
Aus der
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Neuropsychologische Aspekte bei kindlichen Epilepsien:
Inzidenz und prädiktive Parameter**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Frederik Jan Moorhouse

aus
München

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Ingo Borggräfe
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Georgia Ramantani, PhD
Drittes Gutachten: Prof. Dr. Jan Rémi
weitere Gutachten:

Promovierte Mitbetreuerin: Priv. Doz. Dr. Celina Steinbeis von Stülpnagel
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2024

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Moorhouse, Frederik Jan

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Neuropsychologische Aspekte bei kindlichen Epilepsien: Inzidenz und prädiktive Parameter

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

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

Landshut, 17.07.2024

Ort, Datum

Frederik Jan Moorhouse

Unterschrift Frederik Jan Moorhouse

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Publikationsliste.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1 Relevanz der Neuropsychologie bei Epilepsien im Kinder- und Jugendalter	8
1.2 Klassifikation epileptischer Erkrankungen	9
1.2.1 ILAE-Klassifikation der Epilepsien.....	9
1.2.2 Notwendigkeit für Gruppen an Epilepsiesyndromen	10
1.3 Neuropsychologische Aspekte bei Epilepsie	11
1.3.1 Intelligenz und IQ.....	11
1.3.2 Verhalten	12
1.4 Ziel und Ablauf des Promotionsvorhabens	13
1.4.1 Ziel des Promotionsvorhabens	13
1.4.2 Methodik	14
1.5 Durchgeführte Studien	15
1.5.1 Paper I: Cognitive performance and behavior across idiopathic/genetic epilepsies in children and adolescents ³²	15
1.5.2 Paper II: Cognitive profiles in pediatric unilobar vs multilobar epilepsy ⁴⁴	17
1.6 Einordnung und Interpretation beider Publikationen	18
2. Beitrag zu den Veröffentlichungen	20
3. Zusammenfassung:	21
4. Abstract (English):.....	23
5. Paper I: Cognitive performance and behavior across idiopathic/genetic epilepsies in children and adolescents	25
6. Paper II: Cognitive profiles in pediatric unilobar vs. multilobar epilepsy	26
7. Literaturverzeichnis	27
Danksagung	32

Abkürzungsverzeichnis

ASM	Anti-Seizure Medication
ILAE	International League Against Epilepsy
DEE	Developmental and Epileptic Encephalopathies
GE	Genetische Epilepsien (Deutsch) / genetic epilepsies (Englisch)
GGE	Genetic Generalized Epilepsy
IFE	Idiopathic Focal Epilepsy
IFE/GGE	Idiopathic Generalized Epilepsies
IQ	Intelligenz-Quotient
iSPZ	integriertes Sozialpädiatrisches Zentrum
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WIE	Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Epilepsien (modifiziert nach Scheffer et al., 2017 ⁵)9

Publikationsliste

Wissenschaftliche Artikel als Grundlage der kumulativen Dissertation:

Paper I:

Moorhouse, F.J.*, Cornell, S.* , Gerstl, L., Tacke M., Roser T., Heinen F., Bonfert M., von Stülpnagel, C., Wagner M., Borggraefe I. (2020). **Cognitive performance and behavior across idiopathic/genetic epilepsies in children and adolescents.** *Scientific Reports* 10, 21543. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78218-0>

* these authors contributed equally

Paper II:

Moorhouse, F.J.*, Cornell, S.* , Gerstl, L., Wagner, J., Tacke, M., Roser, T., Heinen, F., von Stülpnagel, C., Vollmar, C., Kunz, M., Ramantani, G.* , Borggraefe, I.*. **Cognitive profiles in pediatric unilobar vs. multilobar epilepsy.** (2022) *European Journal of Paediatric Neurology*, 41, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.09.006>

* these authors contributed equally

1. Einleitung

1.1 Relevanz der Neuropsychologie bei Epilepsien im Kinder- und Jugendalter

Epilepsie ist mit einer Prävalenz von 0,5 – 1% und einer kumulativen Inzidenz bei unter 18-jährigen von 8,5% einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kinder- und Jugendalter ¹. Da Kinder mit Epilepsien gehäuft von kognitiven Einschränkungen ² betroffen sind, besteht ein prinzipieller Bedarf an Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit und wenn nötig Unterstützung der Kinder bei der Entwicklung ihrer kognitiven und sozialen Fähigkeiten. Das Maß hängt hierbei maßgeblich von der Erkrankung und Lebenssituation der Kinder ab.

Vor allem im Kindes- und Jugendalter sind ein großer Anteil von selbstlimitierenden Epilepsien betroffen, die neben guter Therapierbarkeit und möglicher Remission im Übergang ins Erwachsenenalter in den meisten Fällen eher subtile und gering ausgeprägte neurologische und psychiatrische Komorbiditäten aufweisen ³. Oft ist hierbei die diagnostizierte Epilepsie eine alleinstehende Erkrankung des betroffenen Patienten.

Im Gegensatz hierzu stehen Epilepsieerkrankungen, die aufgrund spezifischer neurologischer Veränderungen oder bei komplexen Erkrankungen mit neurologischer Beteiligung auftreten und/oder schlechte Therapierbarkeit zeigen und/oder nicht remittieren. Das neuropsychologische Profil gleicht hierbei einem großen und diversen Spektrum. Auf der einen Seite stehen Epilepsien, die Folge von klar abgrenzbaren fokalen Läsionen sind, v.a. lokalisationsbezogene Einschränkungen und allgemeine epilepsiebezogene Effekte ^{2,4}. Am anderen Ende des Spektrums gibt es Epilepsien, die mit Hirnentwicklungsstörungen einhergehen (können), die entweder durch die oder parallel zur epileptischen Aktivität starke kognitive Beeinträchtigungen sowie Einschränkungen in Lebensqualität und vermehrt auffälliges Verhalten aufweisen ⁵.

Bei allen Formen der Epilepsie spielen auch Anfallshäufigkeit bzw. Anfallsfreiheit sowie Dosis und Anzahl der einzunehmenden Antikonvulsiva („ASM“ = „Anti-Seizure Medication“) eine Rolle in der kognitiven Leistungsfähigkeit ⁶. Andererseits zeigt sich, dass bei Studien zur Lebensqualität bei Epilepsiepatienten Kognitions- und Verhaltensprobleme aus der Sicht der Patienten und Angehörigen eine größere Rolle spielten als die Anfallshäufigkeit bzw. Anfallsfreiheit ⁷, welche klassischerweise als primäre Therapieziele angesehen werden.

Des Weiteren können soziale Faktoren wie Stigmatisierung und Ausgrenzung der Kinder aufgrund noch gängiger Vorurteile gegenüber der Erkrankung zu sozialer Isolation führen. Diese hat nicht nur Einfluss auf das Wohlbefinden der Kinder, in dem sie Ängste und Depressionen fördert und somit Einfluss auf das Verhalten nimmt, sondern auch einen negativen Einfluss auf die kognitive Entwicklung der betroffenen Kinder ⁸.

1.2 Klassifikation epileptischer Erkrankungen

1.2.1 ILAE-Klassifikation der Epilepsien

Epileptische Erkrankungen werden seit der ILAE-Klassifikation der Epilepsien 1989⁹ anhand verschiedener Parameter in bestimmte Gruppen klassifiziert. Die häufigste und grundlegendste Unterscheidung hierbei ist die Einteilung in fokale Epilepsien, bei denen Anfälle von einem Ort mit nachgewiesene epileptogenem Potential ausgehen und dann entweder lokalisierte Effekte haben oder auch generalisieren können; und generalisierten Epilepsien, bei denen Anfälle sich stets über das gesamte Gehirn verbreiten, ohne dass eine spezifische Läsion nachgewiesen ist. Epilepsiearten, die in der Diagnostik sowohl generalisierte als auch fokale Eigenschaften zeigen wurde können auch als „kombiniert fokal und generalisiert“ eingestuft werden. Die ursprüngliche ätiologische Einteilung in „symptomatisch“, „idiopathisch“ und „kryptogen“ konnte aufgrund von Fortschritten in der Ursachenforschung in der Revision der Klassifikationen in 2017⁵ klarifiziert werden. Mit den bestehenden Leveln aus Anfallsart, Epilepsieart und Ätiologie lassen sich alle Epilepsien in grobe Gruppen einteilen (s. **Abbildung 1**).

Abbildung 1: Einteilung der Epilepsien (modifiziert nach Scheffer et al., 2017⁵)

KOMOR- BIDITÄTEN	LEVEL 1: Anfallsart			ÄTIOLOGIE	
	generalisiert	Fokal	unbekannt		
				genetisch	
	LEVEL 2: Art der Epilepsie			strukturell	
	generalisiert	fokal	kombiniert fokal und generalisiert	unbekannt	immun infektiös
				metabolisch	
LEVEL 3: Epilepsiesyndrom			unbekannt		

Neben dieser groben Einordnung kann die Klassifikation auch als diagnostischer Pfad dienen (s. **Abbildung 1**). Zuerst kann bei Verdacht auf eine epileptische Erkrankung ein möglicher Anfall beobachtet oder erfragt werden um im weiteren Verlauf durch Diagnostik die Art der Epilepsie zu bestätigen. Gleichzeitig kann nach einer Ursache und Begleiterkrankungen gesucht werden. Als dritte Ebene sieht die Klassifikation dann vor, Patienten zu Epilepsiesyndrome zuzuordnen, wenn sie die Kriterien eines Syndroms erfüllen. Die Syndrome sind dann jeweils einer Kategorie

aus Epilepsieart mit Ätiologie zuzuordnen.

In der Klassifikation hat auch eine neue Gruppe als Zusammenfassung mehrerer Syndrome Einzug gefunden: „developmental and epileptic encephalopathies“ („DEE“), die diverse Gruppe schwer zu therapierende Epilepsien umschreibt, welche oft zeitgleich mit Entwicklungsverzögerungen und neuropsychologischen Auffälligkeiten einhergeht.

1.2.2 Notwendigkeit für Gruppen an Epilepsiesyndromen

Noch bis heute können fast alle Epilepsieformen nicht kausal, sondern symptomatisch behandelt. Eine „Heilung“ der Epilepsie kann in manchen Fällen nach einer Operation bei fokalen Läsionen möglich sein; jedoch werden Operationen aufgrund der Gefahr von Schäden am Gehirn in den meisten Fällen nach therapierefraktärer medikamentöser Behandlung eingesetzt. Selbst dann liegt der Fokus der Operation nicht auf eine etwaige „Heilung“, sondern auf eine mögliche Anfallsfreiheit. Die zuvor genannten selbstlimitierenden Epilepsien remittieren oft, aber tun dies meist von selbst, unabhängig der Intervention von Behandlern.

Das Verbessern und die individuelle Anpassung von Therapien kann dahingehend vereinfacht werden, wenn sich Epilepsien zusammenfassen lassen, die sich Charakteristiken in der Therapierbarkeit, in den Begleiterkrankungen und in der Diagnostik teilen. Eine ätiologische Einteilung kann hier vor allem in der Therapie symptomatisch auftretender Epilepsien helfen, in anderen Fällen selbst keinen Einfluss auf die Therapie. Das Klassifikationssystem kann daher Epilepsien als gute diagnostische Leitlinie dienen, in der Therapie von epilepsiekranken Kindern ist sie jedoch kaum unterstützend.

Daher wurden 2022 mehrere Positionspapiere zur Klassifikation von Epilepsiesyndromen veröffentlicht¹⁰⁻¹⁵. Diese haben bekannte Epilepsiesyndrome klar und einheitlich definiert und diese teilweise verschiedenen übergeordneten Gruppen zugeordnet. Somit stellen die Positionspapiere die Grundlage für die Umsetzung der dritten Ebene des Klassifikationssystems dar, wodurch nun Syndrome einerseits einheitlich diagnostiziert und andererseits in 2 Abstufungen (Klassifikation und Syndromgruppe) eingeteilt werden können.

Durch fest definierte Einteilung können Therapiekonzepte vereinheitlicht und deren Umsetzung effizienter gestaltet werden. Im Hinblick auf die Forschung können sowohl auf Klassifikationsebene und/oder auf Syndromgruppenebene anhand klar vorgegebener Krankheitsgruppen effizienter nach Unterschieden und Übereinstimmungen geforscht werden.

1.3 Neuropsychologische Aspekte bei Epilepsie

1.3.1 Intelligenz und IQ

Intelligenz beschreibt die kognitiven Fähigkeiten eines Menschen, aus Erfahrungen zu lernen und mit Aufgaben, die die Umgebung des Menschen stellt, lösen zu können¹⁶. Intelligenz kann im Rahmen verschiedener Intelligenztests beurteilt werden, die häufigste Darstellung der Ergebnisse stellt dabei der Intelligenz-Quotient dar. Einige Intelligenztests bewerten hierbei sowohl in Untergruppen einzelne Fähigkeiten, als auch ein Gesamtergebnis. Hierunter fallen auch die am meisten genutzten Intelligenztests basierend auf David Wechslers Konzepten, bei denen die neuesten deutschen Versionen der WISC-V¹⁷, WPPSI-IV¹⁸ und der WAIS-IV¹⁹ sind. Hierbei ist wichtig zu beachten, dass es sich beim IQ um eine statistische Vergleichsgröße handelt, die die Fähigkeit im Vergleich zu einer definierten Vergleichspopulation (meist modelliert nach länder- oder regionsspezifischen Normalpopulation) setzt. Dadurch eignet sich der IQ vor allem, die allgemeine Leistungsfähigkeit im Vergleich zur durchschnittlichen Testperson einzuordnen. Eine individualisierte Aussage über die Leistungsfähigkeit ermöglicht der IQ hierdurch nicht.

Im ICD-10 werden IQ-Werte als eine der Diagnoseparameter für die Diagnose „Intelligenzminderung“ genutzt. Hierbei wird der Cut-off bei für die erste von 4 verschiedenen Schweregraden der Intelligenzminderung bei $IQ < 70$ gesetzt²⁰. Dies entspricht 2 Standardabweichung vom Normalwert und somit schneiden mindestens 97,7% aller Getesteten besser ab. Die klinische Signifikanz eines Unterschiedes zwischen zweier Ergebnisse ist hingegen nicht klar zu definieren, auch da potentielle Einflussfaktoren durch das Ergebnis nicht sichtbar werden und Testleistungen nicht zwangsläufig Alltagsleistungen widerspiegeln. Im Unterschied zu Entwicklungsstörungen, welche als durchgehende Problematiken im Fertigkeitserwerb manifestieren und somit den Charakter eines Leidens besitzt, handelt es sich bei Intelligenzminderungen lediglich um einen Deskriptor der gegenwärtigen intellektuellen Fertigkeiten.

In der Gesamtpopulation von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsien haben die meisten Patienten einen IQ im Normalbereich²¹, jedoch zeigen sich höhere Raten an Kindern mit Intelligenzminderungen²². Ein Grund hierfür mag die zuvor erwähnte größere Gruppe an selbstlimitierenden Epilepsien, für die durchschnittlichen betroffenen Patienten normale Intelligenz zeigen. Die im Gegensatz dazu stehenden erhöhten Rate an Intelligenzminderung ergibt sich einerseits aus der erhöhten Anfälligkeit für neuro-/psychologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten, die trotzdem gegeben ist³. Andererseits tragen schwer betroffene und schwer zu therapierende Epilepsieformen im Kinder- und Jugendalter wie DEEs viel zur erhöhten Rate an Intelligenzminderung, da sie aufgrund krankheitsassoziierter Entwicklungsstörungen grundsätzlich mit kognitiven Auffälligkeiten assoziiert sind⁵.

1.3.2 Verhalten

Prinzipiell können werden 2 Arten von Verhaltensproblemen unterteilt werden. Zum einen bestehen internalisierte Verhaltensweisen, bei den der Verhaltensa Ausdruck gegenüber sich selbst gerichtet ist. Zum anderen besteht externalisierte Verhaltensweisen, bei dem es sich um das Verhalten gegenüber anderen handelt²³. In vielen Verhaltenstest werden alle abgefragte Verhaltenskomponenten zudem in einer Art „Gesamtverhaltenswert“ zusammengefasst. Die Rate an Verhaltensproblemen ist bei der Auswertung von Verhaltensfragebögen bei epilepsiebetreffenen Kindern und Jugendlichen zeigt sich in Studien erhöht^{24,25}. Hierbei sind alle 3 Skalen betroffen, wodurch keine einzelne Verhaltensweise hervorgehoben werden kann. Neben der möglichen funktionell neuropsychologischen Komponente kommen hier auch der Umgang mit der Krankheit, soziale Faktoren und Medikation zu tragen. V.a. bei einigen ASM sind Verhaltensprobleme als Nebenwirkung bekannt, auch wenn die Ursachen für deren Auftreten im Zusammenhang mit der Medikation noch nicht geklärt sind²⁶. Einige Kinder zeigen auch vor dem ersten Anfall Verhaltensauffälligkeiten, wodurch möglicherweise eine direkte Verbindung zur Krankheit besteht, die therapeutisch schwer zugänglich sein kann²⁵. Daher ist eine Risikoeinteilung nach Epilepsieformen besonders wichtig, um zu gewährleisten, dass auf Seiten des Behandlers im Rahmen einer individuellen Beratung der Patienten eine genaue Aufklärung zu möglichen medikamenten- und krankheitsbedingten Risikofaktoren erfolgen kann.

Wie zuvor erwähnt, spielt für viele Patienten bei ihrer empfundenen Lebensqualität das Verhalten eine größere Rolle als die Anfallskontrolle⁷, was die Wichtigkeit einer eingehenden Beratung zum erhöhten Risiko von Verhaltensprobleme auch auf Seiten der Patienten unterstreicht.

1.4 Ziel und Ablauf des Promotionsvorhabens

1.4.1 Ziel des Promotionsvorhabens

Die Dissertation hatte 2 Ziele im Kontext der Forschung auf diesem Gebiet: Einerseits sollte durch den retrospektiven Einschluss aller dokumentierten neuropsychologischen Testergebnisse ein additiver Beitrag zur Übersicht neuropsychologischer Forschung bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie gegeben werden. Hierzu wurden die Erkrankungen der Patienten in ihrer Gesamtheit betrachtet, um die gesundheitlichen Umstände der Patienten möglichst genau abbilden zu können. Zudem konnten so mögliche Einflussfaktoren auf die Studienergebnisse evaluiert werden.

Andererseits sollten durch komparative Studien untersucht werden, inwiefern sich verschiedene Formen der Epilepsie, die im Rahmen der Klassifikation der Epilepsien ⁵ übergeordnet zusammengefasst werden, in neuropsychologischen Aspekten unterscheiden. Hieraus soll ein Schluss gezogen werden, ob im Rahmen der Patientenbehandlung, -beratung und -förderung eine weitere Unterteilung oder Spezifizierung der Gruppen beachtet werden sollte, um die bestmögliche Betreuung der Kinder zu gewährleisten.

Als zu testende Variablen wurden Intelligenz und Verhalten gewählt. Intelligenz wurde gewählt, da sie eine klassische Testvariable in neuropsychologischen Studien darstellt. Des Weiteren gibt stellt die Intelligenz in ihrer Definition ¹⁶ eine übergeordnete Hirnleistung dar, wodurch besser Effekte auf das Gesamtsystem der Hirnfunktion widerspiegelt werden können.

Zudem wurde das Verhalten der Patienten in der Datenbank aufgenommen, da bekannte Effekte und Interaktionen zwischen Epilepsie und ihrer Behandlung sowie dem Verhalten bestehen. Da in vorherigen Studien mehrere Ursachen für Verhaltensprobleme festgestellt werden konnte, war ein Ziel des Promotionsvorhabens zu testen, ob und weshalb sich zu testende Epilepsieformen unterscheiden könnten.

1.4.2 Methodik

Beide Artikel nutzen als Grundlage die retrospektive Analyse neuropsychologischer Testdaten von Epilepsiepatienten aus dem integrierten Sozialpädiatrischen Zentrum (iSPZ) am Dr. von Haunerschen Kinderspital. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 6 – 18 Jahren mit nachgewiesener Epilepsie, die zwischen 2011 und 2019 neuropsychologischer Testungen unterzogen wurden. Es erfolgte in einer Datenbank die Eintragung von durchgeführten neuropsychologischen Testungen sowie wesentlichen Aspekten der Epilepsieerkrankungen der Kinder, wie: Alter bei Erkrankungsbeginn, Dauer der Epilepsie, Medikation, Anfallshäufigkeit und Art der Epilepsie und der Anfälle. Zu Beginn wurden die Patienten pseudonymisiert eingetragen, was eine parallele Überprüfung der korrekten Epilepsieklassifikation durch DGfE zertifizierte Epileptologen am Dr. von Haunerschen Kinderspital (Prof. Dr. Ingo Borggräfe, Dr. med. Moritz Tacke und Dr. med. Timo Roser) erlaubte. Nach Abschluss der Recherche und Klassifikations-Kontrolle konnten für die weiteren Schritte die Daten in anonymisierter Form genutzt werden. Für die jeweiligen Papers konnten dann aus der anonymisierten Gesamtdatenbank die entsprechenden Patientenkohorten selektiert und ausgewertet werden. Bei mehrmaliger Testung von Patienten wurden in beiden Papers jeweils die erste Testung übernommen, um einen Einfluss von möglicher neuropsychologischer und kinder- und jugendpsychiatrischer Unterstützung zu vermeiden.

Wie oben erwähnt, lassen IQ-Werte von durchgeführten Intelligenztests einen Vergleich mit einer selektierten Vergleichspopulation zu. Da diese, v.a. in übersetzten Versionen, versuchen die regionale Normalbevölkerung abzudecken, lässt sich mit den Ergebnissen ein Vergleich zur durchschnittlichen, „gesunden“ Person ziehen. Die genutzten Versionen waren die deutschen Version des WISC-IV²⁷, WISC-V¹⁷, WPPSI-III²⁸, WPPSI-IV¹⁸, WIE (deutsche Adaptation des WAIS-III)²⁹ sowie des WAIS-IV¹⁹.

Um das Verhalten der Patienten analysieren zu können, wurden Ergebnisse durchgeführter CBCL-Formulare ausgewertet^{30,31}. Diese sind ein oft genutztes Tool welche das Verhalten von Kindern und Jugendlichen über die Einschätzung von Erziehungsberechtigten und Lehrern bzw. Erziehern erfasst. Alle in den Fragebögen erfassten Kategorien – internalisiertes, externalisiertes Verhalten und Gesamtverhalten – wurden erfasst. Die Ergebnisse der Fragebögen wurden in T-Scores dargestellt, die ähnlich des IQs eine statische statistische Vergleichsgröße darstellt. Auch hier wird pathologisches Verhalten als 2 Standardabweichungen über der Norm gesehen, was einem Cutoff-Wert von 70 entspricht; im klinischen Alltag wird häufig bei CBCL-Werten ≥ 65 auch von Verhaltensproblemen gesprochen (entsprechend 1,5 Standardabweichung oder der 93. Perzentile, wodurch sich bei 7% der Getesteten „Probleme“ ergeben), bei denen weitere Maßnahmen zur Unterstützung und Diagnostik angeboten werden sollten.

1.5 Durchgeführte Studien

1.5.1 Paper I: Cognitive performance and behavior across idiopathic/genetic epilepsies in children and adolescents ³²

Anmerkung 1: In der Klassifikation von 2017 wurde der Begriff „idiopathisch generalisierte Epilepsien“ („IGE“) für 4 bestimmte Epilepsieerkrankungen als historische Bezeichnung nur geduldet ⁵. Das Einbeziehen nur dieser ⁴ Erkrankungen stellt jedoch eine Einschränkung im Vergleich zur vorherigen Definition dar, die jede generalisierte Epilepsie einschloss, für die bis dahin keine klare Ursache bekannt war ⁹. Da diese jedoch mit den geduldeten IGE Teil der „genetisch generalisierten Epilepsien“ („GGE“) waren, wurde in der Arbeit zur Klarstellung die untersuchte Gruppe als „IGG/GGE“ bezeichnet.

Anmerkung 2: Das Paper wurde 2020 veröffentlicht, und wurde somit 2 Jahre vor den ILAE-Positionspapieren zu Epilepsiesyndromen veröffentlicht ¹⁰⁻¹⁵. In dieser sind IGEs wieder als Syndromgruppe klar definiert und haben somit keine historische Bezeichnung mehr.

Der ersten Studie liegt die Frage zugrunde, ob die Einbeziehung der ehemaligen „idiopathischen“ Epilepsien innerhalb der Gruppe von Epilepsien mit genetischer Ätiologie sich auch im neuropsychologischen Profil der verschiedenen Syndromgruppen widerspiegelt. Um dieser Frage auf den Grund zu gehen, wurden 3 Gruppen miteinander verglichen: „IGE/GGE“, „idiopathisch fokale Epilepsien“ („IFE“) und im Rahmen des Papers definierte „genetische Epilepsien“ (GE). Als GEs wurden all diejenigen Epilepsien definiert, bei denen eine einzelne verursachende Genmutation oder Chromosomenabberation nachgewiesen wurde oder als wahrscheinliche Ursache angesehen wird. Die 3 Gruppen wurden auf Unterschiede in Intelligenz und Verhalten untersucht. Zudem wurde auf mögliche Einflussfaktoren im Sinne demografischer Unterschiede untersucht.

In der Gruppe mit GE gab es eine signifikant höhere Last an ASM (45% mit Polypharmazie; IGE/GGE: 27%; IFE: 15%) und signifikant weniger Patienten mit Anfallsfreiheit (GE: 34%; IGE/GGE: 60%; IFE: 58%). Anfallshäufigkeit und Polypharmazie haben einen negativen Einfluss auf die Kognition der Patienten ⁶. Der signifikant frühere Krankheitsbeginn für GE (in Jahre; GE: 4,0 ; IGE/GGE: 7,3 ; IFE: 6,0) deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien ³³. Sowohl früher Anfallsbeginn als auch nachgewiesene Genetik sind mit therapierefraktären Erkrankungen assoziiert ^{33,34}.

Die ehemals als idiopathisch eingestuften Epilepsien zeigten im keinen signifikanten Unterschied in der Intelligenz, im Durchschnitt befanden sich beide Gruppen im Normalbereich (IGE/GGE: IQ $89,0 \pm 15,9$; IFE: IQ $94,8 \pm 18,1$). Beide Gruppen zeigte ein erhöhtes Vorkommen an Intelligenzminderung (IGE/GGE: 17%; IFE: 12%). All dies deckte sich vorherigen Studien ³⁵⁻³⁹. GEs zeigten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen signifikant schlechtere Werte, sowohl was die durchschnittliche Intelligenz (IQ $76,4 \pm 22,4$) als auch die Rate Intelligenzminderungen (40,7%) betrifft. Die Ergebnisse zeigen auch Ähnlichkeiten zu Studien mit Erkrankungen aus dem Kreis

der DEEs ^{40,41}, welche in den meisten Fällen eine bekannte Genetik zugrunde liegen haben und aufgrund der gleichzeitigen Entwicklungsstörungen häufiger therapierrefraktär sind.

Im Verhalten zeigte sich in keiner der 3 Verhaltensskalen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, auch wenn sich eine Diskrepanz in den Raten an auffälligem Verhalten zeigte (IGE/GGE: 38%, IFE: 26%, GE: 53%). Zudem zeigte sich der Durchschnitt aller Gruppen in allen Skalen im Normalbereich. GEs zeigen im Verhalten Ähnlichkeiten zu Vorstudien mit Dravet-Syndrom (ein Syndrom innerhalb der DEE-Gruppe) Patienten ⁴². Jedoch zeigen die idiopathischen Gruppen einen größeren Anteil an verhaltensauffällige Kindern als in Vorstudien ⁴³.

1.5.2 Paper II: Cognitive profiles in pediatric unilobar vs multilobar epilepsy ⁴⁴

In der zweiten Studie wurde der Einfluss des Ausmaßes der epileptogenen Zone auf die Kognition bei Patienten mit fokaler Epilepsie untersucht. Als Korrelat des Ausmaßes wurde in dieser Studie die Anzahl der beteiligten Hirnlappen angesehen, und die Patienten in Gruppen mit nur einem beteiligten Hirnlappen („unilobar“) und mehr als einem beteiligten Hirnlappen („multilobar“) unterteilt. Dies diente der Repräsentation einer Beteiligung mehrerer entweder separaten oder gekoppelten funktionellen Hirnstrukturen. Die beiden Gruppen wurden auf Unterschiede im Gesamt-IQ sowie 4 IQ-Subskalen (nonverbal, verbal, Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit) und auf mögliche Unterschiede in der demografischen Zusammensetzung untersucht.

Unter den demografischen Aspekten der beiden Patientengruppen zeigte nur der Krankheitsbeginn einen signifikanten Unterschied. Patienten mit multilobaren Epilepsien zeigten einen signifikant früheren Krankheitsbeginn ($4,0 \pm 3,4$ Jahre) im Vergleich zu den unilobar betroffenen Patienten ($7,0 \pm 4,4$ Jahre). Der frühere Anfallsbeginn wird auch in Vorstudien beobachtet, bei denen multifokal – aber nicht zwangsläufig multilobar – betroffene Kinder früher mit Anfällen auffielen als Kinder mit unifokalen Epilepsien ^{45,46}.

Bei der Intelligenz zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der unilobaren Epilepsien. Der durchschnittliche IQ der unilobaren Epilepsien ($93,6 \pm 17,7$) lag im Rahmen des Normalbereichs, wohingegen der IQ-Durchschnitt der multifokalen Epilepsien ($77,3 \pm 17,2$) im unterdurchschnittlichen Intelligenzbereich liegt. Die 3 Subskalen verbaler IQ, nonverbaler IQ und Verarbeitungsgeschwindigkeits-IQ zeigten auch signifikante Unterschiede, nur im Arbeitsgedächtnis-IQ war der Unterschied nicht signifikant. Auch der Anteil an Patienten mit Intelligenzminderung war bei Patienten mit unilobaren Epilepsien (8,3%) signifikant niedriger als bei den multilobaren Epilepsiepatienten (47,6%). Unsere Ergebnisse zu unilobaren Epilepsien decken sich mit der Studienlage zu Kindern mit fokalen Epilepsien ^{4,47-49} bei denen meist Erkrankungen mit lappenspezifischen Läsionen getestet werden. Wie bei der Gesamtheit epileptischer Erkrankungen zeigen sich Intelligenz im Normalbereich mit jedoch gleichzeitig erhöhter Anfälligkeit für kognitive Störungen ^{21,22}. Multilobarität ist zuvor kaum als eigenständiger Faktor in der Neuropsychologie unabhängig von Operationen erforscht worden. Ähnlichkeiten bestehen zu anderen schwer betroffenen Epilepsie-Formen wie DEEs ^{40,41}. Wie bei Erkrankungen aus dem Kreis der DEE – z.B. Dravet-Syndrom ⁵⁰ – ist es möglich, dass kognitive Einschränkung bei Patienten mit multifokalen Epilepsien nicht unbedingt eine Folge der Epilepsieerkrankung sind, sondern gleichzeitig zu dieser auftreten.

1.6 Einordnung und Interpretation beider Publikationen

Zusammen ergaben beide Papers eine additive Übersicht weiterer Patientengruppe im Rahmen der neuropsychologischen Forschung bei mit Epilepsie betroffenen Kinder und Jugendlichen. Es bestätigten sich vorbekannte neuropsychologische Auswirkungen, jedoch konnten durch vergleichende Studien auf neuropsychologische Diskrepanzen innerhalb von Klassifikationsgruppen hingewiesen werden.

Das erste Paper ³² zeigte hierbei auf, dass eine „genetische“ Ätiologie zwar den Hintergrund der Erkrankung betreffend beschreiben kann, aber es eine große Varianz in Krankheitserscheinungen und -folgen besteht. Sowohl bei fokalen als auch generalisierten Epilepsien zeigen Erkrankungen mit noch nicht ganz geklärten polygenetischen Vererbungsmustern signifikant bessere kognitive Leistungen als Epilepsien mit bekannten pathologisch monogenetischen oder chromosomalen Veränderungen. Dementsprechend ist eine weitergehende Differenzierung innerhalb der Ätiologieklassifikation „genetisch“ für die neuropsychologische Betreuung der Patienten wichtig. Ein wichtigerer Schritt sind hierbei die Positionspapiere der ILAE zu Epilepsiesyndromen in 2022 ¹⁰⁻¹⁵. Die ab 2017 nur noch geduldeten IGE wurden hierin als eigenständige Untergruppe innerhalb der GGE wieder etabliert, wodurch der therapeutische und neuropsychologische Unterschied zu anderen generalisierten Epilepsiesyndromen mit monogenetischen Hintergrund verdeutlicht wird ¹⁴. Schon vor der neuen Klassifikation gab es Bestrebungen, ehemals als „benigne“ oder „idiopathische“ bezeichnete Epilepsien als „selbstlimitierend“ anzusehen ⁵¹. Daher wurden die zuvor als „IFE“ angesehen Epilepsien in der Klassifikation von 2017 als „selbstlimitierende fokale Epilepsien“ umschrieben und in den Positionspapieren als solche in verschiedenen Altersabstufungen klar definiert ¹¹⁻¹³. Auch hierdurch wird wieder der neuropsychologische und therapeutische Unterschied zu fokalen Epilepsien bekannter monogenetischer Ursachen verdeutlicht.

Das zweite Paper ⁴⁴ beschäftigte sich damit, ob in der Betrachtung der Folgen von fokalen Epilepsien das Ausmaß der fokalen Läsionen beachtet werden sollte. Das Ergebnis zeigt, dass allein die Präsenz von einer/mehreren Läsion/-en spezifische und generelle Einflüsse auf die Kognition hat, aber vor allem das Ausmaß der Läsion/-en ein wichtiger Faktor für die Gesamtintelligenz darstellt. Möglicherweise spielt auch die Ätiologie der verschiedenen Erkrankungen eine Rolle. Einerseits spielt der Genotyp/die Ätiologie bei jeder Erkrankung eine – variable – Rolle in der Entwicklung des Phänotyps., in diesem Fall dem Ausmaß der Läsionen und das Alter bei Anfallsbeginn. Andererseits treten kognitive Erscheinungen bei schweren Epilepsieformen oft parallel zur Epilepsie anstatt als Folge der Epilepsie auf ^{5,50}. Dementsprechend sollten bei der Evaluation möglicher notwendiger Unterstützungsangebote für Patienten mit fokaler Epilepsie neben der Lokalisation der Läsion stets auch Ätiologie und Läsionsausmaß mit einbezogen werden.

Eine signifikante Rolle spielten in den Papers auch, wie aus der Forschung bekannt, therapeutische Aspekte wie die Häufigkeit der Anfälle, die Anzahl eingenommener ASM (erstes Paper) ⁶ sowie ein früher Krankheitsbeginn ³³ (erstes und zweites Paper) eine Rolle. Auch hier ist eine

eingehende Beratung sinnvoll, um zwischen dem Risiko einer Therapie(-änderung) und deren Auswirkungen auf die Anfallshäufigkeit mit Folgeeffekten individuell einzuschätzen.

Auch wenn für viele Kinder und Jugendliche mit Epilepsie eine normale Entwicklung zu erwarten ist, bestätigte sich wie in Vorstudien, dass bei Epilepsie generell eine Anfälligkeit für kognitive Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten besteht. Daher ist bei jeder Art von Epilepsie eine Beratung zu Kognition und Verhalten im Bezug zur Erkrankung und deren Therapie sinnvoll. Zudem können Tipps und (professionelle) Unterstützung zur Verhaltensbeobachtung und der Beobachtung der kognitiven Entwicklung gegeben werden, um beim Auftreten von Problemen früh- und bestmöglich handeln zu können.

2. Beitrag zu den Veröffentlichungen

Das grundlegende Studiendesign wurde durch Prof. Dr. Ingo Borggräfe und PD Dr. med. Lucia Gerstl erstellt. Die weitere Konkretisierung von Ziel und Fragestellung beider Artikel wurde dann von mir und Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Sonia Cornell durchgeführt. Die Grundlage beider Papers stellte eine Datenbank mit pseudonymisierten Patientendaten dar, dessen Aufbau ich eigenständig gestaltete. Den im Rahmen des Projekts gestellten Ethikantrag für die Erstellung der Datenbank fertigte ich eigenständig an. Grundlage der erhobenen Daten waren im iSPZ beratene Kindern und Jugendlichen mit dokumentierter Epilepsie, welche zwischen 2011 – 2019 von Frau Dr. Sonia Cornell im Rahmen ihrer Arbeit als Psychologin neuropsychologisch untersucht wurden. Ich recherchierte die Patienten und dokumentierte die Patientendaten in die Datenbank.

Aufgrund der Nutzung der Daten aus der klinischen Arbeit von Frau Dr. Cornell sowie Ihrer Rolle als neuropsychologischer Expertin ist die Erstautorenschaften bei beiden Papern zwischen Ihr und mir geteilt.

Mein Beitrag zum Manuskript von Paper I bestand ausfolgenden Punkten: Nach Selektion der Patientengruppe wurden die erhobenen Daten von mir eigenständig statistisch analysiert, ausgewertet und anschließend interpretiert. Den primären Entwurf des Manuskripts erfasste ich selbstständig, weitere Überarbeitungen erfasste ich in Abstimmung mit dem Betreuer und den beteiligten Ko-Autoren. Alle Tabellen und Abbildungen fertigte ich in Rücksprache mit dem Betreuer selbstständig an.

Da die zugrundeliegende Methodik der beiden Studien gleich ist und sich die Methodik v.a. in den durchgeführten Tests und in der Patientengruppe unterscheidet, lässt sich der beschriebene Eigenanteil am Manuskript von Paper I auf den Eigenanteil am Manuskript von Paper II übernehmen. Zusätzlich ist beim Manuskript von Paper II zu erwähnen, dass im Rahmen des Einreichprozesses beim Journal eine Major Revision an der Discussion und den Limitations durchgeführt wurde, welche in Zusammenarbeit zwischen Prof. Dr. Borggräfe, Prof. Dr. Ramantani und mir erledigt wurde. Aufgrund der Signifikanz der Änderungen zur Akzeptanz beim Journal werden Prof. Dr. Borggräfe und Prof. Dr. Ramantani als betreuende Letztautoren als equal contributors gelistet.

3. Zusammenfassung:

Epilepsie ist im Kinder- und Jugendalter eine häufige neurologische Erkrankung¹, welche gehäuft mit neuropsychologischen Auffälligkeiten auftritt^{2,24,25}. Epilepsie ist hierbei ein Überbegriff vieler verschiedener Erkrankungen. Für eine gute Förderung der kognitiven und sozialen Fähigkeiten der Kinder steht viele Unterstützung und Beratung zur Verfügung. Um den vielen unterschiedlichen Erkrankungen hierbei gerecht zu werden, kann krankheitsspezifisches neuropsychologisches Wissen beim Einschätzen von Risiken für Auffälligkeiten und den Bedarf an Unterstützung helfen.

Durch das Promotionsvorhaben sollen bisherige Erkenntnisse von neuropsychologischen Aspekten bei kindlichen Epilepsien reproduziert und neuropsychologische Unterschiede zwischen verschiedenen Epilepsieformen untersucht werden. Hierfür wurde im Rahmen zweier retrospektiver Originalarbeiten Intelligenz und Verhalten von im Epilepsiezentrum des iSPZ am Dr. von Haunerschen Kinderspital betreuten Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden mit der vorhandenen Studienlage verglichen und einordnend interpretiert. Zum anderen wurde untersucht, inwiefern ätiologisch gleich klassifizierte⁵, jedoch klinisch sehr unterschiedliche Formen von Epilepsien in neuropsychologischen Aspekten unterscheiden.

Im ersten Paper³², 2020 veröffentlicht, konnten bekannte Ergebnisse in der Intelligenz für ehemals als „idiopathisch generalisierten Epilepsien“ (IGE) und „idiopathisch fokalen Epilepsien“ (IFE) klassifizierte Epilepsien reproduziert werden³⁵⁻³⁹. Im Vergleich zu diesen zeigten sich signifikant schlechtere Ergebnisse bei Epilepsien mit klar beschriebener genetischer Ätiologie („genetische Epilepsien“, „GE“). Patienten mit GE wurden signifikant häufiger mit ASM polypharmaziert, hatten ein jüngeres Alter bei Anfallsbeginn und weniger Anfallsfreiheit, was allesamt Faktoren mit negativem Einfluss auf die Intelligenz sind^{6,33}. Im Verhalten waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant. Dies zeigt, dass eine weitere weiterführende Unterteilung innerhalb fokalen und generalisierten Epilepsien mit genetischer Ätiologie im Hinblick auf Unterschiede in der Kognition Sinn machen. Weiterführende Unterteilungen, auch aufgrund neuropsychologischer Unterschiede, wurden danach in 2022 durch die Positionspapiere der ILAE zu Epilepsiesyndrome und Syndromgruppen von Epilepsien¹⁰⁻¹⁵ fest definiert.

Im zweiten Paper⁴⁴ konnten bekannte Ergebnisse zur Kognition in fokalen Epilepsien reproduziert werden^{4,47-49}. Als differenzierender Faktor innerhalb der Gruppe von fokalen Epilepsien konnte signifikant schlechtere kognitive Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgezeigt werden, bei denen mehr als ein Hirnlappen („multilobar“) von fokalen Läsionen betroffen ist. Diese Patienten zeigten jedoch auch ein deutlich früherer Anfallsbeginn, assoziiert mit schlechterem kognitiven Outcome³³. Hierbei spielt Ätiologie eine Rolle als möglicher Faktor für früheren Anfallsbeginn als auch für die Tatsache, dass die aufgezeigten kognitiven Probleme nicht als Folge, sondern als komorbid zur Epilepsie angesehen werden können, wie es z.B. bei Enzephalopathien

mit Epilepsie und Entwicklungsstörungen („DEE“) der Fall ist ^{5,50}.

Als Fazit lässt sich sagen, dass es für die Betreuung von Patienten sinnvoll ist, Epilepsien so genau wie möglich anhand verschiedener Parameter einzuteilen. Hierbei sollten nicht nur grundlegende neurophysiologische und ätiologische Faktoren eine Rolle spielen, sondern weitere Aspekte wie Therapierbarkeit sowie Folgen und Begleiterscheinung, wie z.B. die hier untersuchten neuropsychologischen Probleme, einbezogen werden. Im Falle von fokalen Epilepsien sollte auch ein vermehrtes Augenmerk auf die Unterscheidung zwischen uni- und multilobaren Epilepsien gelegt werden und eine klare Angabe bei fokalen Epilepsien im klinischen Alltag sinnvoll erscheint.

4. Abstract (English):

Epilepsy is a common neurological disease in children and adolescents ¹ which is accompanied by heightened rates of neuropsychological comorbidities ^{2,24,25}. Importantly, epilepsy is an umbrella term for many different diseases. The available counseling and support for affected children leads can aid cognitive and social development. In order to meet the different demands of the varying diseases, disease-specific knowledge can assist in the evaluation in neuropsychological risk assessment as well as the evaluation how much support is necessary.

This doctoral research project aimed to reproduce pre-established neuropsychological results in childhood epilepsy and aims to add insight into neuropsychological differences between different groups of epilepsies. Intelligence was chosen as one of the tested variables as it encompasses wide array of cognitive functions. The second tested variable was behavior, which was chosen as it reflects complex, integrative processes. In order to achieve this, intelligence and behavior of children and adolescents treated in the tertiary epilepsy centre from the iSPZ at the Dr. von Haunersches Kinderspital were assessed. Then, in 2 published original articles, the results obtained were then to be compared to current research in the field interpreted accordingly. Furthermore, the publication also aimed to test for possible differences in neuropsychology between distinct epilepsy groups which share the same etiological or neurophysiological classification.

In the first article ³², published in 2020, previous findings on intelligence of patients “idiopathic generalized epilepsies” (IGE) and “idiopathic focal epilepsies” (IFE) were reproduced ³⁵⁻³⁹. Both groups showed significantly better results than epilepsies with proven genetic etiology (“genetic epilepsies”, “GE”). Patients with GE had significantly higher rates of ASM-polypharmacy, earlier age at epilepsy onset and lower rates of seizure freedom. All three are factors associated with worse cognitive outcome ^{6,33}. No significant differences were found in behavior between the three groups. Thus, a more in-depth classification within the groups of focal and generalized epilepsies of genetic etiology which also implements the differential neuropsychological aspects within epilepsies of genetic etiology is beneficial to patient care. Such a classification was implemented in 2022 by the ILAE’s positions papers on epilepsy syndromes and groups of syndromes, in which neuropsychological consideration were considered when establishing different syndrome (groups) ¹⁰⁻¹⁵.

The second paper ⁴⁴ was able to reproduce known results concerning cognition in focal epilepsies ^{4,47-49}. As a differentiating factor within focal epilepsies, it was found fact that patients with more than one brain lobe affected by focal lesions (“multilobar”) show significantly worse IQ results than those with only one affected brain lobe (“unilobar”). It has to be noted that multilobar patients had significantly lower average age of epilepsy onset, a known risk factor for detrimental cognitive outcome ³³. On a further note, etiology may affect both age at epilepsy onset as well as cognition separately, as cognitive deficits might not be the result of epilepsy, but coincide with epilepsy, like in “developmental and epileptic encephalopathy ^{5,50} (“DEE”).

All in all, a more thorough description of epilepsies benefits patient care. Description of epilepsies should not limit themselves to neurophysiological and etiological findings, but also take success of therapy and coinciding or consequent issues such as neuropsychological comorbidities (as tested in this doctoral thesis) into account. Additionally, there should be heightened awareness that in patients with focal epilepsy, epilepsies with multilobar lesions are distinct to epilepsies with unilobar lesions. Thus, a clear notation of the extent of epileptogenic lesions is advised.

5. Paper I: Cognitive performance and behavior across idiopathic/genetic epilepsies in children and adolescents

Moorhouse, F.J.*, Cornell, S.*, Gerstl, L., Tacke M., Roser T., Heinen F., Bonfert M., von Stülpnagel, C., Wagner M., Borggraefe I. (2020). Cognitive performance and behavior across idiopathic/genetic epilepsies in children and adolescents. *Scientific Reports* 10, 21543. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78218-0>

* these authors contributed equally

Eingereicht: 09. Oktober 2020

Akzeptiert: 23. November 2020

Veröffentlichung: 09. Dezember 2020

Fundstelle Link: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78218-0>

6. Paper II: Cognitive profiles in pediatric unilobar vs. multilobar epilepsy

Moorhouse, F.J.*, Cornell, S.* , Gerstl, L., Wagner, J., Tacke, M., Roser, T., Heinen, F., von Stülpnagel, C., Vollmar, C., Kunz, M., Ramantani, G.* , Borggraefe, I.*. Cognitive profiles in pediatric unilobar vs. multilobar epilepsy. (2022) *European Journal of Paediatric Neurology*, 41, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.09.006>

* these authors contributed equally

Eingereicht: 27. September 2021

Revision: 12. September 2022

Akzeptiert: 24. September 2022

Online abrufbar seit: 29. September 2022

Print-Veröffentlichung: November 2022

Fundstelle Journal im Print:

European Journal of Paediatric Neurology, 41, 48-54.

Fundstelle Link: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.09.006>

7. Literaturverzeichnis

1. Bastos F, Cross JH. Epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2020;174:137-58. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64148-9.00011-9>
2. Auvin S. Paediatric epilepsy and cognition. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(12):1444-52. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15337>
3. Chan SC, Lee WT. Benign epilepsy in children. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(3):134-44. [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(11\)60023-5](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(11)60023-5)
4. Nolan MA, Redoblado MA, Lah S, Sabaz M, Lawson JA, Cunningham AM, Bleasel AF, Bye AME. Intelligence in childhood epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2003;53(1-2):139-50. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(02\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(02)00261-9)
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
6. Sherman EM, Brooks BL, Fay-McClymont TB, MacAllister WS. Detecting epilepsy-related cognitive problems in clinically referred children with epilepsy: is the WISC-IV a useful tool? *Epilepsia*. 2012;53(6):1060-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03493.x>
7. Fayed N, Davis AM, Streiner DL, Rosenbaum PL, Cunningham CE, Lach LM, Boyle MH, Ronen GM. Children's perspective of quality of life in epilepsy. *Neurology*. 2015;84(18):1830-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001536>
8. Almeida ILL, Rego JF, Teixeira ACG, Moreira MR. Social isolation and its impact on child and adolescent development: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2021;40:e2020385. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020385>
9. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x>
10. Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshe SL. Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*. 2022;63(6):1330-2. <https://doi.org/10.1111/epi.17262>
11. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, Pressler R, Auvin S, Samia P, Hirsch E, Galicchio S, Triki C, Snead OC, Wiebe S, Cross JH, Tinuper P, Scheffer IE, Perucca E, Moshe SL, Nabbout R. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-97. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>
12. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, Guerreiro M, Gwer S, Zuberi SM, Wilmshurst JM, Yozawitz E, Pressler R, Hirsch E, Wiebe S, Cross JH, Perucca E, Moshe SL, Tniuper P, Auvin S. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398-442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>

13. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, Zuberi SM, Alsaadi T, Jain S, French J, Specchio N, Trinka E, Wiebe S, Auvin S, Cabral-Lim L, Naidoo A, Perucca E, Moshe SL, Wirrell EC, Tinuper P. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1443-74. <https://doi.org/10.1111/epi.17240>
14. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, Abdulla F, Zuberi SM, Trinka E, Specchio N, Somerville E, Samia P, Riney K, Nabbout R, Jain S, Wilmshurst JM, Auvin S, Wiebe S, Perucca S, Moshe SL, Tinuper P, Wirrell EC. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-99. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>
15. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, Hirsch E, Jain S, Kaneko S, Riney K, Samia P, Snead OC, Somerville E, Specchio N, Trinka E, Zuberi SM, Balestrini S, Wiebe S, Cross JH, Perucca E, Moshe SL, Tinuper P. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333-48. <https://doi.org/10.1111/epi.17237>
16. Sternberg RJ. Intelligence. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(1):19-27. <https://doi.org/10.31887/dcns.2012.14.1/rsternberg>
17. Petermann F. WISC–V. Wechsler Intelligence Scale for Children – Fifth Edition. Deutschsprachige Adaptation der WISC-V von David Wechsler. 1 ed. Frankfurt a.M.: Pearson Assessment; 2017.
18. Petermann F, Daseking M. WPPSI-IV. Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Fourth Edition. Deutschsprachige Adaption nach D. Wechsler. 1 ed. Frankfurt a.M.: Pearson Assessment; 2018.
19. Petermann F. WAIS-IV. Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition. Deutschsprachige Adaptation der WAIS-IV von D. Wechsler. 1 ed. Frankfurt a.M.: Pearson Assessment; 2012.
20. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
21. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, Kulas J. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2008;49(4):608-14. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01461.x>
22. Sorg AL, von Kries R, Borggraefe I. Cognitive disorders in childhood epilepsy: a comparative longitudinal study using administrative healthcare data. *J Neurol*. 2022;269(7):3789-99. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11008-y>
23. Achenbach TM. The Child Behavior Profile: I. Boys aged 6--11. *J Consult Clin Psychol*. 1978;46(3):478-88. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.46.3.478>
24. Gascoigne MB, Smith ML, Barton B, Webster R, Gill D, Lah S. Accelerated long-term forgetting and behavioural difficulties in children with epilepsy. *Cortex*. 2019;110:92-100. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.03.021>

25. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, Huster GA, Rose DF, Ambrosius WT. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*. 2001;107(1):115-22. <https://doi.org/10.1542/peds.107.1.115>
26. Stephen LJ, Wishart A, Brodie MJ. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy Behav*. 2017;71(Pt A):73-8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.003>
27. Petermann F, Petermann U. Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition. Manual 1: Grundlagen, Testauswertung und Interpretation. Übersetzung und Adaptation der WISC-IV von David Wechsler. 1 ed. Frankfurt: Pearson; 2011.
28. Petermann F, Ricken G, Fritz A, Schuck K-D, Preuß U. Wechsler Preschool and Primary Scale – Third edition. Deutschsprachige Adaption nach D. Wechsler. 3 ed. Frankfurt a.M.: Pearson Assessment; 2014.
29. Aster Mv, Neubauer A, Horn R. WIE. Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler. 1 ed. Frankfurt a.M.: Harcourt; 2006.
30. Achenbach T, Kinnen C, Checklist ADCB, Plück J, Döpfner M. CBCL/4-18. Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen. 2 ed. Göttingen: Hogrefe; 1998.
31. Döpfner M, Plück J, Kinnen C, Checklist ADCB. CBCL/6-18R, TRF/6-18R, YSR/11-18R. Deutsche Schulalter-Formen der Child Behavior Checklist von Thomas M. Achenbach. 1 ed. Göttingen: Hogrefe; 2014.
32. Moorhouse FJ, Cornell S, Gerstl L, Tacke M, Roser T, Heinen F, Bonfert M, von Stülpnagel C, Wagner M, Borggraefe I. Cognitive performance and behavior across idiopathic/genetic epilepsies in children and adolescents. *Sci Rep*. 2020;10(1):21543. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78218-0>
33. Ochoa-Gomez L, Lopez-Pison J, Lapresta Moros C, Fuertes Rodrigo C, Fernando Martinez R, Samper-Villagrasa P, Monge-Galindo L, Pena-Segura JL, Garcia-Jimenez MC. [A study of epilepsy according to the age at onset and monitored for 3 years in a regional reference paediatric neurology unit]. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(1):11-9. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.05.002>
34. Kim SY, Jang SS, Kim JI, Kim H, Hwang H, Choi JE, Chae JH, Kim KJ, Lim BC. Dissecting the phenotypic and genetic spectrum of early childhood-onset generalized epilepsies. *Seizure*. 2019;71:222-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.024>
35. Kim SE, Lee JH, Chung HK, Lim SM, Lee HW. Alterations in white matter microstructures and cognitive dysfunctions in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):708-17. <https://doi.org/10.1111/ene.12301>
36. Wu Y, Ji GJ, Li K, Jin Z, Liu YL, Zeng YW, Fang F. Interhemispheric Connectivity in Drug-Naive Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes: Combining Function and Diffusion MRI. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(37):e1550. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001550>

37. Park J, Yum MS, Choi HW, Kim EH, Kim HW, Ko TS. Determinants of intelligence in childhood-onset epilepsy: a single-center study. *Epilepsy Behav.* 2013;29(1):166-71. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.010>
38. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, Gillberg C, Scott RC, Neville BGR. Cognition in school-aged children with "active" epilepsy: A population-based study. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015;37(4):429-38. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1024103>
39. van Mil SG, Reijs RP, van Hall MH, Aldenkamp AP. The effect of duration of epilepsy on IQ in children with CLRE; a comparison to SLRE and IGE. *Seizure.* 2008;17(4):308-13. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.10.001>
40. Tye C, McEwen FS, Liang H, Underwood L, Woodhouse E, Barker ED, Sheerin F, Yates JRW, Bolton PF, Tuberous Sclerosis 2000 Study Group. Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(3):322-9. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14356>
41. Gardella E, Moller RS. Phenotypic and genetic spectrum of SCN8A-related disorders, treatment options, and outcomes. *Epilepsia.* 2019;60 Suppl 3:S77-S85. <https://doi.org/10.1111/epi.16319>
42. de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, van Gemert L, van Kempen M, Verbeek NE, Sinoo C, Nicolai J, Knoers NVAM, Koeleman BPC, Brilstra EH. Outcomes and comorbidities of SCN1A-related seizure disorders. *Epilepsy Behav.* 2019;90:252-9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.041>
43. Hesdorffer DC, Caplan R, Berg AT. Familial clustering of epilepsy and behavioral disorders: evidence for a shared genetic basis. *Epilepsia.* 2012;53(2):301-7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03351.x>
44. Moorhouse FJ, Cornell S, Gerstl L, Wagner J, Tacke M, Roser T, Heinen F, von Stülpnagel C, Vollmar C, Kunz M, Ramantani G, Borggraefe I. Cognitive profiles in pediatric unilobar vs. multilobar epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;41:48-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.09.006>
45. Cepeda C, Andre VM, Levine MS, Salamon N, Miyata H, Vinters HV, Mathern GW. Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: the dysmature cerebral developmental hypothesis. *Epilepsy Behav.* 2006;9(2):219-35. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.05.012>
46. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, Sankar R, Shields WD, Engel Jr J, Fried I, Cepeda C, Andre VM, Levine MS, Miyata H, Yong WH, Vinter HV, Mathern GW. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia.* 2009;50(6):1310-35. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01998.x>
47. Lopes AF, Simoes MR, Monteiro JP, Fonseca MJ, Martins C, Ventosa L, Lourenco L, Robalo C. Intellectual functioning in children with epilepsy: frontal lobe epilepsy, childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes. *Seizure.* 2013;22(10):886-92. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.08.002>

48. Rzezak P, Guimaraes CA, Guerreiro MM, Valente KD. The impact of intelligence on memory and executive functions of children with temporal lobe epilepsy: Methodological concerns with clinical relevance. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(3):500-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.12.010>
49. Ramantani G, Kadish NE, Mayer H, Anastasopoulos C, Wagner K, Reuner G, Strobl K, Schubert-Bast S, Wiegand G, Brandt A, Korinthenberg R, Mader I, van Velthoven V, Zentner J, Schulze-Bonhage A, Bast T. Frontal Lobe Epilepsy Surgery in Childhood and Adolescence: Predictors of Long-Term Seizure Freedom, Overall Cognitive and Adaptive Functioning. *Neurosurgery.* 2018;83(1):93-103. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx340>
50. Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M, Barcia G, Bouis C, Dubouch C, Leunen D, Jambaque I, Dulac O, Dellatolas G, Chiron C. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:176. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-176>
51. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>

Danksagung

Ich bedanke mich herzlichst bei Prof. Dr. Ingo Borggräfe, der mir als erster Betreuer zu jeder Zeit des Promotionsvorhabens bei allen Aufgaben und Fragestellungen, ob wissenschaftlich oder organisatorisch, mit Rat und offenem Ohr beiseite stand. Des Weiteren konnte ich durch sein großes Fachwissen im Bereich der pädiatrischen Epileptologie einen Einblick in die Neuropädiatrie gewinnen, der meinen Wunsch, in der Kinder- und Jugendmedizin meine Weiterbildungszeit zu beginnen, weiter verstärkte. Diesen Wunsch habe ich in der Zwischenzeit umsetzen können.

Des Weiteren gilt mein Dank meinen beiden Betreuerinnen Fr. Prof. Dr. Ramantani und Frau PD. Dr. Steinbeis-von Stülpnagel, durch deren neuropädiatrische und v.a. epileptologische Expertise in konstruktiven Gesprächen wichtige Ideen und Aspekte während des Promotionsvorhabens umgesetzt und adaptiert wurden.

Ein großer Dank gebührt Frau. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Sonia Cornell, die durch die neuropsychologische Untersuchung der von Epilepsie betroffenen Patienten im Rahmen Ihrer Arbeit als Psychologin am integrierten Sozialpädiatrischen Zentrum des Dr.-von-Hauerschen- Kinderspitals die Basis für mein Promotionsvorhaben legte. Zudem bedanke ich mich für den freundlichen Input und der Beratung bei Fragen zu Methodik, Auswertung und Interpretation neuropsychologischer Fragestellungen und Ergebnissen.

Ein weiterer Dank gilt allen Ko-Autoren der veröffentlichten Papers, durch deren Mitwirken die Veröffentlichung zweier korrekt durchgeführter und in sich schlüssigen, wissenschaftlichen Artikel sichergestellt werden konnte. Nur durch die gelungene Veröffentlichung beider Artikel ist die kumulative Dissertation in dieser Form erst ermöglicht worden.

Ich möchte mich zutiefst bei meinen Eltern und meinem Geschwister für die stete Motivation zum Erreichen meiner gesteckten Ziele und der durchgehenden emotionalen Unterstützung bedanken. Zudem möchte ich für die bedingungslose Akzeptanz und Unterstützung bei meinen Entscheidungen meines Werdeganges bedanken.

Ein letzter Dank geht an zwei gute Freunde im Studium, Annika Walter und Filip Bijeljic, mit denen ich zusammen das Studium meistern konnte und die mir gute Unterstützung bei allen studentischen Belangen, auch bezüglich des Promotionsvorhabens, gegeben haben.