeführt, weshalb wir Ihrem Kind 3-20 ml Blut abnehmen möchten (je nach Alter des Kindes). Bei der Blutabnahme kann es gelegentlich zu einer Blutung an der Einstichstelle (Hämatom) kommen, oder in seltenen Fällen zu einer Infektion, die mit entsprechenden Medikamenten behandelt werden kann. Theoretisch kann dabei auch einmal ein Nerv verletzt werden, was in der klinischen Routine jedoch so gut wie nicht vorkommt.

Sie können auf der Einverständniserklärung selbst entscheiden, ob Ihnen die Ergebnisse unserer genetischen Untersuchungen mitgeteilt werden sollen oder nicht.

Freiwilligkeit:
An diesem Forschungsprojekt nimmt Ihr Kind freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen, dann werden sämtliche Proben sofort vernichtet. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf die medizinische Betreuung Ihres Kindes.

Erreichbarkeit des behandelnden Arztes:
Sollten zusätzliche Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit einen der folgenden Ansprechpartner erreichen:
Prof. Dr. H. Lerche 0731/177-0 oder /50-63011
PD Dr. Y. Weber 0731/177-0 oder /50-63011

Versicherung:
Ihnen ist bekannt, daß Ihr Kind während der Teilnahme an dem Forschungsprojekt Versicherungsschutz genießt. Es gelten die allgemeinen Haftungsbedingungen. Einen Schaden, der Ihrer Meinung nach auf die klinische Studie zurückzuführen ist, melden Sie bitte unverzüglich dem behandelnden Arzt.

Vertraulichkeit/Datenschutz:
Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Projektes betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.
Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Datum Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Universitätsklinikum Ulm

Poliklinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. A.C. Ludolph

Universitätsklinikum Ulm – Poliklinik für Neurologie, D- 89075 Ulm

Steinhövelstraße 9
89075 Ulm
Tel. (07 31) 5002 -7970, Fax: -7979
RKU, Oberer Eselsberg 45

ÜBEREIGNUNGSVERTRAG ZUR STUDIE

Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen

Zwischen der **Universität Ulm,** handelnd für die Abteilungen Neurologie vertreten durch

_____

und Frau/Herrn_____

wird folgendes vereinbart:

1. Frau/Herr_____
   wird der Universität Ulm das Eigentum an folgendem Körpermaterial unentgeltlich übertragen: Blut.

2. Die Universität wird das Körpermaterial zu wissenschaftlichen Zwecken, d. h. für molekulargenetische Untersuchungen verwenden.

Das Material wird nur anonym weitergereicht und anschliessend vernichtet.

.....
Ort, Datum

.....	.....	.....
Unterschrift des Arztes	Unterschrift des Patienten bzw. des gesetzlichen Vertreters	bei gesetzl. Vertreter Unterschrift Betreuter

Universitätsklinikum Ulm
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Ulm

Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Hans-Jürgen Müller-Arens

Vorstand: Prof. Dr. Richard Hautmann (Vors.),
Prof. Dr. Rolf Kreienberg (Stellv.), Albert Schira,
Prof. Dr. Guido Adler, Anna Maria Eisenschink

Baden-Württembergische Bank Ulm
Kto.-Nr. 110 130 0000, BLZ 630 201 30
Sparkasse Ulm
Kto.-Nr. 106 478, BLZ 630 500 00

Fragebogen

Name:_____ **Vorname:**_____ **Geburtsdatum:**_____

Familiencode:_____ **Individual ID:**_____

Kontaktdaten: _____ (Adresse, Telefonnummer)

_____

Ethnischer Hintergrund: _____ (deutsch, türkisch, andere ….)

EpilepsieDiagnose:_____

1. Fieberkrämpfe? Ja/nein **Beginn/Ende: _____Häufigkeit_____**

Semiologie: _____

2. Afebrile Anfälle?

Semiologie 1:_____

Erstereignis: **Letzter Anfall:** **Häufigkeit:**

Semiologie 2:_____

Erstereignis: **Letzter Anfall:** **Häufigkeit:**

Semiologie 3:_____

Erstereignis: **Letzter Anfall:** **Häufigkeit:**

Ist der größte Anteil der Anfälle an die Aufwachphase (1-2h nach Erwachen) gebunden?
Ja / Nein

3. letzte Bildgebung (Jahr der Erstellung/Ergebnis):_____

normal		Dyslasie	
Narbe, SHT		Hippocampussklerose	
Narbe, Enzephalitis		Blutung	
Ischämischer Infarkt		Sonstiges:	

4. EEG:_____ (spikes/Lokalisation)

5. Geburt und psychomotorische Entwicklung: _____

6. Sonstige Symptome? (z.B. Dystonie, Migräne, Spastik) _____

7. Medikamentenanamnese

Med.	Nebenwirkungen	Max. Wirkspiegel	Max. Dosis	Dosierung bis NW-	Therapieeffekt?	Applikations-
CBZ						
VPA						
LTG						
TPM						
OXC						
LEV						
Pb						
PHT						
ZNS						
VGB						
PGB						
LCM						
GBP						
TGB						
RGB						

8. Klassifikation Pharmakogenetik:

Responder (R):_____(Medikament?)

Non-Responder (NR):_____

9. Hausarzt, behandelnder Neurologe

12. Stammbaum/Familienanamnese (TLE, andere Epilepsiesyndrome)

ulm university universität ulm

Ethikkommission

Universität Ulm • Ethikkommission • 89069 Ulm

Herrn
Prof. Dr. H. Lerche
Klinik für Neurologie im RKU
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm

Vorsitz: Prof. Dr. U.B. Brückner
Geschäftsstelle: Iris Seitz

Hausadresse:
Helmholtzstraße 20 (Oberer Eselsberg)
89081 Ulm
Telefon: +49 – (0)731 – 500-22052
Telefax: +49 – (0)731 – 500-22036
Email: ethik-kommission@uni-ulm.de
http://www.uni-ulm.de/ethikkommission/

Unser Zeichen	Durchwahl	Datum
89/09 – UBB/se.	22052	01.10.2009

n/an die Mitglieder der Ethikkommission der Universität Ulm

Antrag Nr. 89/09 — Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen

Sehr geehrter Herr Kollege Lerche,

am 11.05.2009 wurde Ihr o.g. Antrag mündlich verhandelt.

Nach Eingang der gewünschten Ergänzungen und Korrekturen am 22.09.2009 sind alle Voraussetzungen erfüllt.

Es bestehen keine ethisch begründbaren Bedenken gegen die Durchführung des Projekts.

Damit wird die Bewertung durch die Ethikkommission der Universität Ulm mit einer zustimmenden Stellungnahme abgeschlossen.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethikkommission betrifft diese Bewertung nur die *berufsethische und berufsrechtliche Beurteilung* der Konzeption, der geplanten Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projekts sowie der beabsichtigten Eltern- und Patientenaufklärung.

Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt uneingeschränkt beim Projektleiter und den daran Mitwirkenden.

- Bitte teilen Sie uns jede Änderung in der Konzeption des Projekts mit. Es muss dann geklärt werden, ob die Beurteilung der Ethikkommission noch Bestand hat.
- Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Untersuchung auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung des Projekts beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethikkommission unterrichtet werden.
- Die Ethikkommission der Universität Ulm geht davon aus, dass nicht-ärztliche Mitarbeiter speziell auf Verschwiegenheit verpflichtet werden.
- Außerdem benötigt die Ethikkommission eine zeitnahe Nachricht über den Abschluss des Projekts und einen Bericht mit Mitteilung der gewonnenen Erkenntnisse.

Für die Ethikkommission der Universität Ulm

Prof. Dr. U. B. Brückner
Vorsitzender

Mitglieder der Kommission: Prof. Dr. U.B. Brückner (Vorsitz), Prof. Dr. J. Högel, Prof. Dr. P. Kern, Frau Prof. Dr. J. Kirchheiner, Dr. M. Kölch, Dr. iur. H.-D. Lippert (Stellv. Vorsitz), Prof. Dr. H. Schrezenmeier, Frau Prof. Dr. H. Suger-Wiedeck, Pfarrerin S. Thumm-Reutter

1

Universität Ulm **Nr. 89/2009**

Ethikkommission der Universität Ulm

Darstellung von Forschungsprojekten über wissenschaftliche Untersuchungen am Menschen

1. Titel des Projektes:
Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen

2. Projektleiter:
Prof. Dr. Holger Lerche, Neurologische Klinik der Universität Ulm, ZKF, Helmholtzstrasse 8/1, 89081 Ulm.

Ärztliche Mitarbeiter am Zentrum Ulm:
PD Dr. Y. Weber, Funktionsoberärztin der Neurologischen Klinik der Universität Ulm
Dr. R. Roebling, Assistenzarzt der Neurologischen Klinik der Universität Ulm

Ärztliche Mitarbeiter an kooperierenden Einrichtungen und Zentren:
Prof. Bode, Sozialpädiatrisches Zentrum der Universität Ulm
Prof. Rosenow, Klinik für Neurologie der Universität Marburg
Dr. Penzien, Pädiatrische Klinik Augsburg
Dr. Reich, Neurologische Praxis, Augsburg
Prof. Schreiber, Neurologische Praxis, Ulm
Dr. Dennig, Neurologische Praxis, Stuttgart
Prof. Westphal, Neurologische Praxis, Ulm
Prof. Noachtar, Neurologische Klinik der Universität München
Prof. Steinhoff, Erwachsenenklinik Kehl/Kork
Dr. Reuner, Dr. Brandhoff, Neurologie, TU Dresden

3. Ort der beabsichtigten Untersuchungen:

Klinische Untersuchungen: Neurologische Klinik und Poliklinik der Universität Ulm bzw. den Untersuchungsräumen der jeweilig angeschlossenen Zentren
Molekulargenetische Untersuchungen: Laborräume der Arbeitsgruppe Prof. Lerche am Zentrum für klinische Forschung (ZKF) bzw. Laborräume Arbeitsgruppe Prof. Nürnberg, Cologne Center for Genomics (CCG), Universität Köln. Je nach weiteren Kooperationsprojekten auch Laboreinrichtungen von anderen Kollegen weltweit.

4. Beschreibung des Forschungsprogrammes:
Genetische Untersuchungen haben in den letzten 10-15 Jahren entscheidende Impulse für das pathophysiologische Verständnis von Epilepsien und für ihre zukünftige Therapie geliefert. Pharmakogenetische Untersuchungen sind noch im Anfangsstadium. Sie haben ein großes Potential, die Ursachen für Unterschiede zwischen einzelnen Patienten in Bezug auf das An-

sprechen auf antikonvulsiv wirksame Medikamente und auf deren Nebenwirkungen aufzuklären. Durch neue genetische Untersuchungstechniken, insbesondere durch den Einzug der Chip-Technologie und neuer Sequenziertechniken, ist es heute möglich, häufige und seltene genetische Variationen in einer großen Anzahl von Kandidatengenen und genomweit aufzudecken. Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, dass große und klinisch sehr gut charakterisierte Patientenkollektive notwendig sind, um reliable und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Wir haben in Deutschland im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN1 und NGFN2 des BMBF) und eines Europäischen genetischen Projektes (EPICURE) bereits eine große Sammlung an DNA Proben von Epilepsiepatienten für genetische Untersuchungen bei den häufigsten genetisch bedingten Formen von Epilepsien (Idiopathische Generalisierte Epilepsien = IGE) zusammengestellt, die sich jedoch als noch nicht ausreichend erwiesen haben. Die Kollektive bei Epilepsien mit weniger ausgeprägter genetischer Prädisposition (wie z.B. der Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose) und Kollektive für pharmakogenetische Untersuchungen sind noch rudimentär.

Zur Durchführung des Projekts sollen Patienten mit Epilepsien und verwandten paroxysmal auftretenden Syndromen (wie z.B. paroxysmalen Dyskinesien) und deren Verwandte (u.U. auch asymptomatische Familienmitglieder) klinisch inklusive EEG und evtl. zerebraler Kernspintomographie (cMRT) untersucht und klassifiziert werden. Die Zusatzuntersuchungen werden nur dann durchgeführt, wenn sie im Vorfeld nicht bereits durchgeführt wurden und diese aber für die Diagnosestellung essentiell sind. Von diesen Patienten soll genomische DNA aus Blutproben extrahiert werden. Die DNA soll mittels standardisierter genetischer Methoden, wie Kopplungsanalysen, Assoziationsstudien, Sequenzierung und Analyse struktureller genomischer Veränderungen, analysiert werden. Werden neue Mutationen identifiziert, so sollen Funktionsuntersuchungen in heterologen Expressionssystemen, wie Säugerzellinieen oder Xenopus laevis Oocyten, und später auch in Nervenzellen durchgeführt werden, was im Falle von Ionenkanalmutationen mit elektrophysiologischen Methoden (‘voltage-clamp‘, ‘patch-clamp‘) erfolgt.

Es handelt sich im Einzelnen um folgende **hereditäre Erkrankungen**:

1. Idiopathisch generalisierte Epilepsien (=IGE: benigne familiäre neonatale und infantile Konvulsionen, frühkindliche IGE, jede Art von Absencen (frühkindliche, Schulalter, juvenile), juvenile myoklonische Epilepsie, Aufwach-Grand mal-Epilepsie, Photosensibilität u.a.)
2. Benigne Partialepilepsien (...mit zentrotemporalen sharp waves (Rolando-Epilepsie), Pseudo-Lennox-Syndrom, ...mit okzipitalen Foci, ...mit psychomotorischen Anfällen, Landau-Kleffner-Syndrom, bioelektrischer Status epilepticus (ESES), asymptomatische zentrotemporale sharp waves)
3. Andere hereditäre Epilepsiesyndrome (z.B. nächtliche Frontallappen-Epilepsie, familiäre Temporallappenepilepsie, epileptische Enzephalopathien, wie das Dravet-Syndrom)
4. den Epilepsien verwandte Erkrankungen wie episodische Ataxien, paroxysmale Bewegungsstörungen (Dystonien, Choreoathetosen) oder Migräne.

Hinsichtlich weiterer genetischer und v.a. auch pharmakogenetischer Untersuchungen sollen auch Patienten mit nicht primär genetisch bedingten Epilepsien untersucht werden. Es handelt sich dabei meist um Patienten mit symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsien, bei denen also entweder eine Hirnläsion als Ursache für die Epilepsie nachgewiesen wurde (symptomatisch) oder man eine Läsion annimmt, die aber mit den bisherigen Methoden (v.a.MRT) nicht nachweisbar ist (kryptogen). Es sind für die Studien nahezu alle Patienten mit gesicherter Epilepsie (klinische und EEG Kriterien) von Interesse, die in folgende Kategorien nach ihrer Antwort auf die Pharmakotherapie eingeteilt werden:

1. Anfallsfrei
2. >90% Anfallsreduktion, aber nicht ganz anfallsfrei

3. 35-90 % Anfallsreduktion
4. Keine sicher messbare Änderung der Anfallsfrequenz (0-35%), incl. Verschlechterung der Anfallssituation
Zudem sollen bei diesen Patienten im Vergleich mit entsprechenden Kontrollgruppen ohne Epilepsie (die separat rekrutiert werden) auch genetische Merkmale identifiziert werden, die zu einer Epilepsie prädisponieren.

5. Darstellung des Versuchsprotokolls; Registrierung der klinischen Daten und möglicher Komplikationen.

1. Erfassung bzw. Kontaktaufnahme zu den Patienten

Die Patienten werden in der Neurologischen Klinik der Universität Ulm als aktuelle Patienten oder aus den Archiven erfasst und direkt auf das Forschungsprojekt angesprochen. Dies kann im Rahmen der ambulanten Vorstellung oder per Briefkontakt erfolgen. Im Fall der kooperierender Kliniken, Zentren und Praxen sollen diese über die lokalen Mitarbeiter per Aufklärungsbogen angeschrieben (siehe Anlage „Anschreiben Patienten“) und auf das Forschungsprojekt hingewiesen werden. Diese haben dann die Möglichkeit, sich per frankiertem Rückumschlag im Falle eines Interesses direkt am Zentrum in Ulm zu melden. Die anverwandten Familienangehörigen der Patienten werden ausschliesslich durch die Patienten selbst kontaktiert und um ihre Beteiligung gebeten.

2. Klinische Charakterisierung
Handelt es sich um Patienten der hiesigen neurologischen Klinik, werden die Patienten vor Ort klinisch untersucht und auf die Daten, die in den Akten vorhanden sind, zurückgegriffen. Sollten notwendige Untersuchungen fehlen wie z.B. EEG oder cMRT, müssen diese vervollständigt werden. Die Patienten in den mitarbeitenden Zentren geben ihr Einverständnis in die Einsicht ihrer Akten vor Ort. Diese kann durch die dortigen Mitarbeiter oder durch Mitarbeiter des Ulmer Zentrums erfolgen.
Von den betroffenen Familien werden Stammbäume erstellt. In Abhängigkeit vom klinischen Syndrom sollen zur weiteren Phänotypisierung innerhalb der Familie auch bei asymptomatischen Verwandten klinische Untersuchungen und EEG-Ableitungen durchgeführt werden (z.B. werden bei der Rolando-Epilepsie nur die EEG-Veränderungen autosomal dominant vererbt, nicht die epileptischen Anfälle, weshalb EEG-Untersuchungen zur Phänotypisierung der Geschwister auch bei diesen notwendig sind; bei idiopathischen generalisierten Epilepsien können ebenfalls subklinische typische EEG-Merkmale auftreten, deren Kenntnis für eine genetische Kopplungsanalyse der Familie unerläßlich ist). Die Bitte an Familienangehörige, an der Untersuchung ebenfalls teilzunehmen, erfolgt natürlich nur über die Patienten selbst.

2. Datenerfassung und Anonymisierung

Die Aufklärung der Patienten und deren Verwandten über die Studie sowie die Blutabnahmen werden im Rahmen der Sprechstunden oder in bestimmten Fällen bei Hausbesuchen durchgeführt. In allen Fällen werden eine Einverständniserklärung unterzeichnet und ein Übereignungsvertrag mit den Patienten abgeschlossen (s. Anlage).
Die Aufklärung obliegt dem mit der Untersuchung und Blutabnahme betrauten ärztlichen Kollegen. Die Patienten und insbesondere asymptomatische Verwandte bzw. bei Kindern deren Eltern bzw. gesetzliche Vertreter können auf der Einverständniserklärung selbst entscheiden, ob sie eine Aufklärung über die klinischen und molekulargenetischen Ergebnisse wünschen (siehe unten). Die entnommenen Blutentnahmen werden entweder anonymisiert ins Zentrum Ulm geschickt oder wenn Namen auf den Blutröhrchen notiert sind, in Ulm pseudo-

anonymsiert (siehe Studienplan). Es handelt sich dabei um eine fortlaufende Eingangsnummer (z.B. L200). Allen Proben wird zudem eine Familienummer zugeordnet, die sich aus der Hauptdiagnose und einer fortlaufenden Nummer zusammensetzt (z.B. CAE40). Die klinischen Daten als auch die Labordaten sollen in Ulm oder in den jeweiligen behandelnden kooperierenden Zentren gespeichert werden.

3. Blutentnahmen

Bei den Patienten und ggf. nicht betroffenen Familienangehörigen sollen 20ml EDTA Blut entnommen werden. Bei Kindern je nach Alter weniger, allerdings mind. 3ml EDTA Blut.

4. Genetische Untersuchungen

Die molekulargenetischen und evtl. später nachfolgenden funktionellen elektrophysiologischen Untersuchungen erfolgen nach den Regeln des Gentechnikgesetzes. Die geplanten Arbeiten erfordern den S1-Sicherheitsstandard. Die Arbeiten werden deshalb in den Räumen der Arbeitsgruppe Lerche im Zentrum für Klinische Forschung bzw. in entsprechenden Labors von Kooperationspartnern durchgeführt (z.B. CCG, Prof. Nürnberg). Eine bestimmte Menge an DNA soll zu diesem Zweck anonymisiert dorthin versendet werden.

6. Begründung für Versuche am Menschen.
Bedeutung der zu erwartenden Untersuchungsergebnisse.
Prinzip der Auswahl von Versuchspersonen, Zahl der Versuchspersonen, Zeitraum der Untersuchungen.

Diese Versuche können nur bei Patienten bzw. verwandten Angehörigen durchgeführt werden, da direkte Rückschlüsse auf die Pathogenese der Erkrankung und Ursachen der Pharmakoresistenz gezogen werden sollen. Mit den Ergebnissen kann ein wesentlicher Beitrag zum Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung geleistet werden. Zudem können dadurch innovative therapeutische Ansätze erarbeitet werden. Es ist geplant, bis zu 5000 Patienten zur Pharmakogenetik Studie und weitere bis zu 5000 Patienten mit idiopathischen generalisierten Epilepsien einzuschliessen.

7. Darstellung bisher durchgeführter aussagekräftiger Tierversuche (Literaturübersicht). Wenn keine Tierversuche vorliegen, Begründung der Versuche am Menschen angeben.

entfällt

8. Darstellung bisher zum Projekt bzw. zur Fragestellung durchgeführter Untersuchungen am Menschen. Darstellung der bisherigen Erfahrungen über die verwendeten Techniken beim Menschen (Literaturübersicht).

Etwa 3 % der Allgemeinbevölkerung entwickelt im Laufe ihres Lebens eine Epilepsie, damit gehören Epilepsien zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Hauser et al. 1996). Ätiologisch unterscheidet man in der derzeitigen Klassifikation die symptomatischen Epilepsien (z.B. durch Gehirntumor, -missbildung, -infekt, etc.) von den idiopathischen Formen, die genetisch bedingt sind. Idiopathische Epilepsien treten häufig altersgebunden auf und machen

5

ca. 40-50% aller Epilepsien aus (Freitag et al. 2001). In den letzten 10 bis 15 Jahren konnten mehrere Mutationen identifiziert werden, die überwiegend für seltene autosomal dominant vererbte Epilespiesyndrome verantwortlich sind, wie zum Beispiel die autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADFLE) oder die benignen familiären Neugeborenenanfälle (BFNS). Etwa 2% der idiopathischen Epilepsien werden monogen vererbt. Die überwiegende Mehrzahl genetisch determinierter Epilepsien und insbesondere die klassischen Formen der idiopathischen generalisierten Epilepsien, wie zum Beispiel die kindliche und juvenile Absence-Epilepsie (CAE und JAE), die juvenile myoklonische Epilepsie (JME) und die Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (EGMA), werden polygen vererbt und folgen einem komplexen Vererbungsmodus (zur Übersicht siehe Weber und Lerche 2008). Bei den komplexen Epilepsiesyndromen ist bisher nur wenig über die genetischen Grundlagen bekannt. Nahezu alle mutierten Gene die bisher identifiziert wurden, kodieren für Untereinheiten spannungs- oder ligandengesteuerter Ionenkanäle oder für Proteine, welche Interaktionen mit Ionenkanälen eingehen. Ionenkanäle bilden die Grundlage der Erregbarkeit neuronaler Zellen und bilden den Angriffspunkt der meisten Antikonvulsiva, die zurzeit im klinischen Einsatz sind. Die genetischen und pathophysiologischen Untersuchungen können dazu beitragen, neue therapeutische Prinzipien zu identifizieren, die möglichst breit auf viele Epilepsien und evtl. auch andere neurologische Krankheiten anwendbar sind, die mit einer Membraninstabilität einhergehen. Ein Beispiel dafür ist Retigabin. Es verstärkt die Aktivität von Kaliumkanälen, die bei BFNS durch Mutationen herunterreguliert sind.

Die genetischen Untersuchungen zur Frage der Ursachen von Pharmakoresistenz sind noch in den Anfängen. Ca. 30-40% der Epilepsien sprechen nur begrenzt auf eine antiepileptische Therapie an (Perruca 2005). Es werden in dieser Frage zwei wesentliche Hypothesen diskutiert. Es könnte im Falle von Pharmakoresistenz zu einer Alteration der Expression von Transportproteinen, die Medikamente über die Zellmembran transportieren, an der Bluthirnschranke und/oder Neuronen kommen, so dass die antiepileptischen Medikamente das Gehirn nicht erreichen oder rascher wieder aus den Nervenzellen heraustransportiert werden. Zum anderen werden Veränderungen in der Sensitivität der pharmakologischen Zielstrukturen (Targets) diskutiert (Kwan und Brodie2006; Schmidt und Löscher 2005; Sisodiya 2005; Mann und Pons 2007), so dass die antiepileptischen Medikamente nur bedingt ihre Wirkung entfalten können. Es gibt einige Evidenz dafür, dass der Transport und die Expression der Targets genetischer Faktoren unterliegt (Ferraro und Buono 2005, Szoeke et al. 2006), aber viele anfangs positive Assoziationsstudien, die Kandidatengene zum Ziel hatten, konnten letztzlich nicht bestätigt werden, so dass es derzeit keine verlässlichen Daten mit ausreichend hohen Fallzahlen gibt, die diese Fragen beantworten könnten. Ursächlich für die bisher unzureichenden Ergebnisse sind v.a. die geringen Fallzahlen und die Beschränkung der Fragestellung auf ausschliesslich begrenzte genomische Regionen (Spurr 2006; Ferraro et al. 2006; Dlugos et al. 2006; Depondt und Shorvon 2006). Hier ist die genetische Untersuchung einer grossen Anzahl von klinisch gut charakterisierten Patienten notwendig.

Literatur:

Depondt C, Shorvon SD. Genetic association studies in epilepsy pharmacogenomics: lessons learnt and potential applications. Pharmacogenomics 2006; 7:731-45.

Dlugos DJ, Buono RJ, Ferraro TN. Defining the clinical role of pharmacogenetics in antiepileptic drug therapy. Pharmacogenomics J 2006; 6:357-9.

Ferraro TN, Buono RJ. The relationship between the pharmacology of antiepileptic drugs and human gene variation: an overview. Epilepsy Behav 2005; 7:18-36.

Ferraro TN, Dlugos DJ, Buono RJ. Challenges and opportunities in the application of pharmacogenetics to antiepileptic drug therapy. Pharmacogenomics 2006; 7:89-103.

Freitag CM, May TW, Pfafflin M, Konig S, Rating D. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. Epilepsia 2001; 42:979-985.
Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA (1996) Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1996; 71:576-586.
Kwan P, Brodie MJ. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. Epilepsia 2005; 46:224-35.
Mann MW, Pons G. Various pharmacogenetic aspects of antiepileptic drug therapy: a review. CNS Drugs 2007; 21:143-64.
Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. Epilepsia 2005;46 (Suppl 4):31-7.
Schmidt D, Loscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. Epilepsia 2005; 46:858-77.
Sisodiya SM. Genetics of drug resistance. Epilepsia 2005; 46 Suppl 10:33-8.
Spurr NK. Pharmacogenetic studies of epilepsy drugs: are we there yet? Trends Genet. 2006; 22:250-2.
Szoeke CE, Newton M, Wood JM, Goldstein D, Berkovic SF, OBrien TJ, Sheffield LJ. Update on pharmacogenetics in epilepsy: a brief review.Lancet Neurol 2006; 5:189-96.
Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in epilepsy. Developmental medicine and child neurology 2008; 50: 548-54.

9. Risiko der Komplikationen (auch Schmerzen und Nebenwirkungen, psychische Belastung) sowie Maßnahmen zur Verhütung bzw. Verminderung der Komplikationen.

Bei den klinischen Untersuchungsmethoden und Blutabnahmen sind praktisch keine relevanten Komplikationen zu erwarten. Bei den Blutabnahmen kann es zu einem Hämatom an der Einstichstelle oder zu einer Infektion kommen, die entsprechend behandelt werden können.

Die klinischen und molekulargenetischen Untersuchungsergebnisse werden den Patienten und deren asymptomatischen Verwandten mitgeteilt, sofern sie dies wünschen. Im Rahmen dieser Studie handelt es sich um gutartige Erkrankungen. Zudem besteht für asymptomatische Familienmitglieder, bei denen positive Untersuchungsergebnisse gefunden werden (wie z.B. EEG-Veränderungen oder auch positive molekulargenetische Ergebnisse), bei den genannten Erkrankungen in aller Regel ein geringes Risiko für die Entwicklung eines klinischen Phänotyps. Wenn dies den Patienten entsprechend nahegebracht wird, ist eine durch ein positives Untersuchungsergebnis bedingte psychische Belastung nicht zu erwarten. Den Patienten und Verwandten wird dafür eine genetische Beratung in einer speziellen Beratungsstelle empfohlen.

Sollten doch Erkrankungen mit einem schwerwiegenderen Verlauf bearbeitet werden und dementsprechend eine psychische Belastung der Patienten durch die Aufklärung zu erwarten sein, so werden die Ergebnisse nur in Zusammenarbeit mit einer humangenetischen Beratungsstelle mitgeteilt. Die Entscheidung darüber, wer die Aufklärung vornimmt und ob eine humangenetische Beratungsstelle eingeschaltet wird oder nicht, obliegt ausschließlich den für die Betreuung der Patienten verantwortlichen Abteilungsleitern oder Oberärzten, bzw. bei externer Betreuung den jeweiligen Fachärzten.

10. Darstellung der ärztlichen Beziehungen zwischen Untersucher und Patient (z. B. Chefarzt, Oberarzt, Stationsarzt, Zeitraum der bisherigen Betreuung des Patienten).

Wie in den bisherigen Ausführungen geschildert, kann es sich um Chefärzte, Oberärzte und Assistenzärzte hauptsächlich im ambulanten, jedoch auch im stationären Bereich handeln.

Der Zeitraum der bisherigen Patientenbetreuung wird sehr unterschiedlich sein und sich von wenigen Tagen oder Wochen bis hin zu vielen Jahren erstrecken.

11. Ist der Patient über die Diagnose bzw. die Art der Erkrankung informiert?

ja

12. Darstellung, wie die Versuchsperson über das Untersuchungsprogramm, die Notwendigkeit und die Risiken informiert wurde und unter welchen Bedingungen die Zustimmung zum Versuch gegeben wurde.

siehe Patienteninformationsbogen

13. Falls nur eine mündliche Zustimmung gegeben wurde, muß begründet werden, warum die schriftliche Einwilligung nicht eingeholt werden konnte bzw. wer die mündliche Einwilligung gegeben hat (z. B. Angehörige).

entfällt

14. Information der auf der Station tätigen Ärzte über die Untersuchung an den von ihnen betreuten Patienten.

entfällt

15. Verantwortung für die klinische Kontrolle der Patienten.

Liegt beim jeweils betreuenden ärztlichen Kollegen.

16. Wird das Forschungsprojekt auf dem Krankenblatt oder auf der Fieberkurve kenntlich gemacht?

entfällt

17. Art der klinischen Untersuchungen bei gesunden Kontrollpersonen.

entfällt

18. Art der Entschädigung der Versuchsperson.

entfällt

19. Art und Höhe der Versicherung für Versuchspersonen, Projektleiter und Mitarbeiter.

Es handelt sich um ein Projekt, welches unter der Verantwortung der Abteilungsleiter durchgeführt werden soll, so daß die allgemeinen Haftgrundsätze gelten.

8

20. Es handelt sich um eine Arzneimittelprüfung, bei der die für die Begutachtung durch die Ethikkommission anfallenden Kosten dem Sponsor in Rechnung gestellt werden können.

nein

Datum: 16.9.2009

Das Forschungsprogramm wurde geprüft und Zustimmung gegeben.

Prof. Dr. A. C. Ludolph
Direktor der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Ulm

Prof. Dr. H. Lerche
Oberarzt der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Ulm

PD Dr. Yvonne Weber
Funktionsoberärztin der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Ulm

Anlagen
Patienteninformation Eltern, Patienten, Jugendliche und Kinder
Übereignungsvertrag
Einwilligungserklärung
Anschreiben Patienten
Studienplan

Studienplan

zum Ethikantrag **89/2009** ‚Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen'

Ziele der Studie

1. Alle möglichen Arten genetischer Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsie und verwandten, anfallsartigen Erkrankungen zur Klärung der Ursachen und Pathophysiologie
2. Alle möglichen Arten genetischer Untersuchungen bei Patienten mit antiepileptischer/antikonvulsiver Behandlung zur Klärung genetischer Einflussfaktoren der Effizienz medikamentöser Behandlung und ihrer Nebenwirkungen.

Einschlusskriterien

1. Patienten mit Epilepsie und deren Angehörige
2. Patienten mit der Epilepsie verwandten Erkrankungen und deren Angehörige, z. B. episodische Ataxien, Dystonien oder Migräne
3. Patienten mit medikamentöser antiepileptischer Therapie

Ausschlusskriterium

Fehlendes Einverständnis des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters

Kontaktaufnahme zu den Patienten und deren Angehörigen

1. Direkt zu Patienten, die im hiesigen Zentrum (d.h. am Universitätsklinikum Ulm oder den Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm) behandelt werden (direkt bei der Vorstellung, telefonisch oder schriftlich [siehe beiliegendes Anschreiben an Patienten])
2. Zu Patienten in den kooperierenden Zentren über die behandelnden Ärzte (direkt bei der Vorstellung, telefonisch oder schriftlich [siehe beiliegendes Anschreiben an Patienten]). Die Patienten stehen bei deren Einverständnis sekundär dann direkt in Kontakt mit den an der Studie beteiligten Ärzten.
3. Kontakt zu den Angehörigen der Indexpatienten nur über die Patienten selbst und mit deren Einverständnis

Pseudonymisierung der erhobenen Daten/Proben/Befunde

Die eingehenden Blutproben werden sofort bei Eintreffen anonymisiert, indem die personenbezogenen Daten durch definierte Personen (PD Dr. Y. Weber, Prof. Dr. H. Lerche) entfernt und durch eine laufende Probennummer ersetzt werden. Die weiteren Analysen erfolgen ausschließlich auf der Basis der Probennummer. Prof. Lerche und PD Weber haben jedoch Zugang zu zwei Dateien, die die weiteren klinischen Angaben enthalten, d.h. eine Tabelle, in der die Probennummer mit dem Vornamen/Nachnamen und Geburtsdatum des Patienten verbunden werden und eine unabhängig davon bestehende Datei, die die unten definierten klinischen Daten, allerdings nur in Verbindung mit der Probennummer, enthalten. Insofern werden die Daten pseudo-anonymisiert.

Erfassung von (Patienten-)Daten und Biomarkern

Es sollen folgende Daten erfasst und gespeichert werden, allerdings nur in Verbindung mit der Probennummer (Pseudo-Anonymisierung):

- Blutnummer
- Einsender der Probe
- Datum der Einsendung
- Verwandtschaftsverhältnisse mit Personen anderer Blutnummern
- extrahierte DNA Menge
- Epilepsiediagnose inklusive Ablauf der Anfälle
- Befunde von zerebralem MRT
- Befunde EEG
- Befunde vorheriger genetischer Untersuchungen
- Medikamentöse Behandlungen
- Operative Behandlungen
- Registrierung der aktuell erhobenen genetischen Befunde

Zugriff zu diesen Daten haben nur Prof. Dr. H. Lerche und PD Dr. Y. Weber sowie die jeweiligen weiteren behandelnden Ärzte, letzteres betrifft nur die Daten des jeweiligen Patienten.

Mitteilung der Befunde

Die Mitteilung der Befunde erfolgt durch den behandelnden Arzt in Verbindung mit einer humangenetischen Beratung.

Universitätsklinikum Ulm

Universitätsklinikum Ulm – Poliklinik für Neurologie, D- 89075 Ulm

Poliklinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. A.C. Ludolph

RKU, Oberer Eselsberg 45,
89081 Ulm
Tel. (07 31) 177-1201, Fax (07 31) 177-1202
Steinhövelstraße 1,
89075 Ulm

‚Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen'

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben sich vor einiger Zeit bereit erklärt, an dem oben genannten Forschungsprojekt teilzunehmen. Für Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen sehr.
Prof. Lerche ist jetzt als Leiter einer neuen Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie an die Universität Tübingen berufen worden. Wir werden das Projekt zur Erforschung der genetischen Ursachen von Epilepsien und des Ansprechens auf Medikamente an der Universität Tübingen unverändert fortsetzen. Zur Fortführung des Forschungsprojektes soll das im Rahmen des Projektes gewonnene Erbgut (DNA) an die Universität Tübingen übereignet sowie die erhobenen Daten an die Universität Tübingen übermittelt werden. Dies setzt Ihre Zustimmung bzw. Einwilligung voraus.
Zu Ihrer Information über das Projekt fügen wir Ihnen die Patienteninformation, die Ihnen vor Beginn des Projektes ausgehändigt wurde, nochmals bei.

Wir bitten Sie um Ihre Zustimmung bzw. Einwilligung, dass wir Ihr Erbgut und Ihre persönlichen Daten, soweit wir diese zur Identifikation der Proben und zur Zuordnung Ihrer Krankheitsdaten benötigen, nach Tübingen übereignen bzw. übermitteln können. Für den Schutz Ihrer Daten wird in Tübingen genauso gesorgt wie in Ulm, es ändert sich für Sie nur der Ort der Aufbewahrung. Zudem bitte ich um Ihre Einwilligung, dass Sie auch weiterhin an dem Projekt teilnehmen.

Ihre Einwilligungen und Zustimmung zur Übereignung sind selbstverständlich freiwillig. Aus der Ablehnung Ihrer weiteren Mitarbeit entstehen Ihnen keine Nachteile. Sie können Ihre Einwilligung in die weitere Projektteilnahme mit Wirkung für die Zukunft jederzeit widerrufen und eine Löschung Ihrer Daten verlangen.

Sollten Sie einverstanden sein, unterschreiben Sie bitte anhängendes Formular und senden Sie es mit beiliegendem frankierten Rückumschlag an uns zurück.

Vielen Dank für Ihre Verständnis und Ihre Hilfe.

Prof. Dr. H. Lerche
(Projektleiter)

PD Dr. Y. Weber
(stellvertr. Projektleiterin)

Einverständniserklärung

‚Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen'

…….. (Name)

…… (Vorname)

…… (Geb.Datum)

Ich stimme zu, dass die Universität Ulm der Universität Tübingen das im Rahmen des genannten Projekts gewonnene Erbgut (DNA) an die Universität Tübingen übereignet.
Ich willige außerdem darin ein, dass die im Rahmen des genannten Projekts erhobenen und gewonnenen personenbezogenen Daten an die Universität Tübingen übermittelt werden.
Mit der weiteren Teilnahme am nunmehr bei der Universität Tübingen geführten Projekt bin ich einverstanden.
Ich wurde darauf hingewiesen,

- dass meine Einwilligung zur Übermittlung und Zustimmung zur Übereignung freiwillig sind und dass aus einer Ablehnung meiner weiteren Mitarbeit keine Nachteile entstehen,
- dass ich meine Einwilligung in die weitere Projektteilnahme mit Wirkung für die Zukunft jederzeit widerrufen und eine Löschung meiner Daten verlangen kann,

....
Ort, Datum Unterschrift

Eberhard-Karls-Universität
UKT
Universitätsklinikum Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen

Neurologische Klinik

Zentrum für Neurologie

Neurologische Klinik und
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

Neurologische Klinik • Hoppe-Seyler-Straße 3 • 72076 Tübingen

Abteilung Neurologie mit
Schwerpunkt Epileptologie
Prof. Dr. Holger Lerche (*Direktor*)

Prof. Dr. H. Lerche
Tel.: 07071/29-82057
Fax: 07071/29-5260
e-mail: holger.lerche@uni-tuebingen.de

‚Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen'

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
Sie haben sich kürzlich bereit erklärt, an dem oben genannten Forschungsprojekt teilzunehmen. Für Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen sehr.

Das Projekt haben wir in Ulm begonnen und sind nun dabei es nach Tübingen zu übertragen. Dafür benötigen wir Ihre Zustimmung und bitten Sie, auch noch das angehängte Formular zu unterschreiben. Es wäre dann dokumentiert, dass Sie der Übertragung Ihres Erbmaterials von der Universität Ulm an die Universität Tübingen zustimmen.

Mit herzlichem Dank und freundlichem Gruß

Prof. Dr. H. Lerche
Ärztl. Direktor

PD Dr. Y. Weber
Oberärztin der Klinik

gefördert duch die
Gemeinnützige
Hertie-Stiftung

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 • 72076 Tübingen
Telefon (07071)-29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86156/09402
UST-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat:
Klaus Tappeser
(Vorsitzender)

Vorstand:
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Jana Luntz

Banken:
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST

Kreissparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB

Einverständniserklärung

‚Genetische und pharmakogenetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsien und verwandten Erkrankungen'

…….. (Name)

……. (Vorname)

……. (Geb.Datum)

Ich stimme zu, dass die Universität Ulm der Universität Tübingen das im Rahmen des genannten Projekts gewonnene Erbgut (DNA) an die Universität Tübingen übereignet.
Ich willige außerdem darin ein, dass die im Rahmen des genannten Projekts erhobenen und gewonnenen personenbezogenen Daten an die Universität Tübingen übermittelt werden.
Mit der weiteren Teilnahme am nunmehr bei der Universität Tübingen geführten Projekt bin ich einverstanden.
Ich wurde darauf hingewiesen,

- dass meine Einwilligung zur Übermittlung und Zustimmung zur Übereignung freiwillig sind und dass aus einer Ablehnung meiner weiteren Mitarbeit keine Nachteile entstehen,
- dass ich meine Einwilligung in die weitere Projektteilnahme mit Wirkung für die Zukunft jederzeit widerrufen und eine Löschung meiner Daten verlangen kann,

....
Ort, Datum Unterschrift

8 DANKSAGUNG

An dieser Stelle danke ich Frau PD Dr. Y. Weber sowie Herrn Prof. Dr. H. Lerche für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung während der Verfassung dieser Arbeit.

Dank gebührt insbesondere dem Ärztlichen Direktor Prof. Dr. B. Steinhoff des Epilepsiezentrums Kork für die kompetente Hilfe bei der Planung, Durchführung und Bereitstellung der Patientenakten zur Erstellung und Auswertung des Datensatzes.

Nicht zu vergessen sind alle Mitarbeiter und Kollegen des Epilepsiezentrums Korks, die zu jeder Zeit mit ihrer fachkundigen Hilfe zur Seite standen und für ein freundliches Arbeitsklima sorgten.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie und allen, die mich während meiner Dissertation unterstützt haben.

9 LEBENSLAUF

AUS GRÜNDEN DES DATENSCHUTZES ENTFERNT.