

Aus dem Epilepsie-Zentrum Bethel

Krankenhaus MARA

(ehem. Leitender Arzt: Prof. Dr. med. Peter Wolf)

---

Reflexepileptische Phänomene  
bei Patienten mit  
Juveniler Myoklonischer Epilepsie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Frauke Schroeder

aus Bielefeld

2004

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ. – Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ. – Prof. Dr. med. P. Wolf
2. Berichterstatter: Univ. – Prof. Dr. med. E.-J. Speckmann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2004

Aus dem Epilepsie-Zentrum Bethel, Krankenhaus MARA, Bielefeld  
- ehem. Leitender Arzt: Prof. Dr. P. Wolf -

Referent: Univ. – Prof. Dr. med. P. Wolf  
Koreferent: Univ. – Prof. Dr. med. E.-J. Speckmann

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **Reflexepileptische Phänomene bei Patienten mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie**

Schroeder, Frauke

Fotosensibilität ist ein häufiger Anfallsauslöser bei Juveniler Myoklonischer Epilepsie (JME). Inoue *et al.* (1994) haben gezeigt, dass die JME das Syndrom zu sein scheint, das die engsten Verknüpfungen zur Praxis-Induktion besitzt. Unter Praxis-Induktion versteht man Anfälle, die durch eine Kombination aus mentalen und manuellen Tätigkeiten ausgelöst werden. Radhakrishnan *et al.* (1995) veröffentlichten eine Analyse von 20 Patienten mit Leseepilepsie. Bei vier dieser Patienten lag gleichzeitig eine JME vor. Mayer (Mayer & Wolf 1998, 1999) wies erstmals auf die Häufigkeit perioraler Reflexmyoklonien bei JME hin. Daher erscheint es offensichtlich, dass verschiedene reflexepileptische Phänomene bei JME häufig sind, aber diese Tatsache bisher noch nicht bekannt oder systematisch untersucht wurde.

25 Patienten mit JME, die während ihrer ambulanten Untersuchungen in der Klinik Mara angegeben hatten, schon einmal spezifische Anfallsauslöser bei sich selbst bemerkt zu haben, nahmen an einer polygraphischen Video-EEG-Aufzeichnung mit intensiver neuropsychologischer Testung (Lesen, Sprechen, Schreiben, Rechnen, Praxis) teil und wurden mit einer gleich großen Kontrollgruppe verglichen.

Bei zehn der 25 JME-Patienten konnten im EEG durch die neuropsychologische Testung epilepsietypische Veränderungen (ETP) oder Anfälle induziert durch Lesen- oder Sprechen nachgewiesen werden. Fünf dieser Patienten erlitten parallel dazu auch ETPs oder Anfälle während der Praxis-Induktion. In der Kontrollgruppe hatten nur zwei Patienten beim Lesen induzierte EEG-Veränderungen. Somit konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der durch NPA (= Neuropsychologische Aktivierung) induzierten ETPs zwischen JME-Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Reflexepileptische Phänomene und hierbei insbesondere lese- und sprechausgelöste Anfälle treten gehäuft bei JME-Patienten auf und deuten möglicherweise auf eine genetische Verwandtschaft zu anderen Reflexepilepsien wie der Leseepilepsie hin. Patienten mit JME und reflexepileptischen Anfällen unterscheiden sich nicht wesentlich von den allgemeinen Charakteristika der JME.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2004

**Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis..... 1

Abkürzungsverzeichnis ..... 3

1. Einleitung ..... 4

2. Derzeitiger Wissensstand ..... 6

    2.1 Epilepsien und epileptische Syndrome ..... 6

    2.2 Juvenile Myoklonische Epilepsie..... 7

        2.2.1. Klinik..... 7

        2.2.2. Anfallsauslöser ..... 8

        2.2.3. EEG-Veränderungen ..... 9

        2.2.4. Familienanamnese & Genetik ..... 9

        2.2.5. Neurologische Befunde ..... 10

        2.2.6. Therapie..... 10

        2.2.7. Prognose ..... 11

    2.3 Leseepilepsie ..... 13

        2.3.1 Klinik..... 13

        2.3.2 Anfallsauslöser ..... 14

        2.3.3 EEG-Veränderungen ..... 14

        2.3.4 Familienanamnese & Genetik ..... 15

        2.3.5 Neurologische Befunde ..... 15

        2.3.6 Therapie..... 16

        2.3.7 Prognose ..... 16

3. Fragestellung ..... 18

4. Methodik ..... 19

    4.1 Ausgangsklientel ..... 19

    4.2 Erhebung der Daten..... 21

    4.3 Auswertung der Daten..... 23

5. Ergebnisse ..... 24

    5.1. Anamnestisch erhobene Daten ..... 24

    5.2. Daten der EEG-Auswertung..... 31

6. Diskussion ..... 38

7. Zusammenfassung..... 44

## Inhaltsverzeichnis

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 8. Literaturverzeichnis..... | 45 |
| 9. Lebenslauf.....           | 50 |
| 10. Danksagung.....          | 51 |

### Abkürzungsverzeichnis

AE = Antiepileptika

CBZ = Carbamazepin

CCT = Kraniale Computertomographie

GTKA = Generalisierter Tonisch-Klonischer-Anfall (=Grand Mal)

EEG = Elektro-Enzephalogramm

EMG = Elektro-Myo-Gramm

ETP = Epilepsie-typische Potentiale

IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsien

IKE = Internationale Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome

ILAE = Internationale Liga gegen (=anti) Epilepsie

JME = Juvenile Myoklonische Epilepsie

LE = Leseepilepsie

LTG = Lamotrigin

MRT = Magnet-Resonanz-Tomographie

NPA = Neuropsychologische EEG Aktivierung

PHT = Phenytoin

PORM = periorale Reflexmyoklonien

PPR = Fotoparoxysmale Reaktion

PSW = Polyspike-Wave

SD = Standardabweichung

SW = Spike-Wave

TPM = Topiramat

VPA = Valproinsäure

### **1. Einleitung**

Jedes menschliche Gehirn ist prinzipiell in der Lage zu „krampfen“, d.h. jeder Mensch könnte theoretisch einen epileptischen Krampfanfall erleiden. Nicht jeder Anfall bedeutet jedoch, dass derjenige der ihn erleidet auch gleichzeitig an Epilepsie erkrankt ist. Erst das wiederholte auftreten solcher Krampfanfälle wird als Epilepsie bezeichnet. Mit ca. 400.000-600.000 Erkrankten allein in Deutschland ist die Epilepsie die häufigste chronische Krankheit des Nervensystems.

Man unterscheidet in erster Linie generalisierte und fokale Epilepsiesyndrome. Generalisierte-tonisch-klonische-Anfälle (GTKA) und Absenzen zählen zu den für generalisierte Epilepsien typischen Anfällen. Auren, psychomotorische Anfälle und komplex-fokale Anfälle hingegen sind Zeichen fokaler Epilepsien.

Oberstes Ziel einer jeden Epilepsiebehandlung sollte es sein, Anfallsfreiheit oder zumindest eine Reduktion der Anfallshäufigkeit und -ausprägung zu erreichen, um den Betroffenen ein möglichst normales Leben mit ihrer Erkrankung zu ermöglichen. Eine Strategie zum Erreichen dieses Zieles stellt die medikamentöse Behandlung dar. In einzelnen Fällen können auch epilepsiechirurgische Eingriffe den Patienten helfen. Mit den heutigen Therapiemöglichkeiten gelingt es bei systematischer Behandlung ca. 2/3 der Patienten Anfallsfreiheit zu ermöglichen. Einem Drittel der Patienten kann jedoch mit den momentan zur Verfügung stehenden Möglichkeiten nicht medikamentös geholfen werden. Für diese Menschen stehen andere Möglichkeiten (Operation, Vagus-Nerv-Stimulatoren, Studienmedikation) zur Verfügung.

Bei vielen Epilepsie-Syndromen kann auf viel einfachere Weise bereits eine Verringerung der Anfallshäufigkeit erreicht werden. Wenn nämlich anfallsprovozierende Faktoren bekannt sind, kann der Patient selbst durch Meidung dieser Auslöser das Auftreten von Anfallsereignissen beeinflussen, was er oftmals schon eigenständig versucht. Auch die Unterbrechung eines Anfalls ist bei bekannten Provokatoren durch deren Entzug bzw. Unterbindung möglich.

Die Juvenile Myoklonische Epilepsie (JME) ist ein solches Epilepsie-Syndrom, für das spezifische Auslöser bekannt sind, deren Vermeidung den Patienten hilft Anfälle zu vermindern. Schlafmangel, Stress, Alkohol und plötzliches Erwachen zählen zu den Faktoren die bei JME-Patienten Anfälle hervorrufen können. Ebenfalls bekannt ist die hohe Rate von 30-40 % an fotosensiblen Patienten (Wolf, 1986) unter den JME Erkrankten. Hieraus ergibt



## 1. Einleitung

sich die Empfehlung für diese fotosensiblen Patienten Flackerlicht, z.B. in Diskos, zu vermeiden oder auch spezifische Hilfen zu beanspruchen. Hierzu zählen hochauflösende Bildschirme, das Vermeiden rascher Blickfolgen bei bestimmten Videospiele, das Einhalten eines genügend großen Abstandes zu Flackerlichtquellen oder das Zuhalten eines Auges bei Flackerlichtexposition. Eine der Krankheit angepasste Lebensführung mit ausreichend Schlaf und Meidung von Alkohol und Flackerlicht trägt darüber hinaus viel zur relativ günstigen Prognose dieser Epilepsieform bei.

Daraus ergibt sich die Frage, ob es nicht noch mehr Anfallsauslöser gibt, die vielleicht nicht allen Patienten gemeinsam sind, aber die ebenso wie die Fotosensibilität eine Untergruppe der an JME-Erkrankten aufweisen. Die Untersuchungen von Inoue *et al.* (1994) konnten eine Häufung von Praxis-Induktion als Provokationsmechanismus bei Patienten mit JME nachweisen. Unter Praxis-Induktion versteht man die Provokation epileptischer Anfälle durch die Kombination komplizierter Denkvorgänge mit manuellen Tätigkeiten (z.B. Schachspielen). Inoue *et al.* (1994) untersuchten Patienten die diesen Mechanismus der Anfallsauslösung aufwiesen. Hierbei stellte sich heraus, dass diese Patienten nicht nur der JME sehr ähnliche klinische Charakteristika aufwiesen, sondern die meisten auch tatsächlich an JME erkrankt waren. Bestätigt werden konnte dies durch die Studie von Matsuoka *et al.* (2000) in der Praxis-Induktion vornehmlich als Auslöser bei JME-Patienten gefunden wurde. Mayer und Wolf (1999) hingegen beschrieben im Rahmen ihrer Untersuchungen zur Leseepilepsie eine Anzahl von Fällen bei denen lese- und sprechausgelöste myoklonische Anfälle im Zusammenhang mit einer JME auftraten. Diese zumeist perioralen Myoklonien sind kurze Zuckungen der den Mund umgebenden Muskulatur, die während des Sprechens und Lesens auftreten.

Diese Beobachtungen gaben Anlass zu der Frage, ob durch praktische Tätigkeiten, Lesen oder Sprechen ausgelöste reflexepileptische Anfälle ein unter JME-Patienten im Vergleich zu an anderen Epilepsieformen Erkrankten, gehäuft auftretendes Phänomen darstellen. Wenn dies so ist, bliebe zu klären, ob Patienten mit dieser Anfallsform eine Untergruppe der JME bilden, die vielleicht noch weitere gemeinsame Merkmale besitzt. Die folgende Studie sollte diese Überlegungen mittels Video-EEG-Untersuchungen und gezielten Versuchen der Anfallsprovokation überprüfen.

### **2. Derzeitiger Wissensstand**

#### **2.1 Epilepsien und epileptische Syndrome**

Unter einem epileptischen Anfall versteht man eine abnorme neuronale Erregungsentstehung und -ausbreitung im Gehirn.

Bei einem epileptischen Syndrom treten die Anfälle gemeinsam mit anderen jeweils charakteristischen Krankheitserscheinungen auf. Ätiologie, Anfallstyp und -auslöser, sowie Erkrankungsalter, Verlauf und Prognose sind die kennzeichnenden Merkmale eines Epilepsie-Syndroms.

Nach der Internationalen Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome (IKE), die von der Internationalen Liga gegen Epilepsie entwickelt wurde (Epilepsia 26 (1985), S. 268-278), unterscheidet man bei den Epilepsien und Epilepsiesyndromen zwischen fokalen und generalisierten Formen. Während man bei den fokalen Epilepsien den Anfallsursprung auf eine spezielle Hirnregion zurückführt bzw. den Ausgang der unkontrollierten Erregung von einem im Gehirn lokalisierbaren Herd findet, fehlt bei den generalisierten Epilepsieformen ein solcher Fokus. Vielmehr betrifft ein generalisierter Anfall nahezu alle Hirnregionen und geht daher meist auch mit einem Bewusstseinsverlust oder einer Bewusstseinsstörung einher.

Eine Unterteilung dieser zwei Epilepsieformen erfolgt in Bezug auf ihre Ätiologie in idiopathisch, symptomatisch und kryptogen. Hierbei sind mit symptomatischen Epilepsien Anfallserkrankungen gemeint, die primär oder sekundär als Folge einer anderen das Gehirn betreffenden Krankheit, auftreten. Bei kryptogenen Epilepsien wird eine symptomatische Auslösung angenommen, diese kann jedoch mit den bisherigen diagnostischen Methoden nicht nachgewiesen werden. Dahingegen werden unter idiopathischen Epilepsien all jene Epilepsieerkrankungen verstanden mit eigener Ätiopathogenese, die nicht Folge einer anderen Krankheit sind. Hierbei handelt es sich in aller Regel um genetische Syndrome, die in Verbindung mit anderen pathogenetischen Faktoren zur Manifestation einer Epilepsie führen.

### **2.2 Juvenile Myoklonische Epilepsie**

Die Juvenile Myoklonische Epilepsie (JME) gehört zu den generalisierten idiopathischen Epilepsie-Syndromen. Synonym mit der Bezeichnung JME wird diese Erkrankung auch als Impulsive Petit-Mal oder (Herpin)-Janz-Syndrom bezeichnet. Herpin war im Jahre 1867 der Erste, der das klinische Phänomen dieser Erkrankung beschrieb. Fast ein Jahrhundert später veröffentlichten Janz (1955) und Janz und Christian (1957) die ersten umfassenden auf einer Studie basierenden Darstellungen der JME und ihrer Charakteristika.

#### 2.2.1. Klinik

Das klinische Bild der JME setzt sich aus einer Reihe von charakteristischen Merkmalen zusammen, die für die Diagnosestellung und die Einordnung der JME als Syndrom von besonderer Bedeutung sind. Das Erkrankungsalter liegt in der Pubertät (12-18 Jahre) und die Patienten zeigen insgesamt eine ausgeglichene Geschlechtsverteilung (Wolf, 1992a; Janz & Durner, 1998).

Das Leitsymptom stellt der myoklonische Anfall (Impulsive Petit-mal) dar. Er zeichnet sich durch bilaterale, einzelne oder repetitive, arrhythmische und irreguläre Zuckungen aus, die vorwiegend die Arme betreffen (Commission on classification and Terminology of the ILAE, 1989). Gegenstände, die während des Auftretens eines solchen Anfalls in der Hand gehalten werden (z.B. Zahnbürste, Kaffeebecher), werden oftmals weggeschleudert oder umgestoßen. Solche Zuckungen können bei einigen Patienten sogar zu plötzlichen Stürzen führen, wobei jedoch keine Bewusstseinsstörung des Patienten auftritt.

Während der myoklonische Anfall ein bei allen JME-Patienten vorhandenes klinisches Merkmal darstellt, treten bei der Mehrzahl von Patienten zusätzlich auch noch andere Anfallsformen auf. Am häufigsten können die Myoklonien in generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTKA) übergehen oder auch GTKA ohne vorausgehende Myoklonien isoliert auftreten. Typisch ist die Aufwachbindung dieser Anfälle, also das Auftreten 1(-2) Stunden nach dem Erwachen aus dem Schlaf. Häufig treten die GTKA erst ein paar Monate oder Jahre später als die ersten Myoklonien auf. (Wolf, 1992a; Genton *et al.*, 2000a)

Weniger häufig und unregelmäßig ist auch das Auftreten von Absencen zu beobachten, die in ihrem erstmaligen Erscheinen den Myoklonien zeitlich oft voraus gehen. Meistens werden die Absencen vom Patienten nur als 'kurze Beeinträchtigung des Bewusstseins' oder 'mangelnde Konzentration' wahrgenommen (Panayiotopoulos, 1994).

## 2.2 Juvenile Myoklonische Epilepsie

Die Frequenz mit der die dargestellten Anfallsformen auftreten ist sehr unterschiedlich. Während die Myoklonien und Absenzen sogar mehrmals täglich auftreten können, sind die GTKA in der Regel seltener und treten bei den meisten Patienten mit einer Frequenz von nur ein oder zwei Anfällen pro Jahr auf.

### 2.2.2. Anfallsauslöser

Alle Anfallsformen der JME haben bestimmte Auslöser gemeinsam, die ihr Auftreten begünstigen. So treten die Anfälle gewöhnlich kurz nach dem morgendlichen Erwachen auf und werden oft durch Schlafentzug und Müdigkeit provoziert. Auch Anfälle nach kurzem Mittagsschlaf oder in der abendlichen Entspannungsphase wurden beobachtet (Genton *et al.*, 2000a). Alkoholkonsum, insbesondere in Kombination mit Übermüdung und Schlafentzug, führt ebenfalls zu verstärktem Auftreten von Anfällen. Auch Stress, Aufregung und starken Gefühlsregungen wird ein Einfluss bei der Auslösung von Anfällen zugeschrieben (Panayiotopoulos *et al.*, 1994). Bei einigen Patientinnen wurden Myoklonien und GTKA mit der Menstruation in Zusammenhang gebracht. Übereinstimmend wird von vielen Autoren (Wolf & Gosses, 1986; Wolf, 1992a; Panayiotopolous, 1994; Genton *et al.*, 2000a) auf die Assoziation zwischen JME und Fotosensibilität hingewiesen. Hierunter versteht man eine abnorme Reaktion auf intermittierende Lichtreize, die zu EEG-Veränderungen auch nach Beendigung der Flackerlichtstimulation führen. Mindestens ein Drittel aller JME-Patienten ist fotosensibel. Diese Rate ist unter den weiblichen Patienten sogar noch höher.

Erst in letzter Zeit ist Praxis-Induktion als weiterer Mechanismus bei einigen Patienten beschrieben worden (Wolf & Mayer, 2000; Inoue *et al.*, 2000). Damit sind Anfälle gemeint, die durch gedankliche Anstrengungen oder Ausführungen einer komplizierten manuellen Tätigkeit ausgelöst werden, so z.B. durch Kalkulationen, das Spielen gewisser Gesellschaftsspiele (z.B. Schach), Zeichnen, Schreiben, Konstruktionen und komplizierte Fingeranipulationen. Nicht die Tätigkeit alleine ist anfallsauslösend, sondern die Kombination mehrerer Provokationsfaktoren (Entscheidungen treffen, Nachdenken, feinmotorische Bewegungen u.a.), die sich potenzieren. So wurden zum Beispiel praxis-induzierte Anfälle beschrieben, die bei Schachspielern auftraten. Zunächst wägt der Spieler zwei alternative Spielstrategien ab, entscheidet sich zu einem Zug und erleidet dann bei der manuellen Ausführung des Spielzuges einen myoklonischen Anfall.

### 2.2.3. EEG-Veränderungen

Bei nicht oder unzureichend behandelten Patienten mit JME zeigt das EEG fast immer abnorme Veränderungen, die jedoch bei adäquater Therapie vollständig verschwinden (Panayiotopoulos, 1994; Janz & Durner, 1998). Bei normaler Hintergrundaktivität zeigen interiktales und iktales EEG schnelle, generalisierte, oft irreguläre Spike-Wave (SW) und Polyspike-Wave (PSW) Potentiale mit einer Frequenz von 4-6 Hz. Die Anzahl der Spikes korreliert am Besten mit der Intensität der Zuckungen und nicht mit deren Dauer. Epileptische Aktivität überdauert im EEG sogar häufig die klinische Manifestation der Anfälle (Waltz, 2000).

Wie bereits bei der Beschreibung anfallsauslösender Faktoren erwähnt wurde, ist etwa ein Drittel der JME-Patienten fotosensibel, was sich durch paroxysmale Reaktionen nach intermittierender Fotostimulation im EEG belegen lässt. Die empfindlichsten Frequenzen liegen dabei zwischen 12 bis 18 Hz. Ebenso lässt sich auch die Assoziation der JME zu Schlaf und Aufwachsituationen durch PSW-Veränderungen im Langzeit-EEG nachweisen.

Bei ca. 36 % der JME-Patienten wurden auch fokale Veränderungen im EEG beschrieben (Panayiotopoulos *et al.*, 1994; Waltz, 2000). Alle beschriebenen EEG-Veränderungen treten unter Hyperventilation verstärkt auf (Wolf, 1992a; Janz & Durner, 1998).

### 2.2.4. Familienanamnese & Genetik

Die Juvenile Myoklonische Epilepsie (JME) ist eine genetisch determinierte Erkrankung. Von allen bekannten Epilepsie-Syndromen hat die JME mit ca. 30 % die höchste Rate an Patienten mit positiver Familienanamnese (Wolf, 1992a). Dies ließ Vermutungen über einen genetischen Hintergrund aufkommen und hat dazu geführt, dass sich in der letzten Zeit viele Studien mit der Frage nach einer Vererbung der JME beschäftigt haben.

Es wurden mehrere Genorte beschrieben. So wurde z.B. Ende der 80er Jahre in JME-Familien in Berlin und Los Angeles eine Verbindung mit einem Genlokus auf dem Chromosom 6p gefunden. Da dieser Genlokus jedoch nicht in allen JME-Familien zu finden war, wird heute ein hetero- oder polygenetischer Hintergrund der Erkrankung vermutet (Janz & Durner, 1998). Der genaue Modus einer eventuellen Vererbung bleibt weiterhin ungeklärt.

### 2.2.5. Neurologische Befunde

Patienten, die unter einer Juvenilen Myoklonischen Epilepsie leiden, sind im Allgemeinen neurologisch unauffällig. Allein Panayiotopoulos *et al.* (1994) beschrieben einen Tremor der Hände bei 35 % ihrer arabischen Patienten, was jedoch auch durch die medikamentöse Therapie dieses Kollektivs erklärt werden könnte. Andere Veränderungen sind aufgrund ihres nicht signifikant gehäuften Auftretens als zufällig oder auf andere Ursachen zurückführbar anzusehen. Dementsprechend konnte auch bei Kernspin- und CCT-Untersuchungen kein morphologisches Korrelat der JME gefunden werden.

Bereits 1957 wiesen Janz und Christian in ihrer Studie auf psychische Auffälligkeiten hin. Sie beschrieben die Persönlichkeit der JME-Patienten als „attraktiv, aber emotional labil“ und ihr Verhalten als „unreif, kindisch“. Daraus leiteten sie ab, dass dies zu Problemen bei der sozialen Anpassung, einem inadäquaten Lebensstil und zu einer geringen Compliance führen kann, was die therapeutische Führung und Einstellung des Patienten auf seine Krankheit erschwert.

### 2.2.6. Therapie

Bei der Therapie der JME hat sich eine Valproat Monotherapie als am erfolgreichsten erwiesen. Eine komplette Anfallskontrolle kann auf diese Weise in mehr als 80% der Fälle erreicht werden (Janz & Durner, 1998). Bei persistierenden GTKA ist eine Kombination von Valproat mit niedrig dosiertem Phenobarbital möglich. Stehen hingegen weiterhin sonst nicht zu beeinflussende Impulsiv Petit-mal im Vordergrund, kann die Kombination Valproat zusammen mit Ethosuximid gegeben werden. Ebenso kann Primidon bei einer Kombinationstherapie Verwendung finden. Neueren antiepileptischen Medikamenten wie Lamotrigin, Topiramate und Levetiracetam wird ebenfalls ein positiver Effekt auf die Anfälle zugeschrieben. Die Auswahl eines ungeeigneten Antiepileptikums (z.B. Carbamazepin) kann allerdings ebenso zu einer Verschlechterung der Anfallssituation führen (Genton, 2000a).

Neben der medikamentösen Behandlung ist der Patient auch auf eine Anpassung seines Lebensstils an die Krankheit hinzuweisen. So ist der Schlaf-Wach-Rhythmus zu regulieren und Umstände, die zu einer Unterbrechung des normalen Schlafes führen, sind zu vermeiden. Auf exzessiven Alkoholgenuss sollte verzichtet werden. Bei nachgewiesener Auslösung von Anfällen durch Flackerlicht kann auch Besserung durch eine besondere Sonnenbrille erfolgen. Dabei ist nicht nur an die Lichtabsorption zu denken, sondern auch an die Absorption von

## 2.2 Juvenile Myoklonische Epilepsie

seitlicher Einstrahlung. Solche Brillen können im EEG unter Fotostimulation auf ihre Effektivität geprüft werden (Wolf *et al.*, 2003). Die Aufklärung der Patienten über Anfallsauslöser ermöglicht es diese zu meiden, in den meisten Fällen ist jedoch trotzdem eine medikamentöse Therapie unvermeidlich, um eine komplette Kontrolle der Anfallssituation zu erreichen.

### 2.2.7. Prognose

Die JME gilt als eine benigne Epilepsieerkrankung, weil in den allermeisten Fällen mit adäquater medikamentöser Therapie und einer Anpassung des Lebensstils an die Erkrankung eine Anfallsfreiheit erreicht werden kann. Auch der Einfluss auf das tagtägliche Leben ist im Vergleich zu anderen Epilepsieformen gering. Aufgrund der hohen Rate an Rückfällen nach Absetzen oder Dosisreduzierungen der Medikamente wurde die Empfehlung AE nach jahrelanger Anfallsfreiheit abzusetzen kritischer gesehen. Trotz der guten Therapiemöglichkeiten wird daher vermutet, dass die JME bei der Mehrzahl aller Patienten (ca. 90 %) eine lebenslang zu behandelnde Erkrankung ist (Genton *et al.*, 2000a). Neuere Arbeiten zeigen jedoch Hinweise darauf, dass eine konsequente Beachtung und Meidung von spezifischen Auslösern bei einer Vielzahl von Patienten diese bisherige Einschätzung revidieren könnte (Schmitz, 2000).

Genton *et al.* (2000b) untersuchten in einer Studie Faktoren, die zu einer schlechten Prognose der JME führen. Hierbei stellte sich heraus, dass neben einer Reihe von so genannten pseudoresistenten Patienten (9,7 %), die entweder falsch behandelt wurden oder bei denen die Therapie aufgrund mangelnder Compliance der Patienten keine Wirkung zeigte, bei ca. 15 % der 155 untersuchten JME-Patienten trotz adäquater Therapie und Anpassung des Lebensstils keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte. Diese Medikamenten-Resistenz war signifikant häufiger bei Patienten mit allen drei Anfallstypen (Myoklonien, GTKA, Absencen) und solchen mit psychiatrischen Problemen (in erster Linie Persönlichkeitsstörungen) anzutreffen.

### Klinische Charakteristika der JME

Janz, Dreifuß, Aliberti, Lancman, 1985, 1989, 1994

|                  |   |
|------------------|---|
| Erkrankungsalter | 12-18 Jahre   |
| Anfallstypen     | Myoklonien, Absencen, GTKA  |
| EEG              | Gen. Poly-Spike-Wave (PSW), 4-6 Hz, fokale epilept. Veränderungen ca. 36% |
| Anfallsauslöser  | Plötzliches Erwachen, Schlafentzug, Stress, Alkohol                       |
| Fotosensibilität | 35-40 % (f > m)   |
| Therapie         | Valproinsäure   |
| Prognose         | In 90% aller Fälle: lebenslange AE<br>Therapie notwendig                  |

Abbildung 1 : Klinische Charakteristika der JME



### **2.3 Leseepilepsie**

Eine weitere Form der idiopathischen Epilepsien ist die Leseepilepsie. Im Jahre 1956 beschrieb erstmals Bickford Anfälle, die durch Lesen ausgelöst wurden. Er unterschied eine 'primäre' Form, bei der Lesen den einzigen Auslöser darstellt und eine 'sekundäre' Form, bei der Anfälle auch unter anderen Umständen auftreten können. Diese Einteilung ist in den letzten Jahren jedoch vermehrt in die Kritik geraten. Neuesten Vorschlägen nach sollte der Begriff 'spezifisch' anstatt 'primär' und 'unspezifisch' für 'sekundär' bevorzugt werden (Mayer *et al.*, 2001).

Die Kommission zur Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome der ILAE (1989) bezeichnet die Leseepilepsie als idiopathische lokalisations-bezogene Epilepsie. Auch diese Einteilung hat zu kontroversen Diskussionen geführt, weil anhand des bisherigen Wissens über diese Erkrankung weder eine eindeutige Zuordnung zu den fokalen, noch zu den generalisierten Epilepsien möglich erscheint.

#### **2.3.1 Klinik**

Die genaue Prävalenz der Leseepilepsie ist unbekannt. Da bislang jedoch weniger als 150 Fälle in der Literatur publiziert wurden, wird angenommen, dass es sich um eine sehr seltene Erkrankung handelt. Aus den bisher veröffentlichten Darstellungen lässt sich ein überwiegen männlicher Patienten unter den Erkrankten mit einer Rate von ca. 2:1 feststellen (Wolf, 1992b; Radhakrishnan *et al.*, 1995; Koutroumanidis *et al.*, 1998; Wolf & Inoue, 2002).

Die Erkrankung beginnt zumeist im jungen Erwachsenenalter, d.h. zwischen 12 und 25 Jahren (Wolf, 1992b; Mayer *et al.*, 2001). Dies ist in so weit erstaunlich, dass der Erkrankungsbeginn zeitlich somit nicht mit dem Erwerb des Lesens übereinstimmt, sondern die Fähigkeit zu Lesen bereits Jahre vor dem ersten Anzeichen für eine Leseepilepsie erworben wird.

Das typische Anfallsgeschehen bei einem Patienten mit Leseepilepsie zeigt periorale Zuckungen, die nach einer gewissen Zeit des Lesens oder in verschiedenen Situationen durch Sprechen und Erzählen getriggert auftreten. Diese Zuckungen treten in den perioralen Muskelpartien auf und werden als myoklonisch, selten tonisch beschrieben (Wolf, 1992b). Die meisten dieser Zuckungen sind klar fokale Zuckungen und wechseln nicht die Seite. Bilaterale Myoklonien sind selten. Auch wenn einige Patienten angeben das Gelesene nicht verstanden zu haben, bleibt das Bewusstsein während des ganzen Anfalls erhalten. Missempfindungen wie Steifheit, Taubheit und ein Engegefühl im Rachen, die mit dem Lesen

## 2.3 Leseepilepsie

in Zusammenhang stehen, wurden ebenfalls beschrieben. Einige wenige Patienten gaben an visuelle Manifestationen oder Lidmyoklonien zu haben (Wolf, 1992b).

Wenn der Stimulus nicht unterbrochen wird und trotz des Auftretens von Zuckungen oder anderen abnormen Empfindungen weiter gelesen wird, kann dies zu einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall führen. Insgesamt sind die GTKA selten, weil die Patienten zumeist den Stimulus, d.h. das Lesen schon vor der Entstehung eines GTKA unterbrechen, wenn sie wissen, dass nach den Myoklonien ein GTKA folgen kann.

### 2.3.2 Anfallsauslöser

Lesen ist der Auslöser der allen LE-Patienten gemeinsam ist. Hierbei ist lautes Lesen provokativer als leises Lesen. Längeres Lesen und das Lesen schwieriger, unbekannter Texte gilt ebenfalls als provokativer. Darüber hinaus gibt es jedoch weitere Auslöser, die gehäuft bei Patienten mit LE gefunden wurden. Hierzu gehören Aktivitäten, die mit dem Lesen in Zusammenhang stehen, wie zum Beispiel Sprechen, Schreiben oder Vortragen. Erfolgen diese Tätigkeiten unter Stress und Anspannung wird ihr Einfluss auf die Anfälle noch verstärkt. Das Lesen von Musiknoten, Fernsehen und Rechnen gelten als Auslösefaktoren (Wolf, 1992b), ebenso wie das einfache Zuhören lebhafter Konversationen. Sogar die Blindenschrift Braille ist als provokativ beschrieben worden (Wolf, 1992b).

### 2.3.3 EEG-Veränderungen

Interiktale EEG-Aufzeichnungen von LE-Patienten zeigen in der Regel keine pathologischen Veränderungen (Wolf, 1992b). In einigen wenigen Fällen zeigten sich interiktale Spike-Wave Aktivitäten oder temporale Entladungen im EEG.

Die Tatsache, dass etwa 9 % der an LE-Erkrankten eine fotoparoxysmale Reaktion zeigen, passt zu den für gewöhnlich bei idiopathischen generalisierten Epilepsien gefundenen Daten für dieses Phänomen. Gleichzeitig liegt diese Rate deutlich höher als bei den symptomatischen fokalen Epilepsieformen (Mayer & Wolf, 1999).

Die typischen iktalen Veränderungen bei LE sind sehr kurze oder sogar einzelne Spikes, Sharp-Waves oder Spike-Wave Komplexe. Jedoch zeigt nicht jeder Anfall ein epilepsietypisches Korrelat im EEG, häufiger sieht man im Oberflächen EEG nur Muskelartefakte. Aufgrund der Kürze der Myoklonien sind diese häufig erst im Zusammenhang mit einer Video-Doppelbild-EEG-Aufzeichnung auszumachen (Mayer *et al.*, 2001).

## 2.3 Leseepilepsie

Mehrheitlich werden die Veränderungen als bilateral beschrieben. Aber auch fokale und hier vor allem temporo-parietale EEG Befunde wurden beobachtet. Sofern eine Lateralisation im EEG erkennbar ist, betrifft sie in über 75 % die sprachdominante Hemisphäre (Mayer & Wolf, 1999).

### 2.3.4 Familienanamnese & Genetik

Die Leseepilepsie scheint eine starke genetische Komponente zu besitzen, da bei vielen Patienten auch deren Verwandte unter Anfällen leiden. Eine genaue Vorstellung davon, wie diese familiäre Häufung zustande kommt, gibt es jedoch zurzeit nicht. Ein polygenetischer Ursprung dieser Erkrankung ist zu vermuten (Mayer & Wolf, 1999). Wolf (1992b) zeigte in der von ihm durchgeführten Metaanalyse aller publizierten Fälle, dass von 111 LE-Patienten 41 % eine positive Familienanamnese vorzuweisen hatten. Bei der Mehrheit der Verwandten konnte ebenfalls eine Leseepilepsie nachgewiesen werden. Des Weiteren betonte er, dass diese Verwandten sofern sie nicht LE hatten, entweder unter so genannten 'Gelegenheitsanfällen' oder einer idiopathischen generalisierten Epilepsieform litten.

Auch in der von Mayer *et al.* (2001) untersuchten Gruppe von Patienten mit LE fand sich eine Häufung von Verwandten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien, davon über 80 % mit JME.

### 2.3.5 Neurologische Befunde

Bei neurologischen Untersuchungen zeigten Patienten mit primärer Leseepilepsie keine Auffälligkeiten, die mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden können. Auch MRT und CCT zeigen in der Regel keine sicher pathologischen Befunde bei primärer Leseepilepsie. Sind die durch Lesen induzierten Anfälle jedoch Ausdruck einer symptomatischen Epilepsie, können mit Bildgebenden-Verfahren Rückschlüsse auf die Ursache möglich sein.

### 2.3.6 Therapie

Aufgrund der Tatsache, dass in aller Regel nur Lesen und leseassoziierte Tätigkeiten Anfälle bei Patienten mit LE auslösen, verzichten viele Patienten auf eine medikamentöse Therapie und versuchen durch Meiden der Auslöser Anfälle zu verhindern. Da einem GTKA bei LE für gewöhnlich mehrere periorale Zuckungen voraus gehen, können die für die Patienten meist viel schlimmeren großen Anfälle verhindert werden, in dem beim Auftreten von Zuckungen das Lesen eingestellt wird.

Sofern doch eine medikamentöse Therapie angestrebt wird, haben sich Valproinsäure und Clonazepam am wirkungsvollsten erwiesen. Eine Monotherapie mit Valproat stellt heute bei der primären oder spezifischen Leseepilepsie die Therapie der Wahl dar. Auch Phenytoin führte bei einigen Erkrankten zu vollständiger Anfallskontrolle (Radhakrishnan *et al.*, 1995). Kombinationstherapien wurden bei einzelnen Patienten ebenfalls als hilfreich beschrieben, sollten jedoch nur bei Versagen der Monotherapie zum Einsatz kommen. Carbamazepin scheint das Mittel der Wahl bei den sekundären oder unspezifischen Leseepilepsien zu sein (Mayer, 1999).

### 2.3.7 Prognose

Die Prognose der Leseepilepsie ist gut, nicht zuletzt weil selbst bei unbehandelten Patienten die Anfälle in aller Regel streng an die Auslösung durch Lesen gebunden sind und somit durch Meiden des Lesens verhindert werden können. In einigen Fällen reicht es den Patienten genau aufzuklären, dies gilt insbesondere dann, wenn noch keine großen Anfälle aufgetreten sind. Auf eine medikamentöse Therapie kann unter diesen Umständen verzichtet werden (Borusiak & Mayer, 2001).

Obwohl in unserer Gesellschaft Lesen eine wichtige Rolle spielt, fühlen sich laut Radhakrishnan *et al.* (1995) die meisten Patienten durch ihre Leseepilepsie im Alltag nicht oder nur wenig beeinträchtigt.

## Klinische Charakteristika der primären LE

Wolf, Radhakrishnan, Koutroumandis, 1992, 1995, 1998

|                  |  |
|------------------|--|
| Erkrankungsalter | 12-25 Jahre  |
| Anfallstypen     | Periorale Myoklonien, GTKA   |
| EEG              | SW, Sharp-Theta-Waves, fokale meist temporale u. gelegentlich generalisierte Veränderungen |
| Anfallsauslöser  | Lesen > Sprechen > Schreiben<br>>Vortragen > Rechnen                                       |
| Fotosensibilität | Ca. 9 %  |
| Therapie         | Valproinsäure  |
| Prognose         | Gut, oft reicht bereits eine Meidung des Auslöser Lesen                                    |

**Abbildung 2 : Klinische Charakteristika der LE**

### **3. Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob periorale Myoklonien und andere reflexepileptische Anfälle bei JME-Patienten häufiger vorkommen als bei anderen Epilepsiepatienten. Von Panayiotopoulos *et al.* (1994) und Inoue & Kubota (2000) sowie Matsuoka *et al.* (2000) beschriebene und für die JME bekannte anfallsprovozierende Faktoren sind:

- a) allgemeine Auslöser wie Schlafentzug, Alkohol, Menstruation, Stress,
- b) Fotosensibilität und
- c) Praxis-Induktion.

Es soll geklärt werden, ob auch Lesen und Sprechen, neben Schreiben und Rechnen bei JME-Patienten Anfälle provozieren können und wie häufig eigentlich solche Phänomene sind. Bisher gibt es nur systematische Untersuchungen zur Praxis-Induktion bei JME (Inoue & Kubota, 2000). Zu reflexepileptischen Phänomenen sind bisher nur Kasuistiken veröffentlicht worden. Systematische Untersuchungen zu dieser Thematik existieren nicht.

In dieser Arbeit soll speziell der Frage nachgegangen werden, welche JME-Patienten solche reflexepileptischen Phänomene und perioralen Myoklonien unter standardisierten Untersuchungsbedingungen erleiden und ob diese Patienten weitere Eigenschaften besitzen, in denen sie sich als Subgruppe von anderen Patienten mit den zuvor beschriebenen allgemeinen Merkmalen der Juvenilen Myoklonischen Epilepsie unterscheiden. Stellen diese JME-Patienten möglicherweise eine Untergruppe der Juvenilen Myoklonischen Epilepsie dar, deren Therapie und genetische Einordnung von Belang sein kann?

Zu fragen bleibt außerdem, in wie weit auch Gemeinsamkeiten und Überschneidungen der JME mit anderen Reflexepilepsien wie der Leseepilepsie bestehen. Sind Juvenile Myoklonische Epilepsie und Leseepilepsie zwei klar voneinander zu trennende Syndrome oder besteht womöglich ein gemeinsamer genetischer Hintergrund beider Erkrankungen? Ist die Unterscheidung der JME als generalisierte Epilepsie und der LE als lokalisationsbezogenes Epilepsiesyndrom korrekt oder gibt es Hinweise, dass die Begrifflichkeit „generalisiert“ und infolgedessen die bestehende Dichotomie neu durchdacht werden muss?

Zur Beantwortung dieser Fragen soll diese Arbeit einen Beitrag leisten.

### **4. Methodik**

#### **4.1 Ausgangsklientel**

Das Krankenhaus Mara I in Bielefeld-Bethel ist eine Spezialklinik für anfallsranke Erwachsene. Im stationären und ambulanten Bereich werden hier Epilepsiekranke aus dem gesamten Bundesgebiet mit den unterschiedlichsten Epilepsieformen behandelt und betreut.

Vor der hier gemachten Untersuchung wurde allen ambulanten Patienten, deren Diagnose JME lautet, ein Fragebogen zugeschickt, in dem sie zu ihren Anfallsauslösern befragt wurden und in dem hierbei insbesondere nach dem Einfluss von Lesen, Sprechen, Schreiben und praktischen Tätigkeiten gefragt wurde (Mayer & Wolf, 1998). Darüber hinaus wurde nach der Auslösbarkeit von Anfällen durch das Halten einer Rede, Rechnen und Nachdenken und der Provokation epileptischer Ereignisse durch das Spielen von Gesellschafts- oder Computerspielen gefragt. 62 von 86 Patienten (72 %) beantworteten diesen Fragebogen und von diesen 62 Patienten gaben 31 an, einen dieser oben genannten spezifischen Auslöser schon einmal selbst als Anfalls-präzipitierend erlebt zu haben (Wolf & Mayer, 2000). Diese 31 Personen wurden von uns gebeten an der hier beschriebenen Studie teilzunehmen, um die gemachten Angaben und die sich daraus ergebende Hypothese zu überprüfen, dass lese- und praxis-induzierte Anfälle im Vergleich zu anderen Epilepsie-Syndromen ein häufiges Phänomen unter JME-Patienten darstellen. Zusätzlich sollte festgestellt werden, ob diese Patienten weitere Gemeinsamkeiten in Ihrer Krankengeschichte aufweisen, die die Einordnung von JME Patienten mit diesem spezifischen Auslösemechanismus als eine Unterform der JME ermöglichen.

Von diesen 31 Patienten waren 18 bereit an einer Langzeit-Video-Doppelbild-EEG-Aufnahme teilzunehmen. Weitere sieben JME-Patienten, die sich während des Zeitraums in dem die Studie durchgeführt wurde (1.12.2000 bis 30.6.2002) im stationären oder ambulanten Bereich von Mara neu vorstellten, berichteten anamnestisch von lese- und praxisinduzierten Anfällen. Diese Patienten erhielten die gleiche EEG-Untersuchung und wurden in die Studie mit einbezogen.

Als Kontrollgruppe wurden Patienten mit der Diagnose einer symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsie, die in oben genanntem Zeitraum eine Langzeit-EEG Untersuchung in der Klinik Mara erhielten, ebenfalls mit dem Doppelbild-Video-EEG untersucht. Auch hier verlief die EEG Aufzeichnung nach dem gleichen standardisierten

#### 4.1 Ausgangsklientel

Schema (siehe 4.2), wie bei den JME-Patienten. Die Kontrollgruppe war in Bezug auf Alter und Geschlecht mit dem JME-Kollektiv vergleichbar (gematcht).

Bei der Auswahl aller Patienten wurde darauf geachtet, dass es den untersuchten Personen von ihren kognitiven Fähigkeiten her problemlos möglich war die geforderten Aufgaben zu erledigen.



### **4.2 Erhebung der Daten**

Bei allen Patienten der JME und der Kontrollgruppe wurde in der EEG-Abteilung der Klinik Mara I eine EEG-Ableitung mit dem analogen 24-Kanal EEG-Gerät der Firma Schwarzer nach dem international gültigen 10/20-System mit EKG-Polygraphie durchgeführt. Zusätzlich zu diesem standardisierten System fand eine Polygraphie mit zwei perioralen Elektroden statt (EMG), die jeweils mit einer Referenzelektrode an den Mundwinkeln der Patienten befestigt wurden. Die Aufzeichnung erfolgte als Video-Doppelbild-Ableitung, d.h. das EEG und die Videobeobachtung des Patienten wurden simultan aufgezeichnet.

Die Patienten wurden gebeten ihre Medikation am Vorabend und am Morgen der Untersuchung einmalig abzusetzen. Es war den Patienten jedoch frei gestellt, ob sie dieser Bitte Folge leisteten und das Absetzen der Medikamente war keine Vorbedingung für die Teilnahme an der Studie.

Zunächst wurde ein Routine-EEG abgeleitet mit 5-minütiger Hyperventilation und nachfolgender Fotostimulation. Bei EEG-Auffälligkeiten während der Fotostimulation wurde diese noch einmal wiederholt, wobei die Patienten dabei dann eine speziell abdunkelnde vor Fotosensibilität schützende Brille trugen.

Nach dem Routine-EEG erfolgte dann die neuropsychologische EEG-Aktivierung der Patienten nach dem von Matsuoka *et al.* (2000) entwickelten Schema, das hier jedoch in leicht modifizierter Form durchgeführt wurde. Lesen und Sprechen, auf denen als Auslöser der Schwerpunkt dieser Untersuchung lag, wurden intensiver getestet als in der Studie von Matsuoka *et al.* (2000). Auch die Gesamtlänge der Untersuchungen war mit durchschnittlich 3-4 Stunden deutlich länger als bei der von Matsuoka *et al.* (2000) durchgeführten Studie.

Als erstes wurden die Patienten aufgefordert einen deutschen Text, der sich thematisch mit Epilepsie befasste, zunächst für 15 Minuten leise zu lesen und danach für weitere 15 Minuten laut vorzulesen. Sofern die Patienten der englischen Sprache mächtig waren, wurde die Testung dann in gleicher Weise mit einem englischen Text über Epilepsie wiederholt. Danach folgte ein ca. 15-minütiges Gespräch des Patienten mit einem Mitarbeiter über die eigene Erkrankung. Bei dieser Gelegenheit wurden auch noch einige anamnestische Daten erhoben (Anfallssemiologie, Krankheitsverlauf, Auslösesituationen, Familienanamnese, aktuelle Medikation u.a.). Im Anschluss daran wurden die Patienten gebeten verschiedene Rechenaufgaben zunächst im Kopf und später etwas schwierigere Kalkulationen schriftlich durchzuführen. Dieser Aufgabe folgte ein Diktat einzelner Sätze und die Anweisung verschiedene Begriffe des Allgemeinwissens aufzuschreiben (z.B. „Schreiben sie die vier

Jahreszeiten auf<sup>6</sup>). Danach wurden die Patienten gebeten einen Menschen, einen Fisch und eine Uhr zu zeichnen. Als letzte Aufgabe der allgemeinen Testung sollte der Jenga-Turm (Geschicklichkeitsspiel) gebaut und ein Rubik-Zauberwürfel so wieder in die Ausgangsposition zurück gedreht werden, dass eine Seite des Würfels eine einheitliche Farbe erhielt. Die beschriebene Testung erfolgte bei allen Patienten gleich. Im Anschluss daran wurden individuell die Provokationsfaktoren intensiver getestet, die anamnestisch vom jeweiligen Patienten geäußert wurden bzw. bei denen in der Routine-Testung bereits Auffälligkeiten klinisch oder im EEG erkennbar waren.

**Methode: Neuropsychologische EEG Aktivierung**  
**Matsuoka et al, Brain123, 2000: 318-330**

- leise Lesen (15 Min., Standardtext)
- laut Lesen (15 Min., Standardtext)
- Reden (über die Epilepsie, Krankengeschichte)
- Kopfrechnen, z.B.:  $11 \times 11$ ,  $125 / 5$
- schriftliches Rechnen:  $15 \times 67 \times 23 \times 48$
- Schreiben (spezielle standardisierte Sätze)

**Abbildung 3 : Neuropsychologische EEG Aktivierung**

### **4.3 Auswertung der Daten**

Die Auswertung der EEGs und der dazu gehörigen Videobänder erfolgte durch erfahrene Epileptologen der Klinik Mara I, ohne dass diese von der Verwendung ihrer Befunde für die hier beschriebene Studie wussten. Im Rahmen der neuropsychologischen Aktivierung durch die entsprechenden Provokationsfaktoren (Lesen, Schreiben, etc.) wurden EEG Veränderungen und Anfälle als positiv gewertet, d.h. durch die Provokation ausgelöst, wenn hierbei die Frequenz der Epilepsie-typischen-Potentiale (ETP) auf mehr als 200 % im Vergleich zur Ruheaktivität anstieg. Hiermit sollte verhindert werden, dass zufällig während der Provokation auftretende EEG Veränderungen fälschlich als durch die Provokation ausgelöst gewertet werden.

Die Ergebnisse der EEG-Auswertung von JME-Patienten und Kontrollgruppe wurden dann mittels Fisher-Exakt-Test verglichen (Siegel & Castellan, 1988). Als Kriterium für statistische Signifikanz gilt hierbei  $p < 0,05$ . Der Fisher-Exakt-Test dient ebenso wie der Chi-Quadrat-Test zum Vergleich zweier unabhängiger Gruppen. Im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test ist der Fisher-Exakt-Test jedoch für kleine Stichproben ( $n \leq 25$ ) wie im Falle der hier beschriebenen Studie geeigneter, weil er eine für kleine Gruppen genauere Abschätzung bietet.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1. Anamnestisch erhobene Daten**

Die Gruppe der JME-Patienten setzt sich ebenso wie die Kontrollgruppe aus 13 Männern (52 %) und zwölf Frauen (48 %) zusammen.

Das Durchschnittsalter der JME-Gruppe lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 29,8 Jahren (Standardabweichung (SD) +/- 7,2) und unterschied sich hierin nur geringfügig von der Kontrollgruppe (30,0 Jahre; SD +/- 10,4). Der jüngste Patient war in beiden Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt 17 Jahre alt. Der älteste JME-Patient war 42 und die älteste Patientin der Kontrolle 56 Jahre alt.

Anamnestisch ließ sich erheben, dass der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns im JME-Kollektiv vom 5. bis 22. Lebensjahr variierte. Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn lag für diese 25 Patienten bei 14,0 Jahren (SD +/- 3,5). In der Kontrollgruppe war das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn mit 16,0 Jahren (SD +/- 11,7) höher als bei den JME-Patienten, jedoch zeigte sich hier eine deutlich größere Streubreite. Der Erkrankungsbeginn variierte in der Kontrollgruppe vom 1. bis hin zum 48. Lebensjahr.

Von den 25 JME-Patienten berichteten neun (36 %) über weitere Familienmitglieder, die an einer Epilepsie litten. Die restlichen 16 verneinten dies. Hierbei zeigte sich kein Unterschied zur Kontrollgruppe, in der ebenfalls acht Patienten (32 %) eine positive Familienanamnese bzgl. Epilepsie aufwiesen. In beiden Kollektiven berichteten jeweils zwei Patienten sogar über mehr als einen Verwandten, der an einer Form der Epilepsie litt. Genauere Daten darüber an welcher Form von Epilepsie die Familienmitglieder erkrankt waren, ließen sich in den allermeisten Fällen nicht erheben. Einer der neun JME-Patienten mit positiver Familienanamnese hat einen Bruder, der ebenfalls an JME erkrankt ist. Beide Brüder hatten anamnestisch angegeben schon mal praxis-induzierte Anfälle gehabt zu haben, jedoch war nur einer der beiden bereit sich einer Video-EEG-Aufzeichnung zu unterziehen.

| <u>Allgemeine Daten der untersuchten Patienten</u> |                             |                             |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
|  | JME- Patienten              | Kontrolle                   |
| Anzahl   | N=25                        | N=25                        |
| Durchschnitts-<br>alter (in J)                     | 29,76                       | 30,04                       |
| Geschlecht   | 13 m, 12 f                  | 13 m, 12 f                  |
| Syndrome   | JME: 25                     | Fokale Epilepsie: 25        |
| Erkrankungs-<br>beginn (in J)                      | 13,96                       | 16,00                       |
| Familien-<br>anamnese                              | Positiv = 9<br>Negativ = 16 | Positiv = 8<br>Negativ = 17 |

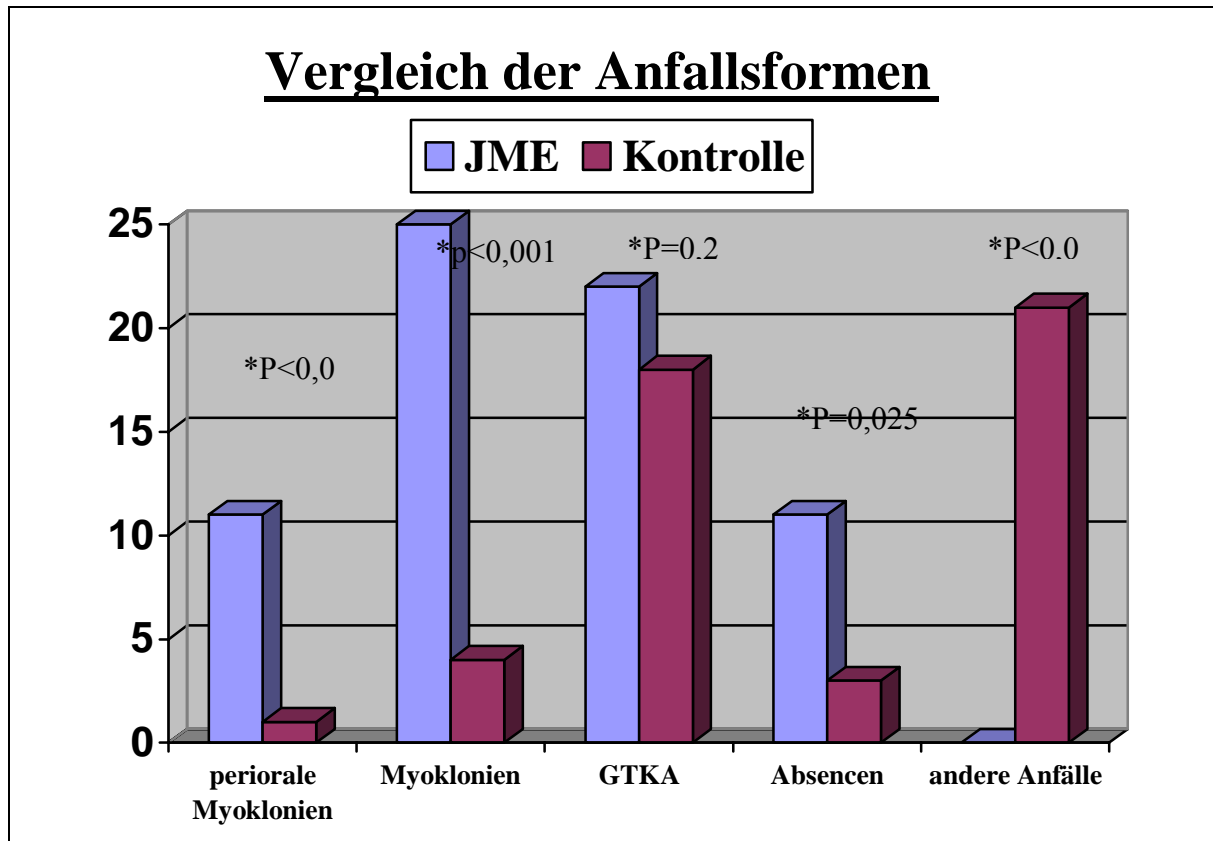
**Abbildung 4: Allgemeine Daten der untersuchten Patienten**

Ebenfalls anamnestisch wurde die Anfallssemiologie der Patienten erhoben. Generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTKA) waren in beiden Kollektiven sehr häufig. So berichteten 22 (88 %) JME-Patienten und 18 (72 %) Patienten mit fokaler Epilepsie über diese Form der Anfälle.

Anders war dies bei perioralen und klassischen Myoklonien, die entscheidend häufiger im JME-Kollektiv zu finden waren ( $p < 0,001$  im Fisher-Exakt-Test ein- und zweiseitig bzw.  $p = 0,002$  (zweiseitig) für periorale Reflexmyoklonien (PORM)). Definitionsgemäß berichteten alle JME-Patienten über die klassischen Myoklonien der Extremitäten und immerhin elf Patienten (44 %) über periorale Myoklonien. Im Vergleich hierzu hatten nur vier (16 %) Patienten der Kontrollgruppe schon einmal eine Myoklonie gehabt und nur eine einzige Patientin der Kontrolle gab an periorale Myoklonien zu haben.

Auch Absencen waren in der JME-Gruppe signifikant häufiger ( $p = 0,025$  (zweiseitiger Fisher-Exakt-Test)). Während drei Patienten der Kontrolle angaben Absencen zu haben, berichteten 44 % (= elf) der JME-Patienten über diesen Anfallstyp.

In der Kontrollgruppe überwogen andere Anfallsformen, die bei den JME-Patienten erwartungsgemäß gar nicht vorkamen. So litten 21 Patienten des Kontroll-Kollektivs unter psychomotorischen Anfällen, Auren oder anderen einfachen und komplex-fokalen Anfällen.



*\*: Statistische Auswertung: Fisher-Exakt-Test (zweiseitig)*

**Abbildung 5: Vergleich der Anfallsformen**

Die JME-Patienten wurden noch intensiver zu ihren Anfällen befragt. Hierbei ergab sich, dass die myoklonischen Anfälle in dieser Gruppe zwischen dem 11. und 23. Lebensjahr das erste Mal aufgetreten sind. Der Mittelwert hierfür lag bei 15,8 Jahren (SD +/- 3,4). Während zwölf von 25 auch weiterhin zumeist sogar wöchentlich unter dieser Form der Anfälle leiden, gab die knappe Mehrheit (14 = 56 %) an derzeit keine Myoklonien mehr zu haben.

Das Auftreten der ersten Absencen war bei denjenigen JME-Patienten, die zusätzlich auch diese Anfälle hatten, mit durchschnittlich 17,2 (SD +/- 6,8) Jahren im Mittel etwas später als bei den Myoklonien.

Noch später war das erstmalige Auftreten der perioralen Myoklonien von den meisten Patienten datiert worden. Der Mittelwert für den Beginn dieses Anfallstypus lag bei den elf Patienten, die angaben diese Anfälle zu haben, bei 18,1 Jahren. Die Standardabweichung hierfür von SD = +/- 8,2 zeigt die größere Streubreite dieser Daten, die auch daran erkennbar ist, dass die Angaben über die erste Wahrnehmung einer perioralen Myoklonie vom 6. bis zum 35. Lebensjahr variierten. Die Mehrheit (acht von elf Patienten) gab an auch weiterhin diese Anfallsform zu haben. Ein mehrmals wöchentliches Auftreten dieser Anfälle wurde von

## 5.1. Anamnestisch erhobene Daten

drei der acht Patienten berichtet. Von den anderen fünf Patienten wurden nur noch gelegentlich („alle paar Monate mal“) periorale Myoklonien wahrgenommen.

Die gezielte Befragung der Patienten, ob sie spezifische Auslöser für ihre Anfälle kennen, ergab bei allen 25 JME-Patienten, für die dies ja Vorbedingung für die Aufnahme in die Studie war, ein positives Ergebnis. Im Kontrollkollektiv berichteten nur zehn Patienten Auslöser zu kennen, wobei dabei nur die allgemein bekannten Auslöser epileptischer Anfälle wie Schlafentzug, Menstruation, Alkohol, Fotosensibilität, Mustererkennung, Stress und Ärger genannt wurden. Somit sind vom Patienten benennbare Auslöser deutlich häufiger ( $p < 0,001$  ein- und zweiseitiger Fisher-Exakt-Test) in der JME-Gruppe vorzufinden.

Von den 25 JME-Patienten gaben sechs (24 %) an Lesen würde bei ihnen Anfälle auslösen. Hierbei berichteten vier Patienten darüber, dass Lesen insbesondere zu perioralen Myoklonien führen würde. Sprechen als Anfallsauslöser bei sich selbst erwähnten zehn Patienten (40 %), von denen wiederum sechs von sprechausgelösten perioralen Myoklonien berichteten.

Unter den Anfallsauslösern im JME-Kollektiv war Praxis-Induktion am häufigsten geäußert worden. Mehr als die Hälfte, nämlich 13 Patienten (52 %), erklärten praktische Tätigkeiten würden bei ihnen zu Anfällen führen. Neben dem Sprechen wurde Schreiben als zweithäufigster Provokator epileptischer Ereignisse von ebenfalls zehn Patienten angegeben. Spielen von Gesellschafts- oder Computerspielen wurde von neun Patienten (36 %) als provokativ erachtet. Anfallsereignisse während der Durchführung von Rechenaufgaben wurden von sechs Patienten berichtet. Fünf JME-Erkrankte berichteten über Anfallsauslösung beim Halten einer Rede, also dem Lautsprechen vor Publikum. Ebenso viele Patienten erklärten das Treffen schwieriger Entscheidungen sei anfallsprovokativ.

Weitere Anfallsauslöser gaben sieben der 25 JME-Kranken an. Hierunter fielen auch die Fotosensibilität und andere allgemeine Anfallsauslöser wie Schlafentzug, Alkoholkonsum und Stress.

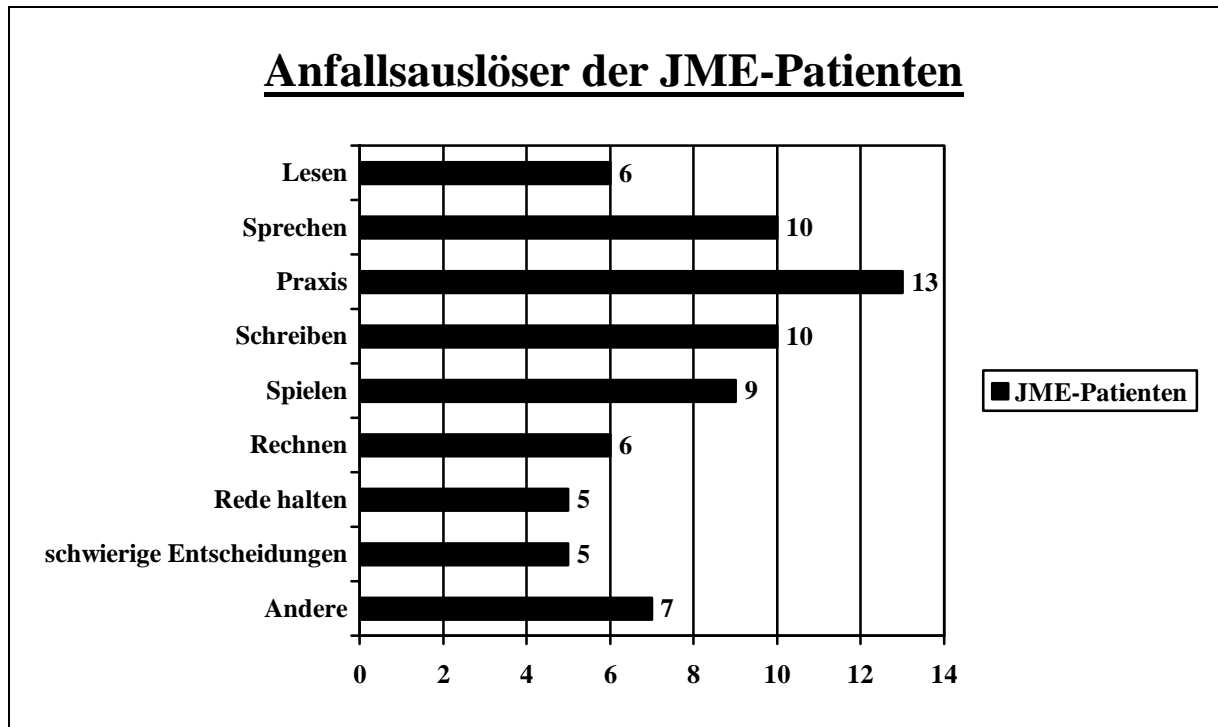


Abbildung 6: Anfallsauslöser der JME-Patienten

Mit Ausnahme von zwei Patienten erhielten alle im JME-Kollektiv zum Zeitpunkt der Untersuchung eine medikamentöse Therapie. 18 JME-Patienten nahmen Valproinsäure (VPA) ein, neun in Monotherapie und weitere neun in Kombination mit verschiedenen anderen antiepileptischen Medikamenten (AE). Diejenigen Patienten, die kein Valproat nahmen, erhielten Lamotrigin (LTG) in Monotherapie oder in Kombination mit Topiramaten (TPM) (jeweils zwei), bzw. ein Patient erhielt Phenytoin (PHT) in Monotherapie. Unter den in Kombinationstherapie mit VPA verabreichten Therapeutika waren neben LTG auch Primidon, Carbamazepin, Levetiracetam, Phenobarbital, Ethosuximid und Barbexaclon.



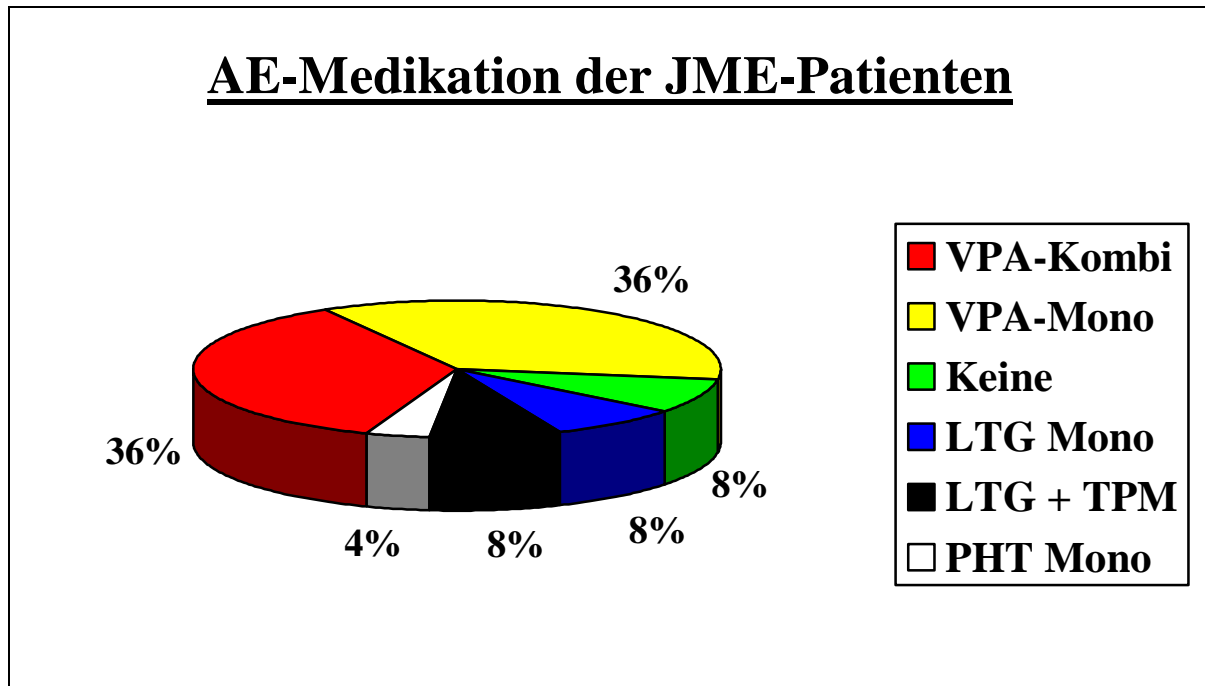


Abbildung 7: AE-Medikation der JME-Patienten

Zusätzlich zu den zwei Patienten, die ohnehin keine Medikamente nahmen, haben zehn weitere Patienten unserer Bitte entsprochen und ihre Medikation einmalig am Vorabend und am Morgen der Untersuchung ausgelassen.

In der Kontrollgruppe hatten nur vier Patienten am Vorabend und Morgen der Untersuchung ihre Medikamente abgesetzt, von denen jedoch zwei ohnehin keine Medikamente einnahmen. Von den 22 Patienten der Kontrolle, die medikamentös therapiert wurden, nahmen zwölf Valproinsäure (VPA) ein. Im Vergleich zu den 18 JME-Patienten, die auf VPA eingestellt waren, ergibt dies eine allerdings nicht signifikante Häufung der VPA-Einnahme im JME-Kollektiv ( $p=0,074$  einseitiger Fisher-Exakt-Test). Neben VPA waren in der Kontrollgruppe Carbamazepin (CBZ), das von neun Patienten eingenommen wurde, und Lamotrigin (sieben Patienten) die am häufigsten verordneten Medikamente. Lamotrigin wurde allerdings nur in Kombination mit Valproat gegeben und CBZ wurde ebenfalls bei zwei Patienten mit VPA kombiniert. Unter der ansonsten verabreichten antiepileptischen Medikation fand sich bei drei Patienten Oxcarbazepin und bei je zwei Patienten Levetiracetam und Gabapentin, die jeweils einmal in Mono- und ansonsten in Kombinationstherapie gegeben wurden. Weitere für die Kombinationstherapie verwendete Medikamente waren Topiramamat, Phenytoin, Clonazepam und Clobazam.

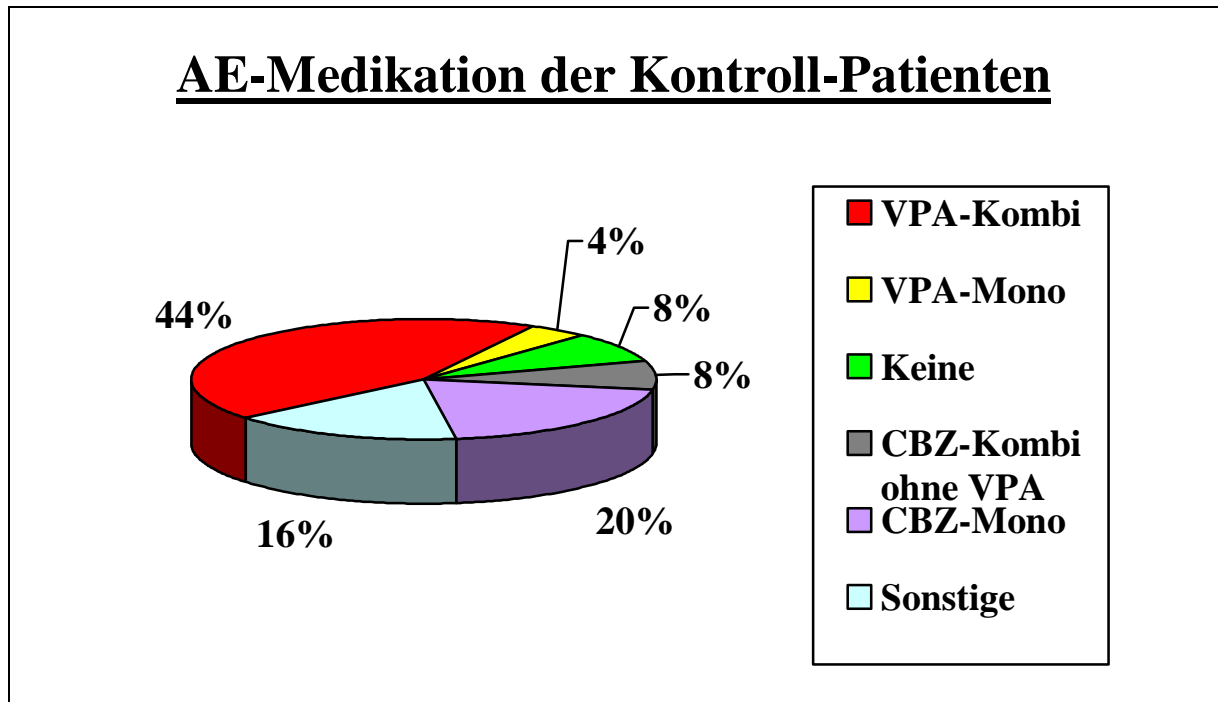


Abbildung 8: AE-Medikation der Kontroll-Patienten

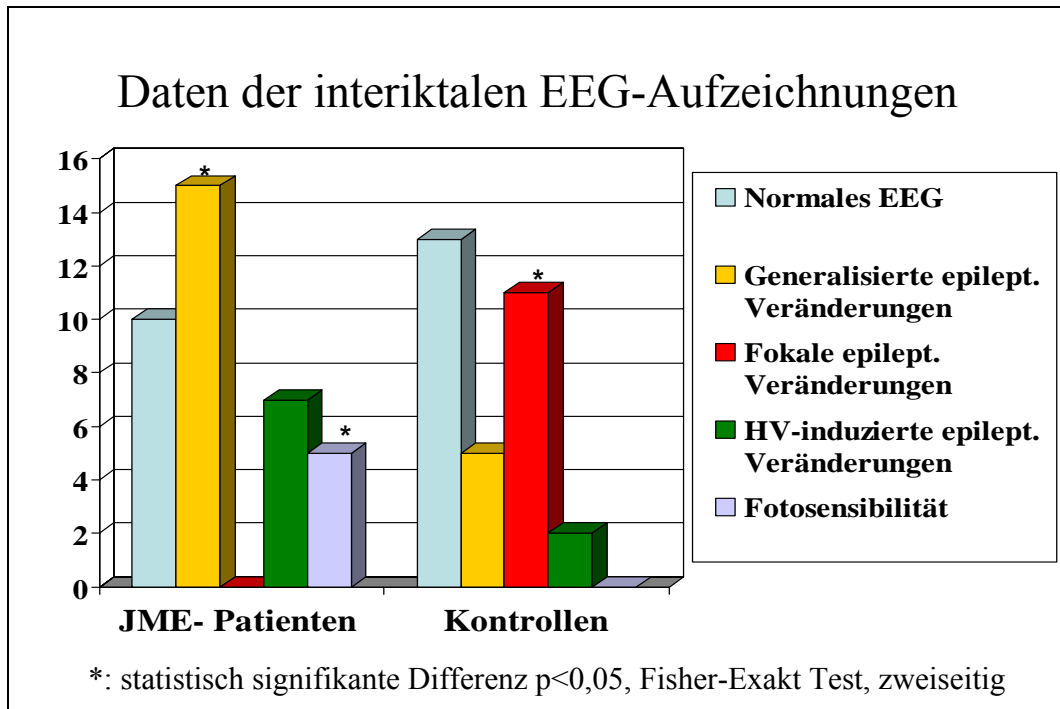
## **5.2. Daten der EEG-Auswertung**

Bei der Auswertung der EEGs zeigten sich bei zehn JME-Patienten und 13 Kontroll-Patienten komplette Normalbefunde ohne irgendein Anzeichen von epileptischer Aktivität. Alle untersuchten Patienten zeigten in Ruhe einen normalen Alpha-Grundrhythmus.

Spontane epilepsie-typische Potentiale (ETP), d.h. EEG-Veränderungen im Sinne einer Epilepsie, die in Ruhe ganz ohne irgendeine Art der Provokation auftraten, waren bei sieben JME-Erkrankten aufgefallen. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv, in dem elf Patienten spontane ETPs zeigten, war hierbei kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Während bei den JME-Patienten diese Potentiale erwartungsgemäß alle generalisierter Natur waren, überwogen in der Kontrolle fokale Veränderungen. Nur ein Patient mit der Diagnose fokale Epilepsie zeigte in der für diese Studie durchgeführten Untersuchung ausschließlich Hinweise für generalisierte epileptische Aktivität. Bei vier weiteren Kontrollpatienten fanden sich im EEG sowohl fokale als auch generalisierte Zeichen.

Im Routine EEG zeigte sich, dass die Hyperventilation in der JME-Gruppe häufiger zu ETPs führte als in der Kontrolle. So zeigten sieben JME-Patienten während der Hyperventilation epilepsie-typische Veränderungen im EEG. Dem gegenüber zeigte sich dies im Kontrollkollektiv nur bei zwei Personen. Hieraus ergibt sich jedoch statistisch kein signifikanter Unterschied bei der Provokation von ETPs durch Hyperventilation in den beiden Kollektiven ( $p=0,074$  (zweiseitiger Fisher-Exakt-Test)).

Ein Unterschied lässt sich dagegen bei der Provokation fotoparoxysmaler Reaktionen erkennen. Fünf JME-Patienten (20 %) reagierten auf Flackerlicht-Stimulation mit epileptischer Aktivität im EEG. In der Kontrollgruppe führte das Flackerlicht bei keinem der Patienten zu epileptischen Potentialen im EEG. In der statistischen Auswertung mittels Fisher-Exakt Test ergibt dies eine signifikante Differenz von  $p=0,022$  (zweiseitig) zwischen den beiden Gruppen, die das häufigere Vorkommen der fotoparoxysmalen Reaktion im JME-Kollektiv belegt.



**Abbildung 9: Daten der interiktalen EEG-Aufzeichnung**

Die verschiedenen neuropsychologischen Provokationen führten bei zehn der 25 JME-Patienten (40 %) zu EEG-Veränderungen bzw. klinischen Anfällen, wohingegen im Vergleich dazu in der Kontrollgruppe nur zwei Patienten (8 %) Auffälligkeiten zeigten.

Von diesen zehn Patienten hatten sieben ETPs im EEG während Lesen oder Sprechen (28 % aller JME-Patienten). Demgegenüber hatten fünf Patienten (20 %) EEG-Veränderungen in Form von ETPs bei einer der praktischen Tätigkeiten (Rechnen, Schreiben, Praxis (Rubik-Würfel)).

Statistisch gesehen nicht signifikant war die Häufung der Auslösung von ETPs durch Lesen im JME-Kollektiv ( $p=0,189$  (zweiseitig);  $p=0,095$  (einseitig)). Während bei fünf der 25 JME-Patienten (20 %) EEG Veränderungen durch Lesen provoziert werden konnten, gelang dies in der Kontrollgruppe nur bei einer einzigen Testperson.

Ebenso als „grenzwertig signifikant“ sind die Ergebnisse der neuropsychologischen Aktivierung durch Sprechen zu bewerten. Vier JME-Patienten (16 %) hatten durch Sprechen provozierte ETPs, während die restlichen 21 (84 %) negativ auf diese Testung reagierten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, deren 25 EEGs allesamt negativ für durch Sprechen ausgelöste ETPs waren, zeigt sich in der statistischen Auswertung nur im einseitigen Fisher-Exakt-Test eine marginale Signifikanz ( $p=0,055$ ).

Deutlich wird der Unterschied beim Vergleich der durch Praxis-Induktion ausgelösten EEG-Veränderungen. Während hierbei kein einziger Patient der Kontrollgruppe provozierte ETPs

## 5.2. Daten der EEG-Auswertung

zeigte, waren unter Praxis-Induktion (Rubik-Würfel) bei vier JME-Patienten (16 %) positive Befunde zu erheben. Die restlichen JME-Patienten reagierten nicht auf die Provokation bzw. eines der EEGs war im Bezug auf diese spezielle Stimulation nicht bewertbar. Demnach ist in diesem Punkt die Provokation durch Praxis-Induktion im JME-Kollektiv als signifikant ( $p=0,05$ ) gegenüber der Kontrollgruppe zu werten.

Nicht so eindeutig waren die für Rechnen und Schreiben als Provokationsfaktoren erhobenen Daten. Obwohl hier ebenfalls die Provokation in der Kontrollgruppe bei keinem Patienten als positiv zu bewerten war, zeigten sich statistisch keine eindeutigen Unterschiede zur JME-Gruppe, in der ein Patient positiv auf die Stimulation durch Rechnen und zwei Patienten positiv auf die Provokation durch Schreiben reagierten (Rechnen:  $p=0,49$ ; Schreiben:  $p=0,235$ ). Auch hierbei war das EEG eines JME-Patienten in Bezug auf Rechnen und Schreiben nicht bewertbar gewesen.

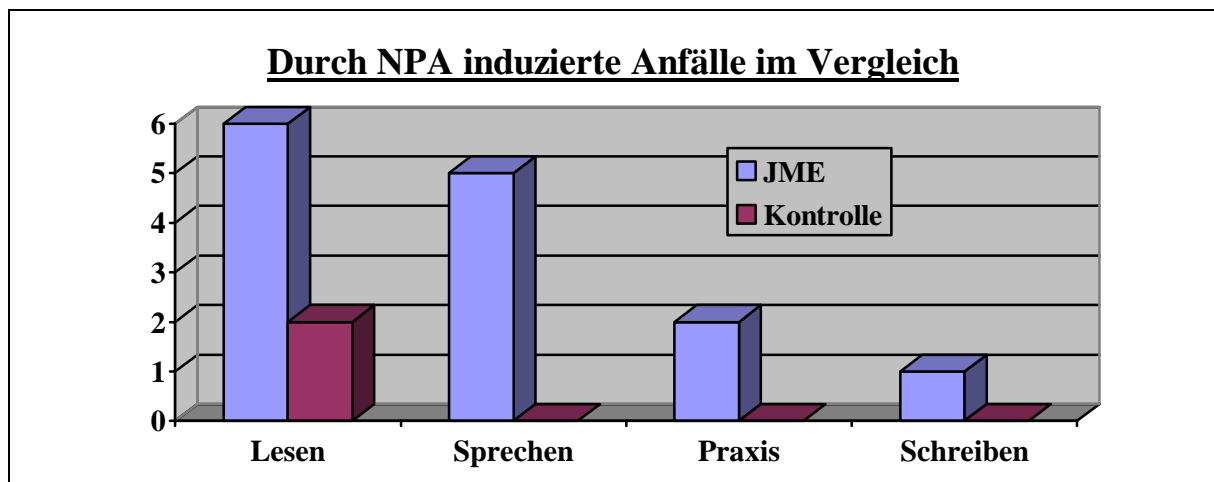
| Daten der induzierten epileptischen Veränderungen* |                |           |
|--|----------------|-----------|
|  | JME- Patienten | Kontrolle |
| Lesen  | 5              | 1         |
| Sprechen   | 4              | 0         |
| Rechnen  | 1              | 0         |
| Schreiben  | 2              | 0         |
| Praxis (Rubik-Würfel)                              | 4              | 0         |

\*:Induzierte epileptische Veränderungen sind definiert als Anstieg von mehr als 200 % (min.) der epileptischen Veränderungen pro Zeiteinheit im Vergleich zur Aufzeichnung des EEG-Grundrhythmus in Ruhe

**Abbildung 10: Daten der induzierten epileptischen Veränderungen**

Im Vergleich der provozierbaren Anfälle zeigten sich diese statistisch signifikant häufiger im JME-Kollektiv. Bei neun (36 %) der 25 JME-Patienten ließen sich durch die neuropsychologische Testung Anfälle provozieren. In der Kontrollgruppe gelang dies nur bei zwei Patienten (8 %). Somit fiel der Fisher-Exakt-Test mit  $p=0,037$  (zweiseitig) positiv aus. Beide beschriebenen Anfälle in der Kontrollgruppe waren beim Lesen aufgetreten. Bei einer Patientin handelte es sich hierbei um eine periorale Reflexmyoklonie, die jedoch ohne

eindeutiges Korrelat im EEG blieb. Durch das klinische Bild in der Videoaufzeichnung wurde dieses Ereignis als Anfall diagnostiziert. Ebenfalls beim Lesen erlitt ein Patient der Kontrollgruppe einmalig eine mit einem fronto-temporalen Anfallsmuster vergesellschaftete Absence. Somit konnte dieser Patient der Kontrollgruppe sowohl was EEG-Induktion angeht als auch in punkto Anfallsprovokation durch Lesen als positiv gewertet werden.



**Abbildung 11: Durch NPA induzierte Anfälle im Vergleich**

In der JME-Gruppe traten die Anfälle bei sechs Patienten während des Lesens auf. Zwei Patienten hatten während der Leseprovokation wiederholt Absenzen. Weitere drei Patienten zeigten beim Lesen das typische klinische Bild perioraler Reflexmyoklonien, das in zwei Fällen auch mit eindeutigen EEG- und EMG-Veränderungen verbunden war. Eine dieser zwei Patientinnen erlitt zwar auch in Ruhe und während der Fotostimulation Anfälle in Form von Myoklonien der Extremitäten, dennoch können die perioralen Myoklonien als induziert gewertet werden, da beim Lesen ein Aktivitätsanstieg der epileptischen Veränderungen im EEG von mehr als 200 % im Vergleich zur Ruheaktivität erkennbar war. Im dritten Fall zeigte sich während der einmaligen klinisch sichtbaren perioralen Myoklonie nur eine generalisierte Abflachung im EEG, die jedoch zusammen mit der Klinik die Einstufung als durch das Lesen induzierten Anfall epileptischer Genese erlaubt. Ein weiterer Patient meldete während der EEG-Ableitung wiederholt Aussetzer, Versprecher und Zuckungen im Mundbereich während des Lesens und Sprechen. Im EEG und EMG fanden sich hierfür keine Korrelate und auch klinisch konnte nicht eindeutig eine periorale Myoklonie beobachtet werden. Der Befunder hielt die Angaben jedoch für glaubhaft und wertete diese Ereignisse als epileptisch im Sinne von Auren.

## 5.2. Daten der EEG-Auswertung

Zusammen mit dem zuletzt beschriebenen Patienten wurden bei fünf JME-Kranken Anfälle während des Sprechens beobachtet. Ein Patient, der wie bereits erwähnt beim Lesen Absencen hatte, erlitt im Gespräch über seine Erkrankung ebenfalls Absencen. Ebenso erging es einer Patientin, die bereits beim Lesen periorale Myoklonien zeigte, die sich während einer Unterhaltung mit ihr wiederholten. Eine weitere Patientin erlitt einmalig im Gespräch eine gut sichtbare periorale Myoklonie, die jedoch aufgrund einer starken Muskelartefakt-Überlagerung ohne eindeutiges EEG-Korrelat blieb. Die fünfte der Patienten, die durch Sprechen provozierte Anfälle zeigten, hatte eine Absence, während sie dabei war zuvor beim Klavierspielen erlittene Myoklonien zu beschreiben.

Diese Patientin gehörte auch zu den beiden Personen, die im Rahmen dieser Studie praxisausgelöste Anfälle zeigten. Wie bereits erwähnt, fielen bei ihr zahlreiche Myoklonien der Hände und Arme mit Betonung der rechten Seite auf. Aufgrund von ihr anamnestisch geäußerter Anfälle während des Klavierspielens, war sie zusätzlich zum Standardprogramm gezielt auf diese Provokation getestet worden. Kurze, schon fast subklinische Absencen erlitt ein weiterer Patient wiederholt bei der Praxis Induktion. Sowohl beim Bau des Jenga-Turms, als auch beim Halma spielen und der Testung mit dem Rubik-Würfel traten diese kurzen Anfallsereignisse auf.

Diejenige Patientin, die bereits periorale Myoklonien beim Lesen und Sprechen zeigte, hatte als einzige Anfälle und zwar Myoklonien in der den Stift führenden Hand beim Schreiben. Sie bietet also beide gesuchten Merkmale, sowohl PORM als auch Praxis-Induktion. Im EEG lässt sich für diese Anfälle jedoch nur einmal ein Korrelat in Form einer links temporalen steilen Welle finden.

**Überblick über die beobachteten Anfälle in der JME-Gruppe:**

| <i>Patient</i> | <i>Geschlecht</i> | <i>Lesen</i> | <i>Sprechen</i> | <i>Praxis</i> | <i>Schreiben</i> | <i>Sonstiges</i>        |
|----------------|-------------------|--------------|-----------------|---------------|------------------|-------------------------|
| M.G.           | m                 | Absence      | Absence         |               |                  |                         |
| M.H.           | f                 | PORM         |                 |               |                  | Myoklonien<br>Ruhe+ PPR |
| K.H.           | f                 | PORM         | PORM            |               | Myoklonie        |                         |
| C.L.           | f                 |              | PORM            |               |                  |                         |
| B.N.           | m                 | PORM         |                 |               |                  |                         |
| C.R.           | m                 | Absence      |                 |               |                  |                         |
| M.S.           | f                 |              | Absence         | Myoklonien    |                  |                         |
| I.S.           | m                 |              |                 | Absence       |                  |                         |
| B.W.           | m                 | Aura         | Aura            |               |                  |                         |

PORM: periorale Reflexmyoklonie; PPR: Fotoparoxysmale Reaktion

Insgesamt reagierten in der JME-Gruppe zehn der 25 Patienten (40 %) positiv auf die Provokation mit einem der fünf getesteten Auslöser (Lesen, Sprechen, Schreiben, Rechnen und Praxis). Alle zehn Patienten hatten entweder Anfälle oder zumindest ETPs während der Lese- und Sprechprovokation. Drei dieser Patienten erlitten PORM beim Lesen bzw. Sprechen ohne begleitende EEG-Veränderungen. Zwei andere Patienten dieser Gruppe wiesen hingegen ETPs im EEG ohne ein begleitendes klinisches Korrelat auf.

Fünf (20 %) dieser Patienten reagierten parallel dazu auch positiv auf die Provokation durch Praxis (Schreiben, Rechnen, Rubik-Würfel). Alle fünf Patienten hatten EEG-Veränderungen während der Praxis-Induktion, die bei dreien klinisch mit Anfällen einhergingen.

Die Gruppe der insgesamt zehn Patienten mit positiver Testung unterschied sich in keiner der erfragten und beobachteten Daten signifikant von den übrigen 15 Patienten der JME-Gruppe. Das Alter der zehn Patienten mit positiver Testung zum Zeitpunkt der Untersuchung war im Mittel 28,8 (SD +/- 8,4), während das mittlere Alter der übrigen 15 Testpersonen bei 30,4 Jahren (SD +/- 6,5) lag. In beiden Gruppen konnte im EEG bei einigen Patienten eine Fotosensibilität nachgewiesen werden. So gehörten drei der insgesamt fünf fotosensiblen Patienten der JME-Gruppe zu denjenigen, bei denen die Testung positiv ausgefallen war. Auch der Anteil derjenigen Patienten, die eingewilligt hatten einmalig am Vorabend und Morgen der Untersuchung ihre Medikamente aus zu lassen, zeigte mit 40 % der Patienten mit



## 5.2. Daten der EEG-Auswertung

positiver Testung und 53,3 % der Patienten mit negativer Testung keinen hinreichend signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

### Vergleich JME-Patienten mit und ohne positive Testung

|                                     | <i>Provokativer Effekt der NPA Testung</i> |                                    |
|-------------------------------------|--|------------------------------------|
|                                     | <i>Vorhanden</i><br>(n = 10)               | <i>Nicht vorhanden</i><br>(n = 15) |
| Mittleres Alter in J. (+/- SD)      | 28,8 +/- 8,4                               | 30,4 +/- 6,5                       |
| Erkrankungsbeginn in J.<br>(+/- SD) | 15,1 +/- 2,9                               | 13,2 +/- 3,7                       |
| Geschlechtsverteilung m/f           | 6 / 4                                      | 7 / 8                              |
| Positive Familienanamnese           | 6 (60 %)                                   | 3 (20%)                            |
| <i>Anfallsformen</i>                |  |                                    |
| Periorale Myoklonien                | 6 (60 %)                                   | 5 (33,3 %)                         |
| GTKA                                | 9 (90 %)                                   | 13 (86,6 %)                        |
| Absencen                            | 5 (50 %)                                   | 6 (40 %)                           |
| Medikamente abgesetzt               | 4 (40 %)                                   | 8 (53,3 %)                         |
| Fotosensibilität                    | 3 (30 %)                                   | 2 (13,3 %)                         |

### **6. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten nach spezifischen Auslösern bei einem gut definierten genetischen Syndrom der Juvenilen Myoklonischen Epilepsie (JME) untersucht. Dabei ging es speziell um die Frage, ob periorale Myoklonien und andere reflexepileptische Anfälle bei JME-Patienten häufiger vorkommen als bei anderen Epilepsiepatienten. Es sollte geklärt werden, ob auch Lesen und Sprechen, neben Schreiben und Rechnen bei JME-Patienten Anfälle provozieren können und wie häufig eigentlich solche Phänomene sind. Auch sollte in dieser Arbeit speziell der Frage nachgegangen werden, welche JME-Patienten solche reflexepileptischen Phänomene und perioralen Myoklonien unter standardisierten Untersuchungsbedingungen erleiden und ob diese Patienten weitere Eigenschaften besitzen, in denen sie sich als Subgruppe von anderen Patienten mit den zuvor beschriebenen allgemeinen Merkmalen der JME unterscheiden.

Bei Untersuchungen zu Praxis-induzierten Anfällen (Inoue *et al.*, 1994) und durch Lesen provozierten Anfallsgeschehnissen (Radhakrishan *et al.*, 1995; Mayer & Wolf, 1999) fielen den Autoren wiederholt nicht nur klinische Gemeinsamkeiten dieser Reflexepilepsien mit der JME auf, sondern es wurden Vermutungen laut, dass reflexepileptische Phänomene häufiger als bei anderen epileptischen Syndromen bei JME-Patienten zu finden sind.

Bisher waren für die JME nur die allgemeinen Anfallsauslöser wie Schlafentzug, plötzliches Erwachen, Stress und Alkohol sowie Fotosensibilität als spezifischer Auslöser bekannt (Panayiotopoulos *et al.*, 1994). Mehrere Studien (Radhakrishan *et al.*, 1995; Matsuoka *et al.*, 2000; Inoue & Kubota, 2000) haben in den vergangenen Jahren jedoch Grund zu der Annahme gegeben, dass auch die für Reflexepilepsien wie die Leseepilepsie (=LE) typischen Anfallsauslöser wie Lesen, Schreiben, Sprechen und Rechnen sowie auch Praxis-Induktion, d.h. die Kombination von kognitiver Anstrengung und manueller Tätigkeit, bei einer Reihe von JME-Patienten Anfälle provozieren können. So stellten Radhakrishan *et al.* (1995) fest, dass vier der 20 von ihnen untersuchten Patienten mit LE das klinische Bild einer JME aufwiesen. Unter den 32 von Inoue (1994) untersuchten Patienten mit praxis-induzierten Anfällen, also ebenfalls einer Form der Reflexepilepsie, fanden sich sogar 21 JME-Patienten.

Die vorliegende Studie untersuchte erstmals ein reines JME-Kollektiv, dessen Patienten in einer Fragebogenerhebung angegeben hatten, reflexepileptische Anfälle zu bekommen. Die Studie prüfte die klinische Reproduzierbarkeit dieser Provokationsmechanismen während

einer mehrstündigen Video-EEG-Aufzeichnung. Neben spezifischen reflexepileptischen Anfallsauslösern wie Lesen, Schreiben, Rechnen und Sprechen wurde geprüft, ob bei JME-Patienten durch komplexe Tätigkeiten (Praxis-Induktion) Anfälle provozierbar sind. Unter solchen komplexen Tätigkeiten versteht man z.B. Aktionen, die die Kombination von manuellen Fähigkeiten in Verbindung mit Konzentration und überlegtem Handeln des Patienten erfordern.

Da reflexepileptische Anfallsauslöser bisher in erster Linie für die so genannten Reflexepilepsien beschrieben wurden und hierbei ganz speziell der Auslöser Lesen für das Syndrom der Leseepilepsie, stellt sich darüber hinaus die Frage ob eine Überschneidung oder möglicherweise sogar eine genetische Verwandtschaft der Syndrome JME und LE besteht. Unter der Annahme, dass LE-Patienten ein bestimmtes Gen aufweisen, das die perioralen Reflexmyoklonien auslöst, wäre es denkbar, dass einige der JME-Patienten ebenfalls dieses Gen besitzen. JME ist als ein polygen vererbtes Syndrom anzusehen, dessen Unterschiede im Genotyp möglicherweise besonders an den reflexepileptischen Merkmalen phänotypisch sichtbar werden.

Klinisch bestehen eine ganze Reihe an Gemeinsamkeiten zwischen beiden Syndromen. Sowohl JME als auch die LE als Beispiel einer Reflexepilepsie haben ihren Beginn zumeist während der Pubertät (Wolf, 1992a; Wolf, 1992b; Janz & Durner, 1998; Mayer *et al.*, 2001) und werden oftmals erst nach erfolgtem ersten GTKA diagnostiziert, wobei bei beiden Syndromen die GTKA durch eine vorausgehende Serie von Myoklonien eingeleitet werden können (Wolf, 1992a; Wolf, 1992b; Genton *et al.*, 2000a). Ebenso gemeinsam ist beiden Epilepsien das gute therapeutische Ansprechen auf Valproinsäure und die Möglichkeit durch das Meiden bekannter Auslöser Anfälle zu verhindern (Radhakrishnan *et al.*, 1995; Janz & Durner, 1998). Insgesamt ist jedoch die Prognose der LE besser, da hierbei im Gegensatz zur JME oftmals auf eine lebenslange Antiepileptika-Behandlung verzichtet werden kann (Wolf, 1992b; Borusiak & Mayer, 2001). Auch die typischen EEG Veränderungen der beiden Syndrome unterscheiden sich. Während bei der JME generalisierte Spike-Wave-Komplexe überwiegen und nur gelegentlich (pseudo-)fokale Veränderungen beobachtet werden (Panayiotopoulos *et al.*, 1994; Waltz, 2000), ist es bei der LE, wo lokalisierte oder zumindest lateralisierte epileptische Veränderungen überwiegen, umgekehrt (Wolf, 1992b). Neben den GTKA sind Myoklonien der Extremitäten und Absencen die für JME Patienten beschriebenen Anfälle (Wolf, 1992a; Panayiotopoulos, 1994; Genton *et al.*, 2000a). Bei der LE hingegen wurden außer den perioralen Myoklonien nur GTKA und gelegentlich dyslektische Auren als

## 6. Diskussion

Anfallsformen beschrieben (Wolf, 1992b). Bei JME haben die GTKA eine klassische Aufwachbindung, bei der LE nicht.

Basierend auf der Arbeit von Matsuoka *et al.* (2000) entstand die Idee ein reines JME-Kollektiv im Vergleich zu anderen Epilepsiekranken auf das Vorhandensein reflexepileptischer Phänomene zu untersuchen. Matsuoka *et al.* (2000) untersuchten 480 japanische Patienten mit unterschiedlichen Epilepsieformen mittels neuropsychologischer EEG Aktivierung (NPA) und fanden diese Provokationsmechanismen bei 38 Patienten (7,9%). Hierunter fanden sich fast ausschließlich Patienten mit idiopathischen generalisierten Epilepsien (n=36) und insbesondere JME-Patienten (n=22, d.h. 46,7% der insgesamt 45 untersuchten JME-Patienten). In dieser Arbeit war Schreiben (68,4%) der häufigste Auslöser vor der räumlichen Konstruktion (Praxis-Induktion) mit 63,2%, schriftlichem Rechnen (55,3%), Kopfrechnen (7,9%) und Lesen (5,3%). Die nur geringe Häufigkeit des Auslösers Lesen in der Arbeit von Matsuoka *et al.* (2000) erklärt sich wahrscheinlich dadurch, dass nur ein sehr kurzer Text von den Patienten gelesen werden musste. Außerdem wurden keine komplexen Texte gelesen, die den Patienten Schwierigkeiten bereitet hätten.

Aufbauend auf einer bereits zuvor im Epilepsiezentrum Mara durchgeführten Fragebogenaktion (Mayer & Wolf, 1998), in der alle ambulant behandelten JME-Patienten zu ihren Anfallsauslösern befragt wurden, wurden alle diejenigen, die angegeben hatten Lesen, Schreiben, Sprechen, Rechnen oder Praxis würden bei ihnen Anfälle provozieren, zu einer Langzeit-Video-EEG Aufzeichnung einbestellt. Zusätzlich wurde bei sich neu in der Epilepsieambulanz vorstellenden JME-Patienten gezielt nach solchen Auslösern gefragt und sofern vorhanden, wurden auch diese Patienten einer Langzeit-Video-EEG Aufzeichnung unterzogen. Auf diese Weise konnten 25 JME-Patienten zur Teilnahme an dieser Studie gewonnen werden. Klinisch handelte es sich hierbei um ein typisches JME-Kollektiv, auf das die allgemein für die JME bekannten Merkmale (Erkrankungsbeginn, Anfallstypen, EEG, Familienanamnese, etc.) zutrafen. Um vergleichen zu können, ob reflexepileptische Phänomene unter den JME-Patienten häufiger anzutreffen waren als unter Patienten mit anderen Epilepsieformen, wurde ein in Alter und Geschlecht gematchtes Kontroll-Kollektiv aus ebenfalls 25 Patienten mit fokalen Epilepsien gebildet. Alle Patienten wurden der standardisierten neuropsychologischen Testung nach Matsuoka *et al.* (2000) unterzogen, sowie zusätzlich einer ausgiebigen Sprech- und Leseprovokation. Untersucht wurde, ob es zu typischen reproduzierbaren reflexepileptischen Anfällen kam und inwiefern epilepsietypische Aktivität durch spezielle Auslöser provozierbar war. Nicht genauer erfasst werden konnte der

inhibitorische Effekt der untersuchten Tätigkeiten auf Anfälle und epilepsietypische Potentiale, wie dies von Matsuoka *et al.* (2000) getan wurde. Sie fanden heraus, dass bei fast 50% der untersuchten Patienten ein inhibitorischer Effekt in der Untersuchung zu beobachten war, allerdings nicht bei den Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

Die vorliegende Studie kam zu einem ähnlichen Ergebnis wie Matsuoka *et al.* (2000). In der vorliegenden Studie war der Prozentsatz derjenigen, die positiv auf die Provokation reagierten, mit 40 % (zehn von 25) ähnlich hoch wie unter den 45 von Matsuoka untersuchten JME-Patienten. Abweichend von den oben beschriebenen Ergebnissen Matsuokas erzeugte jedoch Lesen (50%) hier die meisten epileptischen Veränderungen im EEG gefolgt von Sprechen und Praxis-Induktion (jeweils 40%). Schreiben (20%) und Rechnen (10%) waren weniger provokativ. Im Gegensatz zu Matsuoka dessen Patienten ausschließlich Myoklonien (n=15) oder Absencen (n=8) während der Provokation zeigten, hatten in der vorliegenden Studie vier Patienten provozierte periorale Myoklonien und zwar ausschließlich beim Lesen oder Sprechen. Bei den übrigen Patienten wurden hauptsächlich Absencen (n=4), aber auch Myoklonien (n=2) beobachtet. Dies liegt sicherlich daran, dass der Schwerpunkt der Arbeit von Matsuoka *et al.* (2000) nur auf durch Praxis-Induktion ausgelöste Anfälle gelegt wurde, während mit dieser Studie zusätzlich auch gezielt nach lese- und sprechausgelösten PORM gesucht wurde. Durch die unterschiedliche Schwerpunktsetzung bei der Testung lassen sich wahrscheinlich auch die von Matsuoka *et al.* (2000) gefundenen etwas höheren Prozentsätze für Schreiben, Rechnen und Praxis-Induktion (s.o.) erklären.

Die 4 Patienten mit den lese- und sprechausgelösten perioralen Myoklonien erklären möglicherweise auch das von Radhakrishnan *et al.* (1995) beschriebene Zusammentreffen von Leseepilepsie und JME. Radhakrishnan *et al.* (1995) fanden in ihrer Gruppe von 20 Patienten mit der Diagnose LE ebenfalls vier Patienten, die gleichzeitig Merkmale einer JME aufwiesen. Möglicherweise hat es sich hierbei um Fälle von JME mit perioralen Reflexmyoklonien gehandelt, wobei jedoch in der Studie auf Praxis-Induktion als Auslöser nicht geachtet worden war. Darüber hinaus beschrieben Koutroumanidis *et al.* (1998) ebenfalls einige LE-Patienten, die unter Myoklonien der oberen Extremität litten, wie sie für JME typisch sind. Diese Beobachtungen von Myoklonien der oberen Extremität als reflexepileptisches Phänomen konnte in dieser Studie bei zwei Patienten bestätigt werden. Eine Patientin erlitt neben Myoklonien beim Schreiben im Stift führenden Arm typische periorale Reflexmyoklonien beim Lesen und Sprechen.

Während mehrere Autoren (Radhakrishan *et al.*, 1995; Koutroumanidis *et al.*, 1998) in ihren Studien zumindest für die LE festgestellt hatten, dass reflexepileptischen Phänomene nicht zusammen mit Fotosensibilität auftreten, widersprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie dieser Einschätzung. Bei drei der zehn Patienten (30%), die auf die Testung positiv reagierten, ließ sich zugleich eine Fotosensibilität im EEG nachweisen, was konform mit den von Matsuoka *et al.* (2000) veröffentlichten Ergebnissen zu sehen ist. Matsuoka fand bei seinen JME-Patienten bei 36,4 % der auf die NPA-Testung positiv Reagierenden zugleich Anzeichen für Fotosensibilität im EEG. Dies deutet darauf hin, dass JME-Patienten durchaus beide Merkmale, d.h. Fotosensibilität und reflexepileptische Phänomene haben können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass reflexepileptische Anfälle ausgelöst durch Lesen und Sprechen, sowie durch andere komplexe kognitiv gesteuerte Tätigkeiten einschließlich Schreiben (sog. Praxis-Induktion) bei JME häufig sind. Wie häufig lässt sich mit der vorliegenden Untersuchung nicht genau sagen. Alleine schon die Tatsache, dass bei den hier untersuchten JME-Patienten, die alle angaben spezifische Auslöser zu haben, nur zum Teil diese Auslöser auch in der Untersuchungssituation provozierbar waren, lässt darauf schließen, dass solche Untersuchungen schwierig sind. Möglicherweise liegt dies nicht nur an der von den Patienten eingenommenen Medikation, sondern auch am eher seltenen Auftreten solcher provozierten Anfälle und evtl. auch an einem bestimmten Zeitfenster, in dem diese Anfälle bei Betroffenen auftreten sowie an der erhöhten Aufmerksamkeit und verminderten Entspannung der Patienten in der Untersuchungssituation.

Offensichtlich gibt es aber Überschneidungen zwischen der primären LE und der JME. Offen bleibt weiterhin die Frage ob es sich um zwei eigenständige Syndrome handelt, die gewisse genetische Überlappungen aufweisen, welche sich in der klinischen Ausprägung widerspiegeln, oder ob es sich um Unterformen ein und desselben Syndroms handelt. Die Subgruppe derjenigen Patienten mit provozierten Anfällen unterschied sich in dieser kleinen Gruppe nicht erkennbar von den anderen JME-Patienten, sondern weist ebenso die allgemein bekannten Merkmale der JME auf. Bereits Matsuoka *et al.* (2000) vermuteten, dass es sich bei denjenigen JME-Patienten mit spezifischen Auslösern um eine Subgruppe der JME handelt, diese neuropsychologischen Anfallsprovokatoren jedoch keinen Einfluss auf die generelle JME-Manifestation besitzen. Matsuokas Einschätzung, dass sich Phänomene der LE eindeutig von Praxis-induzierten Anfällen trennen lassen, kann jedoch mit dieser Studie nicht bestätigt werden, da ein Teil der hier untersuchten Patienten sowohl lese- und sprechausgelöste, wie auch Praxis-induzierte Phänomene zeigte. Dies könnte jedoch auf die etwas modifizierte Testung zurückzuführen sein. Die Gesamtdauer der Testung bei Matsuoka war 10-20

## 6. Diskussion

Minuten, wovon Lesen nur einen kleinen Teil darstellte. Die Dauer der Testung in der vorliegenden Studie lag zwischen 3-4 Stunden. Das Lesen allein nahm hierbei mindestens 1 bis hin zu 2 Stunden der Testdauer ein. Da zur Provokation von lese-induzierten Anfällen erst eine gewisse Provokationsschwelle überschritten werden muss und dies durch die Länge der Testung und den Schwierigkeitsgrad des zu lesenden Materials erreicht werden kann, ist davon aus zu gehen, dass die im Vergleich sehr kurze Lesetestung der Matsuoka-Studie nicht ausreichte um diese Schwelle zu überschreiten.

Auch die bereits von Radhakrishan *et al.* (1995) und Wolf & Mayer (2000) formulierte These, dass das klinische Syndrom der JME ebenso wie das Spektrum der LE heterogener ist als oft angenommen, kann durch diese Arbeit unterstrichen werden. In wie weit jedoch Gemeinsamkeiten im Phänotyp beider Syndrome sich auf einen gemeinsamen Genotyp zurückführen lassen, lässt sich mit dieser Studie nicht aufschlüsseln. Weitere Studien zu diesem Thema sind notwendig, um dieser komplexen Frage näher zu kommen. Insbesondere kann durch die vorliegende Arbeit nicht geklärt werden, wie häufig reflexepileptische Phänomene bei der JME wirklich sind. Ideal wäre dazu eine vergleichende Untersuchung an einer Gruppe neu diagnostizierter, unbehandelter JME-Patienten zu einer Kontrollgruppe neu diagnostizierter Patienten mit fokaler Epilepsie, was aber rein praktisch einen kaum zu realisierenden Aufwand darstellt, insbesondere weil diese Patienten sich meist nicht an ein hoch spezialisiertes Epilepsiezentrum wenden. Zudem treten, wie oben erwähnt, solche reflexepileptischen Phänomene nicht zwingend zu Beginn der Erkrankung auf, sondern durchaus auch erst im weiteren Verlauf. Wesentlich erscheint aber, dass solche Auslöser wie hier untersucht wurden, überhaupt im Zusammenhang mit dem Syndrom der JME bedacht werden.

## **7. Zusammenfassung**

Fotosensibilität ist ein häufiger Anfallsauslöser bei Juveniler Myoklonischer Epilepsie. Inoue *et al.* (1994) haben gezeigt, dass die JME das Syndrom zu sein scheint, das die engsten Verknüpfungen zur Praxis-Induktion besitzt. Unter Praxis-Induktion versteht man Anfälle, die durch eine Kombination aus mentalen und manuellen Tätigkeiten ausgelöst werden. Radhakrishnan *et al.* (1995) veröffentlichten eine Analyse von 20 Patienten mit Leseepilepsie. Bei vier dieser Patienten lag gleichzeitig eine JME vor. Mayer (Mayer & Wolf 1998, 1999) wies erstmals auf die Häufigkeit perioraler Reflexmyoklonien bei JME hin. Daher erscheint es offensichtlich, dass verschiedene reflexepileptische Phänomene bei JME häufig sind, aber diese Tatsache bisher noch nicht bekannt oder systematisch untersucht wurde.

25 Patienten mit JME, die während ihrer ambulanten Untersuchungen in der Klinik Mara angegeben hatten, schon einmal spezifische Anfallsauslöser bei sich selbst bemerkt zu haben, nahmen an einer polygraphischen Video-EEG-Aufzeichnung mit intensiver neuropsychologischer Testung (Lesen, Sprechen, Schreiben, Rechnen, Praxis) teil und wurden mit einer gleich großen Kontrollgruppe verglichen.

Bei zehn der 25 JME-Patienten konnten im EEG durch die neuropsychologische Testung epilepsietypische Veränderungen oder Anfälle induziert durch Lesen- oder Sprechen nachgewiesen werden. Fünf dieser Patienten erlitten parallel dazu auch ETPs oder Anfälle während der Praxis-Induktion. In der Kontrollgruppe hatten nur zwei Patienten beim Lesen induzierte EEG-Veränderungen. Somit konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der durch NPA (= Neuropsychologische Aktivierung) induzierten ETPs zwischen JME-Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Reflexepileptische Phänomene und hierbei insbesondere lese- und sprechausgelöste Anfälle treten gehäuft bei JME-Patienten auf und deuten möglicherweise auf eine genetische Verwandtschaft zu anderen Reflexepilepsien wie der Leseepilepsie hin. Patienten mit JME und reflexepileptischen Anfällen unterscheiden sich nicht wesentlich von den allgemeinen Charakteristika der JME.



## **8. Literaturverzeichnis**

- 1) Aliberti V., Grünewald R.A., Panayiotopoulos C.P., Chroni E. (1994): Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epilepsia* 35, S. 297-301.
- 2) Avanzini G., Binelli S., Franceschetti S., Panzica F., Pozzi A. (2000): Pathophysiology of Myoclonus in Janz Syndrome. In: *Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome*, Hrsg. B. Schmitz, T. Sander, Wrightson Biomedical Publishing Ltd., S. 57-72.
- 3) Bickford R.G., Whelan J.L., Klass D.W., Corbin K.B. (1956): Reading epilepsy: clinical and electroencephalographic studies of a new syndrome. In: *Trans. Am. Neurol. Ass.* 81, S. 100-102.
- 4) Bittermann H.J., Steinhoff B.J. (1998): Die Juvenile Myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom), Ein gut bekanntes Epilepsiesyndrom?. In: *Nervenarzt* 69, S. 127-130.
- 5) Borusiak P., Mayer T. (2001): West Syndrom und Leseepilepsie: Eine Kasuistik zu idiopathischen fokalen Epilepsien. In: *Aktuelle Neuropädiatrie 2000*. Hrsg. U. Stephanie, Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, S. 105-108.
- 6) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1985). Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes, *Epilepsia* 26, S. 268-278.
- 7) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes, *Epilepsia* 30, S. 389-399.
- 8) Dreifuss F.E. (1989): Juvenile myoclonic epilepsy: Characteristics of a primary generalized epilepsy. In: *Epilepsia* 30, S. 51-57.

## 8. Literaturverzeichnis

- 9) Genton P., Géresse P., Thomas P. (2000a): Juvenile Myoclonic Epilepsy Today : Current Definition and Limits. In: Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome, Hrsg. B. Schmitz, T. Sander, Wrightson Biomedical Publishing Ltd. S. 11-31.
- 10) Genton P., Géresse P., Thomas P., Rey M., Samuelian J.C., Dravet C. (2000b): Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. In: Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 70 S. 240-243.
- 11) Herpin Th. (1867): Des Accès Incomplets d'Épilepsie. In : Baillière, Paris.
- 12) Inoue Y., Seino M., Kubota H., Yamakaku K., Tanaka M., Yagi K. (1994): Epilepsy with praxis-induced seizures. In: Epileptic Seizures and Syndromes, Hrsg. P. Wolf, J. Libbey, London. S. 81-91.
- 13) Inoue Y., Kubota H. (2000) : Juvenile Myoclonic Epilepsy with Praxis-Induced Seizures. In: Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome, Hrsg. B. Schmitz, T. Sander, Wrightson Biomedical Publishing Ltd. S. 73-81.
- 14) Janz D. (1955) : Die klinische Stellung der Pyknolepsie. In: Deutsche medizinische Wochenschrift 80, S. 1392-1400.
- 15) Janz D., Christian W. (1957): Impulsive-Petit mal. In: Deutsche Zeitschrift Nervenheilkunde 176, S. 348-386.
- 16) Janz D. (1985): Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). In: Acta Neurol. Scand. 72, S. 449-459.
- 17) Janz D., Durner M. (1998): Juvenile myoclonic epilepsy. In: Epilepsy: A Comprehensive Textbook, Hrsg. J. Engel, T.A. Pedley, Lippincott-Raven, Philadelphia, S. 2389-2400.
- 18) Koutroumanidis M., Koepp M.J., Richardson M.P., Camfield C., Agathonikou A., Ried S., Papadimitriou A., Plant G.T., Duncan J.S., Panayiotopoulos C.P. (1998): The variants of reading epilepsy. In: Brain 121, S. 1409-1427.

## 8. Literaturverzeichnis

- 19) Lancmann M.E., Asconape J.J., Penry J.K. (1994): Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epilepsia* 35, S. 302-306.
- 20) Matsuoka H., Takahashi T., Sasaki M., Matsumoto K., Yoshida S., Numachi Y., Saito H., Ueno T., Sato M. (2000): Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. In: *Brain* 123, S. 318-330.
- 21) Mayer T., Wolf P. (1998): Zur Häufigkeit lese- sprech- und praxisausgelöster epileptischer Anfälle im Rahmen der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME): Erste Ergebnisse einer systematischen Befragung. In: *Klin. Neurophysiol.* 3 ,29: 250.
- 22) Mayer, T., Wolf P. (1999): Reading epilepsy : clinical and genetic background. In: *Genetics of Focal Epilepsies: Clinical Aspects and Molecular Biology*. S. Berkovic, P. Genton, C. Marescaux, F. Picard. John Libbey & Company Ltd, London. S. 159-168.
- 23) Mayer T., Wolf P., Koepp M.J. (2001): Das heterogene Syndrom der Leseepilepsie. *Brain*, submitted.
- 24) Panayiotopoulos C.P. (1994): Juvenile myoclonic epilepsy : an underdiagnosed syndrome. In: *Epileptic Seizures and Syndromes*, Hrsg. P. Wolf, J. Libbey, London. S. 221-230.
- 25) Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Tahan A.R. (1994): Juvenile myoclonic epilepsy: A 5-year prospective study. In: *Epilepsia*; 35: S. 285-296.
- 26) Radhakrishnan K., Silbert P.L., Klass D.W. (1995): Reading epilepsy. An appraisal of 20 patients diagnosed at the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, between 1949 and 1989, and delineation of the epileptic syndrome. In: *Brain* 118, S. 75-89.
- 27) Scheffner D. (2000): Juvenile Myoclonic Epilepsy: The European History. In: *Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome*, Hrsg. B. Schmitz, T. Sander, Wrightson Biomedical Publishing Ltd. S. 5-9.

## 8. Literaturverzeichnis

- 28) Schmidt D. (2000): Response to antiepileptic drugs and the rate of relapse after discontinuation in Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome, Hrsg. B. Schmitz, T. Sander, Wrightson Biomedical Publishing Ltd. S. 111-120.
- 29) Schmitz B., Sailer U., Sander T., Bauer G., Janz D. (2000): Clinical Genetics in subtypes of Idiopathic Generalized Epilepsies. In: Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome, Hrsg. B. Schmitz, T. Sander, Wrightson Biomedical Publishing Ltd. S. 129-144.
- 30) Siegel S., Castellan N.J.jr. (1988): Nonparametric statistics for the behavioral sciences 2nd Edition, McGraw-Hill Book Company.
- 31) Waltz S. (2000): The EEG in Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome, Hrsg. B. Schmitz, T. Sander, Wrightson Biomedical Publishing Ltd. S. 41-55.
- 32) Wolf P., Gosses R. (1986): Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. In: Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 49, S. 1386-1391.
- 33) Wolf P. (1992a): Juvenile myoclonic epilepsy. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (2<sup>nd</sup> edition) Eds. Roger J., Bureau M., Dravet Ch., Dreyfuss F.E., Perret A., Wolf P. - J. Libbey UK, S. 313-328.
- 34) Wolf P. (1992b): Reading epilepsy. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (2<sup>nd</sup> edition) Eds. Roger J., Bureau M., Dravet Ch., Dreyfuss F.E., Perret A., Wolf P. - J. Libbey UK, S. 281-298.
- 35) Wolf P. (2000): Dieter Janz and the Janz Syndrome: Gestalt Perception and Analysis. In: Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome, Hrsg. B. Schmitz, T. Sander, Wrightson Biomedical Publishing Ltd. S. 1-3.

## 8. Literaturverzeichnis

- 36) Wolf P., Mayer T. (2000): Juvenile Myoclonic Epilepsy: A Syndrome challenging syndromic concepts?. In: Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome, Hrsg. B. Schmitz, T. Sander, Wrightson Biomedical Publishing Ltd. S. 33-39.
- 37) Wolf P., Inoue Y. (2002): Reading epilepsy. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. Eds. Roger J., Bureau M., Dravet Ch., Genton P., Tassinari C., Wolf P. - J. Libbey UK, S. 315-326.
- 38) Wolf P., Mayer T., Specht U., Thorbecke R., Boenigk H.-E., Pfäfflin M. (2003): Praxisbuch Epilepsien. Verlag W. Kohlhammer.

### **9. Lebenslauf**

Am 12.07.1977 wurde ich, Frauke Schroeder, als Tochter von Gerhard und Hannelore Schroeder in Bielefeld geboren. Nach dem Besuch der Grundschule in Bielefeld Theesen (1984-1988) besuchte ich das Widukind Gymnasium Enger und schloss die weiterführende Schulzeit am 14.06.1997 mit dem Abitur ab.

Zum Wintersemester 1997/1998 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität-Bochum. Die Ärztliche Vorprüfung absolvierte ich am 08.09.1999. Danach folgten das Bestehen des Ersten (29.08.2000) und des zweiten Abschnitts (04.09.2002) der Ärztlichen Prüfung. Zum Wintersemester 2002/2003 wechselte ich an die Westfälische-Wilhelms-Universität Münster, um mein Praktisches Jahr mit Wahlfach Neurologie in den Krankenanstalten Gilead in Bielefeld-Bethel zu absolvieren. Am 04.11.2003 bestand ich den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und erhielt am 20.11.2003 meine Approbation als Ärztin.

Seit dem 15.12.2003 bin ich im Rahmen meiner Weiterbildung zur Fachärztin für Neurologie als Ärztin im Praktikum in der Neurologischen Klinik der Krankenanstalten Gilead in Bielefeld-Bethel tätig.

Bielefeld, Februar 2004

Frauke Schroeder

### **10. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Wolf und Herrn Dr. med. Thomas Mayer, die es mir ermöglichten meine Dissertation über dieses interessante Thema zu verfassen und mir bei der Durchführung der Studie sowie der Erstellung der Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Videodiagnostik des Krankenhauses Mara danke ich ganz herzlich für ihre Unterstützung und Flexibilität bei der Durchführung der Studie, ohne die deren Realisierung nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Dr. phil. Theo May danke ich für die kenntnisreiche Hilfe bei der Durchführung der statistischen Auswertungen.

Meinen Eltern und meinem Bruder Dr. rer. nat. Ulf-Peter Schroeder gilt mein ganz besonderer Dank für Ihre Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit und meines gesamten Studiums.

Ich möchte diese Arbeit meinem ältesten Bruder Ben-Jörg Schroeder widmen, der seit seinem 8. Lebensjahr an einer sehr schweren und leider bislang therapierefraktären Form der Epilepsie leidet. Ihm und allen Betroffenen soll diese Arbeit Mut geben und zeigen, dass wir immer noch dabei sind unser Verständnis der verschiedenen Epilepsieformen zu erweitern, um somit möglicherweise auch neue Therapien entwickeln zu können.

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Bielefeld, Februar 2004

Frauke Schroeder