

Behandlung von Menschen mit Epilepsie und Intelligenz-Minderung

Thomas Mayer und Martin T. Lutz, Radeberg

Menschen mit geistiger Behinderung erkranken im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger an Epilepsie. Hinsichtlich Diagnostik und Behandlung gelten prinzipiell die gleichen Grundsätze wie bei nichtbehinderten Epilepsiekranken. Bei der pharmakologischen Therapie ist eine verbesserte Anfallskontrolle über eine Monotherapie anzustreben, um unerwünschte Wirkungen zu minimieren. Wo dies nicht möglich ist, bringt bereits oft eine Reduktion und Vereinfachung einer bestehenden Polytherapie für den Patienten eine erhebliche Verbesserung seiner psychischen, kognitiven und motorischen Möglichkeiten. Die der Epilepsie zugrunde liegende Hirnschädigung oder Hirnentwicklungsstörung selbst und die für eine bestmögliche Anfallskontrolle eventuell notwendige Kombination von Antiepileptika können das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen. Diese sind bei Menschen mit Behinderung viel schwieriger erfassbar als bei gesunden. Dabei geht es nicht nur um ZNS-typische Nebenwirkungen wie Schwindel, Doppeltsehen, Ataxie und Müdigkeit, sondern auch um psychische und kognitive Nebenwirkungen. Bei pharmakoresistenten Patienten spielen nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Verhinderung von Anfällen oder anfallsbedingtem Schaden eine wichtige Rolle, zum Beispiel der Vagusnervstimulator oder auch Schulungsprogramme. Behinderung und epilepsiechirurgischer Eingriff schließen sich nicht aus, sofern die dazu notwendige aufwendige Diagnostik möglich ist.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Intelligenzminderung, Behinderung, Kognition, Therapie

Psychopharmakotherapie 2015;22:76–83.

Gegenüber einer Prävalenz von 0,7% der Bevölkerung bei Epilepsien insgesamt ist die Prävalenz der Epilepsien bei intelligenzgeminderten Menschen bis zu 20-fach höher [41]. Mit zunehmender Ausprägung der geistigen Behinderung und zusätzlicher motorischer Störung steigt die Prävalenz weiter an, sodass bei etwa der Hälfte aller Menschen mit geistiger Behinderung und „Cerebralparese“ eine Epilepsie zu finden ist [9]. Für die Behandlung von an Epilepsie erkrankten Menschen gelten zwar grundsätzlich die gleichen Prinzipien, gleichgültig ob sie zusätzlich intelligenzgemindert sind oder nicht [69]. Trotzdem bringt die Therapie von Menschen mit geistiger Behinderung einige Besonderheiten mit sich, auf die es zu achten gilt. Dabei gilt, dass Menschen mit Intelligenzminderung Antiepileptika anders, manchmal auch schlechter vertragen; ein gutes Beispiel dafür ist Levetiracetam, das in dieser Grup-

pe von Betroffenen deutlich häufiger zu Verhaltensauffälligkeiten führt [36].

Diagnostische Besonderheiten

Auch bei geistig behinderten Menschen bildet eine möglichst genaue Diagnose der Anfälle und des Epilepsiesyndroms die Grundlage für eine erfolgreiche Therapie. Gerade bei der Erhebung der *Anamnese und Anfallsbeschreibung* ist man in besonderem Maße auf Informationen von anderen Personen (z. B. Angehörige, Betreuer) sowie gegebenenfalls weitere Quellen (z. B. Videoaufnahmen, Anfallskalender) angewiesen [70]. So lässt sich eine Aura oft nur indirekt durch fremdanamnestisch beschriebene Verhaltensänderungen vor Beginn der eigentlichen Anfallssymptomatik diagnostizieren. Bei schwer mehrfachbehinderten Patienten bereitet nicht selten die Differenzialdiagnose zwischen epileptischen und nicht-

epileptischen anfallsartigen Störungen (z. B. Verhaltensstereotypien, autistisches Verhalten, Hyperkinesen, extrapyramidale Dyskinesien, dissoziative Anfälle, Muskelspasmen, Tics, Synkopen) erhebliche Schwierigkeiten, auch bei Patienten, bei denen eine Epilepsie gesichert ist [8, 40]. Fast immer ist hier eine Videoaufzeichnung hilfreich, heutzutage über Smartphone überall möglich. Oft ist eine stationäre Abklärung, gegebenenfalls mit Video-EEG-Ableitung, nicht zu umgehen, die aber bei Menschen mit Behinderung komplizierter durchzuführen ist, weil die Mitarbeit manchmal schwierig ist [70]. Bei jeder Epilepsie-Erstdiagnose, bei der eine symptomatische Genese zu vermuten ist, ist eine *bildgebende Un-*

Dr. med. Thomas Mayer, Dr. rer. nat. Martin T. Lutz, Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg, Wachauer Straße 30, 01454 Radeberg, E-Mail: t.mayer@kleinwachau.de

tersuchung erforderlich, heutzutage ein kraniales Kernspintomogramm (cMRT), das oft nur in Narkose möglich ist, um sowohl Ätiologie der Epilepsie, aber auch der Behinderung zu klären. Eine kraniale Computertomographie ist nicht ausreichend, es sei denn, man kennt einen genetischen Defekt als Ursache der Epilepsie (Trisomie 21, Dravet-Syndrom). Dann kann man unter Umständen den Aufwand der MRT-Untersuchung in Narkose vermeiden [70]. Beim cMRT geht es zum einen um die Erfassung einer neurochirurgisch behandelbaren Läsion [20], zum anderen um den Nachweis einer genetisch determinierten Grunderkrankung (z. B. tuberöse Sklerose, subkortikale bandförmige Heterotopie [„Double Cortex“-Syndrom]), die für die genetische Beratung der Angehörigen von Bedeutung sein kann [2, 6, 7, 11, 15, 16, 18, 19, 21–24, 26, 37, 38, 51–53, 56–58, 64, 67, 68]. Dieser Aspekt ist für viele früher pauschal unter dem Begriff der „frühkindlichen Hirnschädigung“ subsumierte Ätiologien wichtig, bei denen sich heute mithilfe genetischer Untersuchungen spezifische Syndrome identifizieren lassen. Der Begriff frühkindliche Hirnschädigung ist nicht akzeptabel, selbst wenn die Anamnese und die Bildgebung diese These bestärken. Eine präzise Einordnung des Schädigungszeitpunktes (prä-, peri-, postnatal) und die Art der Schädigung (Blutung, Asphyxie, Trauma) sollte festgelegt werden können (Tab. 1), mit cMRT und Anamnese sowie Daten aus dem Geburtspass (z. B. APGAR) [9].

Behandlung

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Zur Behandlung der Epilepsie gehören auch und gerade bei geistig behinderten Patienten *nichtmedikamentöse Maßnahmen*, (z. B. Tagesstrukturierung, Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus) sowie Maßnahmen, die anfallsbedingten Schaden verhüten sollen [70]. Dies betrifft besonders den Umgang mit Sturzgefahr im Rahmen von Anfällen. Welche Vorkehrungen notwendig sind, hängt von verschiedenen Faktoren

Tab. 1. Ursachenkategorien für frühkindliche Hirnschädigungen, geordnet nach Schädigungszeitpunkt

Pränatal: vor 28. SSW
Genetisch/chromosomal
Stoffwechselbedingt (z. B. Phenylketonurie [PKU] oder Galaktosämie)
Umweltbedingt (z. B. Röteln, Listeriose; Intoxikationen [z. B. Drogen, Medikamente oder Alkohol] und Hypoxien [z. B. mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft])
Malformationen kortikaler Entwicklung
Perinatale Ursachen: nach 28. SSW und vor 7. Lebenstag
Frühgeburtlichkeit
Geburtstraumen
Postnatale Ursachen: nach dem 7. Lebenstag
Infektionen (z. B. Meningitis/Enzephalitis)
Endokrinologisch (z. B. Hypothyreose)
Traumatisch
Neoplastisch
Toxisch

SSW: Schwangerschaftswoche

(z. B. Sturzablauf, frühere Verletzungsmuster, vorübergehende Gefährdung – etwa im Rahmen einer medikamentösen Umstellung – oder Gefährdung auf unbestimmte Zeit) ab. Als suffizienter Kopfschutz hat sich ein handelsüblicher Eishockeyhelm erwiesen, allerdings ist auch hiermit kein vollständiger Schutz gegenüber beispielsweise Gesichtsverletzungen zu gewährleisten. Manchmal ist eine vorübergehende Rollstuhlbenutzung in Zeiten hoher Sturzgefährdung nicht zu vermeiden. In jedem Fall ist das individuelle Vorgehen mit dem Betroffenen und seinen Angehörigen oder Betreuern eingehend zu erörtern und sollte aus juristischen Gründen schriftlich fixiert werden [40]. Flackerlicht als reflektorischer Auslöser von Anfällen spielt in dieser Gruppe von Anfallskranken fast keine Rolle mit Ausnahme der Menschen mit Ceroidlipofuszinosen, die bei Einzelblitzen Anfälle bekommen können. Sehr viel häufiger spielt Schreck als Auslöser eine Rolle, besonders bei Menschen mit großen frontalen Läsionen [70].

Pharmakologische Therapie

Die *pharmakologische Therapie* der Anfälle unterscheidet sich prinzipiell nicht von der Behandlung von Patienten ohne Intelligenzminderung [1, 13, 25, 31–35, 49, 62]. Es ist also eine Monotherapie mit dem Ziel der Anfallsfreiheit anzustreben [1, 9, 49]. Zahlreiche Studien [1, 49] haben gezeigt,

dass dies erfolgreich möglich und eine Kombinationstherapie bei geistig behinderten Patienten nicht häufiger notwendig ist [69]. Es kommt im Gegenteil nicht selten bereits durch das Absetzen einer Substanz aus einer Kombinationstherapie zu einer Verbesserung der Anfallskontrolle, während sich Nebenwirkungen regelhaft und zum Teil in ungeahntem Maße bessern [10]. Das Absetzen von Barbituraten birgt aber auch Gefahren [32]; nicht nur Anfallszunahme, auch Status epilepticus und Psychosen treten auf [59].

Bei der *Substanzauswahl* ist zu bedenken, dass einige Antiepileptika bei Patienten mit geistiger Behinderung erfahrungsgemäß ein erhöhtes Risiko insbesondere psychiatrischer Nebenwirkungen bergen, wobei diese häufiger in Kombinationstherapie zu beobachten sind und selbstverständlich keine Kontraindikation darstellen, sondern zu vermehrter Aufmerksamkeit beim Einsatz der jeweiligen Substanz Anlass geben sollten (Tab. 2). Keine antiepileptische Substanz sollte prinzipiell ausgeschlossen werden [1, 49, 62]. Lamotrigin scheint gelegentlich eher positive Begleiterscheinungen (z. B. vermehrte Wachheit, Stimmungsstabilisierung, Antriebsvermehrung) zu zeigen, und zwar auch unabhängig vom Effekt gegen die Anfälle [33]. Levetiracetam ist zwar pharmakologisch günstig und effektiv [12], aber eben oft mit Verhaltensstörungen assoziiert bei Menschen,

nicht nur bei solchen, die schon vor der Gabe von Levetiracetam verhaltensauffällig waren [36]. Topiramat ist sehr effektiv, die kognitiven Einschränkungen aber sind in der Gruppe von Menschen mit Behinderung schwerer erfassbar und nur über gute Fremdbeobachtung (s. weiter unten) klärbar [35]. Pregabalin hat in dieser Gruppe von Patienten keine besondere Stellung [31].

Aus einer Untersuchung zur Langzeit-Retention von Antiepileptika bei Menschen mit Epilepsie und Behinderung weiß man, dass Oxcarbazepin das Antiepileptikum mit der höchsten Retention, also der Kombinationsquote aus Wirksamkeit und Verträglichkeit, sein soll [62]. Eigene Erfahrungen würden hier ein anderes Bild abgeben, in unserem Zentrum wäre an erster Stelle Lamotrigin zu nennen und Valproinsäure wäre unter den ersten fünf Medikamenten, während Gabapentin und Tiagabin in dieser Gruppe im eigenen Zentrum gar nicht mehr gegeben werden.

Einigen Patienten, insbesondere mit schweren Mehrfachbehinderungen, ist es nicht möglich, Tabletten oder Kapseln zu schlucken. Hier muss frühzeitig an andere *Applikationsformen* gedacht werden, vor allem Tropfen oder Säfte, auch wenn diese zum Teil deutlich teurer sind. Retard-Tabletten lassen sich in der Regel in Wasser auflösen [70]. Auf diese Weise bleibt im Gegensatz zum Zermörsern die Mikroverkapselung des Wirkstoffs und damit der Retardcharakter des Medikaments erhalten. Antiepileptika, die weder als Tropfen oder Saft verfügbar sind noch in Wasser gelöst werden können, müssen zermörsert werden (Clobazam, Gabapentin, Felbamat, Methosuximid, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Sultiam, Tiagabin und Topiramat); Substanzen, die man als Lösung oder Saft zur Verfügung hat, sind hier besonders günstig (z.B. Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Ethosuximid, Levetiracetam, Lacosamid) [1, 40].

Beim Aufdosieren eines Antiepileptikums ist daran zu erinnern, dass zum einen die *Überdosierungsgrenze* bei geistig oder körperlich behinderten Menschen aufgrund ihrer Hirnschä-

digung schon bei Serumkonzentrationen erreicht sein kann, die man bei der Behandlung nichtbehinderter Patienten als in der Regel noch gut verträglich erlebt hat [40, 70]. Zum anderen kann sich eine beginnende Überdosierung durch eine unspezifisch erscheinende Zunahme einer vorbestehenden motorischen Störung, eine zunehmende Verlangsamung oder auch eine Änderung des Verhaltens (z.B. Rückzug, Änderung von Schlaf-Wach-Rhythmus oder Ernährungsgewohnheiten, Umtriebigkeit, Reizbarkeit, Inkontinenz) bemerkbar machen, ohne dass die sonst üblichen ZNS-Symptome wie Ataxie, Blickrichtungsnystagmus, Müdigkeit nachzuweisen wären [40, 49, 70]. Gefragt sind hier neben sorgfältiger Beobachtung auch ausreichende Informationen über das gesamte Behinderungsbild des Patienten. Tagesschwankungen, die unabhängig von der gerade eingesetzten Medikation bestehen, sind zu berücksichtigen und nicht vorschnell als vermeintliche Medikamenten-bedingte Verschlechterung zu deuten. In solchen Situationen können im ambulanten Bereich zum Beispiel Einschätzungen von Mitarbeitern aus der Werkstatt für Behinderte, im stationären Bereich aus den Abteilungen der Ergotherapie oder der Krankengymnastik neben denen von Eltern und Betreuern und Pflegepersonal sehr nützlich sein. Fremdbeobachtung und -einschätzung sind umso wertvoller, je weniger der Patient

selbst in der Lage ist, seine Befindlichkeit einzuschätzen und sie insbesondere auch in ausreichendem Maße mitzuteilen [70]. Sind auch verlässliche Fremdinformationen nicht ausreichend zu erhalten, ist man bisweilen mehr auf eine Serumspiegelkontrolle angewiesen als bei nichtbehinderten Patienten, um zumindest orientierend eine Einschätzung zu bekommen [40].

Patienten mit geistiger und insbesondere zusätzlicher körperlicher Behinderung sind wegen des häufigeren Bewegungsmangels oder einer Immobilisierung und oft verminderter Sonnenexposition besonders gefährdet, eine *Antiepileptika-induzierte Osteoporose* zu entwickeln [45, 46]. Regelmäßige Kontrollen von alkalischer Phosphatase (nicht zuverlässig in der Früherfassung) und Serum-Calcium bzw. der Serumspiegel von 25-OH- und 1,25-OH-Vitamin-D₃ (zuverlässiger, aber teurer) und eine frühzeitige Vitamin-D-Substitution sind angezeigt [45]. Allerdings ist nur eine DXA-Knochendichtemessung sicher in der Frage einer beginnenden Osteoporose, wird aber nur dann von den Krankenversicherungen erstattet, wenn ein Ereignis eingetreten ist, das eine Osteoporose vermuten lässt (z.B. Fraktur nach einem harmlosen Sturz) [46].

Kosmetisch störende Nebenwirkungen wie etwa einen Hirsutismus oder eine Adipositas können einen Patienten, der nicht selten durch seine Behinderung

Tab. 2. Substanzen mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko bei Patienten mit geistiger Behinderung

Substanz	Erhöhtes Nebenwirkungsrisiko in Bezug auf:
Clonazepam (auch andere Benzodiazepine)	Hyperaktivität (Kinder), Reizbarkeit, „Aggressivität“, Irritierbarkeit; Verschlechterung der motorischen Koordination; bronchiale Hypersekretion (Kinder)
Phenobarbital/Primidon	Verlangsamung, Hyperaktivität (Kinder), Reizbarkeit, „Aggressivität“, Irritierbarkeit
Phenytoin	Paroxysmale Hyperkinesen; „Enzephalopathie“ mit Pseudodemenz (selten); Gingivahyperplasie (bei eingeschränkten Pflegemöglichkeiten)
Vigabatrin	Hyperaktivität, „Aggressivität“, selten „Enzephalopathie“ mit Vigilanzminderung und EEG-Verlangsamung
Gabapentin	Verhaltensprobleme (Kinder): Hyperaktivität, „Aggressivität“
Topiramat	Verhaltensprobleme, kognitive Einschränkungen
Valproinsäure	Höheres Risiko einer Hepatotoxizität bei mehrfachbehinderten Kindern unter sechs Jahren
Levetiracetam	Verhaltensstörungen, Aggressivität, Unruhe
Perampanel	Verhaltensstörungen, Aggressivität

bereits stigmatisiert ist, zusätzlich sehr belasten, auch wenn er es nicht immer angemessen zu äußern vermag. Mit einem nichtbehinderten Patienten kann man gemeinsam entscheiden, welche unerwünschten Wirkungen er angesichts eines eventuellen therapeutischen Erfolges hinzunehmen bereit ist (lang- oder kurzfristig schädigende oder bedrohliche Wirkungen stehen selbstverständlich nicht zur Disposition). Bei einem u. a. in seiner Kommunikation behinderten Patienten muss der Arzt zusammen mit den betreuenden Personen diese Entscheidung unter sorgfältigem Abwägen von Nutzen und Risiken treffen [70].

Bei einer *zunehmenden Verhaltensauffälligkeit* oder kognitiven Einschränkung unter der Aufdosierung eines Antiepileptikums ist *differenzialdiagnostisch* auch ein non-convulsiver Status epilepticus zu erwägen, der nicht notwendigerweise mit der bei dem Patienten bekannten Anfallssymptomatik einhergehen muss. In diesen Fällen ist eine Video-EEG-Ableitung notwendig, sofern nicht möglich oder nicht verfügbar, ist auch an die einmalige probatorische Gabe eines ausreichend hoch dosierten Benzodiazepins zu denken. Natürlich sind auch andere Ursachen in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit einzubeziehen (z. B. sub- oder epidurales Hämatom nach länger zurückliegendem Sturz, metabolische Störungen, Komedikation) [70]. Psychiatrische Komorbidität ist bei Menschen mit Epilepsien häufig, besonders depressive Störungen [59]. Besondere Probleme bei geistig behinderten Menschen sind deren Verhaltensstörungen und deren Entwicklung zu psychotischen Symptomen, oft in Verbindung mit Anfällen. Man sollte in jedem Fall antidepressiv oder antipsychotisch therapieren, wenn eine Indikation vorliegt; die „anfallsfördernde“ Wirkung von Antidepressiva und Antipsychotika ist bei den meisten Neuroleptika und Antidepressiva als sehr gering einzuschätzen [59]. Dagegen ist der Nutzen hoch. Ganz besonders bewährt haben sich niedrig dosiertes Risperidon (bis 1 mg/Tag) oder Citalopram (20 mg/

Tag) in der Therapie von verhaltensgestörten Menschen mit Intelligenzminderung [70].

Weitere Interventionen

Auch bei geistig behinderten Patienten ist im Falle einer therapieschwierigen Epilepsie, wenn auf medikamentösem Wege keine Anfallsfreiheit erzielt werden kann, die *Indikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff* zu prüfen. Zwar beruht eine Intelligenzminderung oft auf einer generalisierten Hirnschädigung, was jedoch keineswegs auch das Vorliegen einer generalisierten oder multifokalen Epilepsie bedeuten muss. Bei kongruenten Befunden (Anfallssemiologie, EEG, Bildgebung etc.) und fehlenden Kontraindikationen sind ähnlich günstige Behandlungsergebnisse wie bei nichtbehinderten Patienten zu erzielen [20]. Der Entzug von Antiepileptika nach erfolgreicher Epilepsiechirurgie will aber gut bedacht sein [65].

Sofern Epilepsiechirurgie nicht möglich, nicht gewünscht oder die Indikation dazu nicht untersuchbar ist, erscheint der *Vagusnervstimulator* eine mögliche Alternative, allerdings nicht in Bezug auf Anfallsfreiheit, die mit dieser Methode schwer erreichbar ist. Die Anfallsreduktions-Quoten sind aber vergleichbar denen neuer Antiepileptika und die positiven Begleiterscheinungen, insbesondere die Stimmungsaufhellung günstig. Zudem wird von den Betreuern die Nutzung der Magnetstimulation außerhalb der üblichen Stimulations-Intervalle gerne genutzt, um Anfallsserien zu unterbrechen, was zwar nicht belegt ist, dem Betreuer aber das Gefühl der Hilflosigkeit nehmen kann. Ein großes Problem ist das Risiko des sogenannten „sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP). Neue Metaanalysen deuten darauf hin, dass die Persistenz von großen, also generalisiert tonisch-klonischen Anfällen in hoher Frequenz und deren Schlafbindung das Hauptrisiko für einen solchen Tod darstellen [61], ganz besonders bei Männern zwischen 20 und 40 Jahren. Eine spezifische Zuordnung von SUDEP zu den Antiepileptika gibt es aber nicht.

Bei solch gefährdeten Patienten ist an Hilfsmittel wie Meldegeräte von schlafgebundenen Anfällen zu denken, beispielsweise kann das Epicare[®]-Gerät von großem Nutzen sein und den Betreuern Angst nehmen [70]. Andere Systeme zum Schutze von Hochrisiko-Patienten sind in Entwicklung.

Schulungsprogramme haben in der Epileptologie inzwischen einen hohen Stellenwert. Neben dem sogenannten MOSES-Programm für normal-intelligente Menschen ist das PEPE-Programm (psycho-educatives Programm Epilepsie) ein etabliertes und inzwischen auch in englischer Sprache verfügbares Programm [29].

Bei der Frage, ob und gegebenenfalls wann man eine erfolgreiche *antiepileptische Therapie beenden* soll, ist insbesondere zu prüfen, in welchem Umfang der Patient von der erreichten Anfallsfreiheit profitiert hat (z. B. psychische, kognitive und motorische Fortschritte, Erleichterung bzw. Ermöglichung integrativer Maßnahmen, wie Eingliederung in eine Werkstatt für Behinderte, in ein betreutes Wohnen).

Allerdings ist die Quote des erfolgreichen Absetzens einer antiepileptischen Medikation bei schwerbehinderten Menschen geringer als bei normal-intelligenten Menschen, was mit der Ätiologie der Behinderung zu tun hat [4].

Diagnostik von kognitiven Störungen durch Antiepileptika

Die antiepileptische Therapie ist oft mit dem Risiko einer Störung der kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden. Diese tritt in bestimmten Konstellationen zum Beispiel bei Arzneistoffen wie Topiramat oder Zonisamid [47, 55], im Hochdosisbereich aber bei Polytherapien häufiger auf, ist aber für den Einzelfall nicht vorhersagbar. Daher sollte in diesen Fällen auf die kognitive Verträglichkeit besonderes Augenmerk gelegt werden. Die Erfassung kognitiver Nebenwirkungen antiepileptischer Medikation ist durch Verlaufsuntersuchungen parallel zur Eindosierung möglich. Keine aussagekräftige Inter-

pretation lässt hingegen das Ergebnis einer singulären Statustestung zu, beispielsweise veranlasst durch die Schilдерungen von Leistungsverlechterungen. Für neuropsychologische Verlaufsuntersuchungen eignen sich insbesondere orientierende Testverfahren, die attentionale und/oder exekutive Funktionen (beispielsweise kognitive Geschwindigkeit, Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis) erfassen. Zudem müssen Informationen über die Standardabweichung, die Retest-Reliabilität und den durchschnittlichen Übungseffekt vorliegen sowie Angaben darüber, ab welchem Zeitintervall eine Testwiederholung frühestens zulässig ist. Diese Werte erlauben es, kritische Differenzen, ab denen von einer signifikanten Änderung der kognitiven Leistungsfähigkeit ausgegangen werden kann, zu ermitteln. Schließlich sollten die Tests einfach und ansprechend gestaltet sein. Unter Berücksichtigung dieser Bedingungen kann aus dem jeweils vorhandenen Repertoire neuropsychologischer Tests frei gewählt werden. Nicht von Bedeutung hingegen ist eine aussagekräftige Normierung des Tests, da bei der Erfassung etwaiger negativer kognitiver Effekte antiepileptischer Medikation keine normative, sondern lediglich eine intraindividuelle Bewertung im zeitlichen Verlauf von Interesse ist. So ist es durchaus legitim, Kindertests für erwachsene Patienten einzusetzen, beispielsweise Untertests der Wechsler-Intelligenztestfamilie. Einen Anhaltspunkt für die Auswahl von Testverfahren kann das Intelligenzalter geben: Der leichte Intelligenzmindering (F70, IQ-Bereich von 50 bis 69) ist ein Intelligenzalter von 9 bis <12 Jahren zugeordnet, im niedrigeren Intelligenzbereich (F71, IQ-Bereich von 35–49) könnte der Einsatz von Tests, die auch für kleinere, beispielsweise sechsjährige Kinder entwickelt wurden, versucht werden. Gezielt für Menschen mit geistigen Behinderungen entwickelte veränderungssensitive Verfahren zur gezielten Erfassung attentionaler oder exekutiver Funktionen wären diesem Ansatz vorzuziehen, sind aber den Autoren nicht bekannt.

Bei Patienten mit einer leichten geistigen Behinderung und vorhandenen grundlegenden schulischen Fertigkeiten kann der neuropsychologische Kurz-Test EpiTrack zu Einsatz kommen [28]. Bei stärker ausgeprägten geistigen Behinderungen könnte die Kinderversion (EpiTrack Junior, für Kinder ab 6 Jahren; [27]) gewählt werden. Sollten sich verfügbare Standardtestverfahren als zu schwierig erweisen, kann auf noch einfachere, dann jedoch die oben genannten Kriterien nicht mehr erfüllende Verfahren mit eher explorativem Charakter zurückgegriffen werden. Als Beispiele wären hier einfache Aufgaben zum Reihensprechen (Zählen, Wochentag) oder das zeitkritische Aufzählen von Wörtern bestimmter Kategorien (z. B. Tiere) zu nennen.

Ist auch mit solchen Verfahren keine testpsychologische Objektivierung von Aufmerksamkeitsfunktionen erreichbar, könnten Ratingskalen, die das (kognitive) Verhalten erfassen, gewählt werden. Diese werden jedoch häufig den Rahmen des im klinischen Alltag Möglichen sprengen, sodass dann eine Beschränkung auf die Angaben der Betreuer oder Angehörigen erfolgt. Hier ist eine systematische und vom konkreten Verhalten ausgehende Befragung empfehlenswert. Die eigene Erfahrung zeigt jedoch, dass dies häufig zu einer Unterschätzung der Nebenwirkungen führt. Eine detaillierte und mit Beispielen veranschaulichte Information von Patienten und Betreuern über die möglichen kognitiven Nebenwirkungen hilft, deren Blick dafür zu schärfen.

Schließlich sei auf weitere grundlegende Schwierigkeiten neuropsychologischer Untersuchungen hingewiesen: Da es schwierig ist, eine hinreichende Aufklärung über die medizinische Bedeutung der Untersuchung zu gewährleisten, fällt es den Patienten häufig schwer, sich ausreichend für die Teilnahme an der Untersuchung zu motivieren. Aber selbst wenn eine Bereitschaft für die Untersuchungsteilnahme gegeben ist, stellt es sich häufig als schwierig dar, eine hinreichende Leistungsmotivation bzw. Anstrengungsbereitschaft über die gesamte Untersuchungsdauer

aufrechtzuerhalten. Drittens gelangt die Befragung der Patienten durch ein nicht ausreichendes Verständnis für neuropsychologische Konstrukte wie „Aufmerksamkeit“ oder „Gedächtnis“, durch eine sozial-erwünscht verzerrte Antworttendenz und eine verminderte Fähigkeit zur subjektiven Leistungseinschätzung an ihre Grenzen. Häufig geben die Patienten selbst bei offensichtlichen Schwierigkeiten in der Testbearbeitung Zufriedenheit mit der eben erbrachten Testleistung an.

Sollten sich testpsychologisch oder anhand subjektiver Angaben Hinweise auf kognitive Nebenwirkungen der aktuellen Medikation ergeben, stellt sich die Frage nach der klinischen Relevanz. Bei deutlich verbesserter Anfallsituation sind durchaus Konstellationen vorstellbar, in denen kognitive Leistungsverlechterungen als tolerierbar erscheinen. Schwierig ist hierbei jedoch die häufig begrenzte Möglichkeit, die Patienten an dieser Entscheidung partizipieren zu lassen. Hier könnte die Erfassung der (Veränderung der) Lebensqualität einen Ausweg bieten, jedoch fehlen geeignete Verfahren weitestgehend [66].

Spezielle und ausgewählte Epilepsiesyndrome bei Menschen mit Behinderung

Typische Epilepsie-Syndrome, die bei mehr als 80% der Betroffenen mit Epilepsie assoziiert sind, sind die tuberöse Sklerose, das Sturge-Weber-Syndrom, das Rett-Syndrom und das Angelman-Syndrom, seltener ist die Epilepsie beim Down-Syndrom [9, 70]. Die genannten Syndrome beruhen auf genetischen Defekten, chromosomalen Veränderungen oder noch nicht völlig geklärten Ursachen wie beim Sturge-Weber-Syndrom [71, 72]. Schwierig einzuordnen ist das Lennox-Gastaut-Syndrom [39, 50]; schon allein der Name ist wegen der sehr zweifelhaften Vergangenheit des Eugenikers Lennox problematisch, sodass offen bleibt, ob Name und Syndrom an sich auf Dauer in der Epileptologie erhalten bleiben können. Das Syndrom beschreibt mehr

eine Symptomenkonstellation von Anfällen und EEG, die auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen sind, als eine Entität, die auf eine klar genetische oder strukturelle Veränderung zurückzuführen ist [39, 50]. Wichtig ist häufig die Blickdiagnose der anderen Syndrome mit Epilepsie: das Adenoma sebaceum bei der tuberösen Sklerose [44], der Portwein-Nävus in einem Trigeminusast beim Sturge-Weber Syndrom [71, 72], das „happy puppet“ Gesicht beim Angelman-Syndrom [17, 43], die reibenden Hände bei fehlendem Handgebrauch beim Rett-Syndrom [54, 63] und die typische Facies beim Down-Syndrom [5]. Dagegen sind die epilepsieassoziierten Syndrome wie das Dravet-Syndrom [30] oder auch das Lennox-Gastaut-Syndrom ohne sichtbare Spezifika [50]. Dennoch ist die Anamnese des Dravet-Syndroms [30] so typisch, dass man sehr schnell über genetische Diagnostik (vorwiegend Mutation im SCN1A-Gen) zur Diagnose kommt: normale Geburt und frühkindliche Entwicklung bis zum ersten Anfall, der typischerweise im ersten Lebensjahr bei Fieber auftritt, mit anschließendem Entwicklungsknick. Besonders häufig sind unter den Dravet-Syndrom-Patienten sogenannte Impfschäden, das heißt, die Patienten bekamen bei einer Impfung im ersten Lebensjahr Fieberanstieg und den ersten Anfall [48]. Die Entwicklung der Kinder im Folgenden ist verzögert, Anfälle bleiben persistent (Grand-Mal-Anfälle, Myoklonien) die Temperaturempfindlichkeit bleibt häufig bestehen. Wer im Erwachsenenalter die Kombination Epilepsie bei Intelligenzminderung mit therapierefraktären Grand-Mal-Anfällen, häufig bei Fieber oder Hitze, Ataxie und „anerkannter Impfschaden“ (oder unklare Enzephalitis ohne Erregernachweis) aufweist, bei dem ist die Verdachtsdiagnose Dravet-Syndrom zu stellen [23].

Einen spezifischen Anfallstyp bei spezifischen Syndromen gibt es allerdings in aller Regel nicht, obwohl generalisiert tonisch klonische Anfälle bei nahezu allen Syndromen vorkommen und primär zu behandelndes Symptom sind

Tab. 3. Spezielle Therapie bei ausgewählten genetischen Epilepsiesyndromen

Syndrom	Genetik	Therapie-Optionen
Lennox-Gastaut-Syndrom	Unbekannt, vermutlich symptomatische Enzephalopathie, manchmal aus West-Syndrom entstehend	Felbamam (cave: Leberwert, Blutbildveränderungen, 2-wöchentliche Laborkontrollen), Rufinamid
Dravet-Syndrom	Mutationen des SCN1A-Gens sowie sporadisch weitere Genorte	Stiripentol, in Kombination mit Clobazam und Valproinsäure; Natrium-Kanalblocker eher meiden (keine Studienlage hierfür)
Tuberöse Sklerose	Mutation der Gene TSC1 und TSC2	Everolimus als potenzielle krankheitsmodulierende immunsuppressive Substanz, derzeit ohne Zulassung für Epilepsitherapie, aber Zulassung beim Riesenzellastrozytom und Angiomyolipomen der Niere aufgrund einer tuberösen Sklerose
Epilepsien assoziiert mit Mutation im Glucose-Transportergen	Mutation im Gen SLC2A1	Ketogene Diät, meist neben der Basis-Epilepsitherapie
Down-Syndrom	Trisomie des Chromosoms 21	Valproinsäure oft als Ersttherapie in Monotherapie hilfreich
Migrating partial epilepsy of infancy	Mutation im Gen SLC25A22	Kasuistisch: Retigabin, Chinidin
NMDA-Rezeptor-Mutationen-assoziierte Sonderformen der kindlichen Enzephalopathien	Mutation in den Genen GRIN2B und GRIN2A	Noch keine spezifischen Therapien im Erwachsenenalter, bei Kindern Corticoid-Stoßtherapie möglich

[70]. Seltene Syndrome sind nur mit viel Erfahrung und genetischer Panel-diagnostik [58] herauszufinden, insbesondere wenn die Anamnese des Kindesalters nicht mehr gut zu erhalten ist. Sogenannte Orphan-Drugs wie Stiripentol beim Dravet-Syndrom oder Rufinamid (und bedingt auch Felbamam) stellen Therapieoptionen für solche Spezialsyndrome dar. Ob das Immunsuppressivum Everolimus mit Indikation beim Riesenzellastrozytom von Patienten mit tuberöser Sklerose auch eine antiepileptische Kompetenz besitzt, ist derzeit Fragestellung einer großen Studie [42].

Durch die Gendiagnostik versteht man zunehmend mehr auch die Pathophysiologie einzelner Epilepsiesyndrome und das Wissen wächst sehr schnell. **Tabelle 3** gibt ein paar der neuen Erkenntnisse wieder, allerdings ist ein eigener umfangreicher Artikel nötig, um eine umfassende Übersicht zu den genetischen Epilepsiesyndromen zu geben und von ihrer spezifischen Therapie zu berichten.

Interessenkonflikterklärung

TM hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von Eisai und UCB Pharma, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Desitin Arzneimittel, Eisai und UCB Pharma und Unterstützung für Kongressbesuche von UCB Pharma erhalten. MTL hat Vortragshonorare von UCB Pharma erhalten.

Treatment of people with epilepsy and intellectual disability

People with intellectual disabilities suffer in comparison to the general population more frequently from epilepsy. With regard to diagnosis and treatment the same principles are necessary like in non-disabled epilepsy. In the pharmacological therapy improved seizure control is the main aim, monotherapy is often not reachable. Where this is not possible, often a reduction and simplification of an existing polytherapy brings a significant improvement for the mental, cognitive and motor possibilities of the patient. Brain damage or developmental delay leading to epilepsy itself in combination with the antiepileptic drug treatment may increase the risk of the occurrence of side effects. There are not only typical CNS side effects such as dizziness, diplopia, ataxia, and fatigue, but also psychological and cognitive side effects. In drug resistant patients non-pharmacological issues to prevent seizures play an important role, e.g. the vagus nerve stimulator or education training programs. Patients with disabilities can also profit from epilepsy surgery if the diagnostic is possible.

Key words: Epilepsy, mental disability, cognition, treatment

Literatur

1. Alvarez N, Besag F, Livanainen M. Use of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1998;42(Suppl 1):1–15.
2. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Bargas H, et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain* 2008;131:2647–61.
3. Bearden D, Strong A, Ehnott J, DiGiiovine M, et al. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol* 2014;76:457–61.
4. Beghi E, Giussani G, Grosso S, Iudice A, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 7):2–12.
5. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, Pelekanos JT, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006;5:488–92.
6. Berry-Kravis E, Raspa M, Loggin-Hester L, Bishop E, et al. Seizures in fragile X syndrome: characteristics and comorbid diagnoses. *Am J Intellect Dev Disabil* 2010;115:461–72.
7. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:724–8.
8. Budimirovic DB, Bukelis I, Cox C, Gray RM, et al. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: differential contribution of adaptive socialization and social withdrawal. *Am J Med Genet A* 2006;140A:1814–26.
9. Coulter DL. Comprehensive management of epilepsy in persons with mental retardation. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 4):24–31.
10. Coulter DL. Withdrawal of sedative anticonvulsant drugs from mentally retarded persons: Development of guidelines. *J Epilepsy* 1988;1:67–70.
11. de Vries BB, Halley DJ, Oostra B, Niermeijer MF. The fragile X syndrome. *J Med Genet* 1998;35:579–89.
12. Depondt C, Yuen AW, Bell GS, Mitchell T, Koeppe MJ, et al. The long term retention of levetiracetam in a large cohort of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:101–3.
13. Depositarío-Cabacar DF, Zelleke TG. Treatment of epilepsy in children with developmental disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16:239–47.
14. Ende S, Rosenberger G, Geider K, Popp B, et al. Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet* 2010;42:1021–6.
15. Evans JC, Archer HL, Colley JP, et al. Early onset seizures and Rett-like features associated with mutations in CDKL5. *Eur J Hum Genet* 2005;13:1113–20.
16. Fink JM, Dobyns WB, Guerrini R, et al. Identification of a duplication of Xq28 associated with bilateral periventricular nodular heterotopias. *Am J Hum Genet* 1997;61:379–87.
17. Galván-Manso M, Campistol J, Conill J, Sanmartí FX. Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of Angelman syndrome. *Epileptic disorder* 2005;7:19–25.
18. Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):44–9.
19. Gilfillan GD, Selmer KK, Roxrud I, et al. SLC9A6 mutations cause X-linked mental retardation, microcephaly, epilepsy, and ataxia, a phenotype mimicking Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 2008;82:1003–10.
20. Gleissner U, Johanson K, Helmstaedter C, Elger CE. Surgical outcome in a group of low-IQ patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:553–9.
21. Guerrini R, Mei D, Sisodiya S, et al. Germline and mosaic mutations of FLN1 in men with periventricular heterotopia. *Neurology* 2004;63:51–6.
22. Guerrini R, Parrini E. Epilepsy in Rett syndrome, and CDKL5- and FOXP1-gene-related encephalopathies. *Epilepsia* 2012;53:2067–78.
23. Guerrini R. Dravet syndrome: the main issues. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(Suppl 1):S1–4.
24. Hagerman PJ, Stafstrom CE. Origins of epilepsy in fragile X syndrome. *Epilepsy Curr* 2009;9:108–12.
25. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, et al. Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics* 2009;123:378–90.
26. Hedera P, Alvarado D, Beydoun A, et al. Novel mental retardation-epilepsy syndrome linked to Xp21.1-p11.4. *Ann Neurol* 2002;51:45–50.
27. Helmstaedter C. EpiTrack® Junior: Veränderungssensitives kognitives Screening zur Qualitäts- und Ergebniskontrolle der Epilepsiebehandlung bei Kindern und Jugendlichen. Monheim: UCB Pharma GmbH, 2007.
28. Helmstaedter C. EpiTrack®: Veränderungssensitives kognitives Screening zur Qualitäts- und Outcomekontrolle der Epilepsiebehandlung. 2., erweiterte Auflage. Monheim: UCB Pharma GmbH, 2012.
29. <http://www.bethel-regional.de/schulungsprogramm.html> (Zugriff am 24.11.2014).
30. <http://www.epilepsy.org/ctf/dravet.html> (Zugriff am 1.12.2014).
31. Huber B, Bocchicchio M, Feuerbaum E, May T, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin in patients with difficult-to-treat epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy Behav* 2008;13:397–401.
32. Huber B, Bocchicchio M, Hauser I, Horstmann V, et al. Ambiguous results of an attempt to withdraw barbiturates in epilepsy patients with intellectual disability. *Seizure* 2009;18:109–18.
33. Huber B, May T, Seidel M. Lamotrigine in multihandicapped therapy-resistant epileptic patients. *Clin Drug Invest* 1998;16:263–76.
34. Huber B, Seidel M. Update on treatment of epilepsy in people with intellectual disabilities. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:492–6.
35. Huber B. Effects of topiramate in patients with epilepsy and intellectual deficits. *Nervenarzt* 2002;73:525–32.
36. Hurtado B, Koeppe MJ, Sander JW, Thompson PJ. The impact of levetiracetam on challenging behavior. *Epilepsy Behav* 2006;8:588–92.
37. Hynes K, Tarpey P, Dibbens LM, et al. Epilepsy and mental retardation limited to females with PCDH19 mutations can present de novo or in single generation families. *J Med Genet* 2010;47:211–6.
38. Juberg RC, Hellman CD. A new familial form of convulsive disorder and mental retardation limited to females. *J Pediatr* 1971;79:726–32.
39. Kerr M. Lennox Gastaut syndrome. *Epileptic Disord* 2011;13(Suppl 1):S15–26.
40. Kerr MP, Turkey A, Huber B. The psychosocial impact of epilepsy in adults with an intellectual disability. *Epilepsy Behav* 2009;15(Suppl 1):S26–30.
41. Kiely M. The prevalence of mental retardation. *Epidemiol Rev* 1987;9:194–218.
42. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2011;74:679–87.
43. Leitlinie Angelman Syndrom www1.us.elsevierhealth.com/LLKJM/chapter_A003.php (Zugriff am 1.12.2014).
44. Leitlinie Tuberöse Sklerose: www1.us.elsevierhealth.com/LLKJM/chapter_A022.php (Zugriff am 1.12.2014).
45. Lohiya GS, Crinella FM, Tan-Figueroa L, Caires S, et al. Fracture epidemiology and control in a developmental center. *West J Med* 1999;170:203–9.
46. Lohiya GS, Lohiya S, Tan-Figueroa L. Eighteen fractures in a man with profound mental retardation. *Ment Retard* 1999;37:47–51.
47. Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ, Wiegand F, et al. Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study. *Neurology* 2011;76:131–7.
48. Martin P. Trisomie 21, Demenz vom Alzheimer Typ und Epilepsie. *Z Epileptol* 2012;25:41–8.
49. Mattson RH. The role of the old and the new antiepileptic drugs in special populations: mental and multiple handicaps. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 6):S45–S53.
50. Michoulas A, Farrell K. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs* 2010;24:363–74.
51. Moretti P, Zoghbi HY. MeCP2 dysfunction in Rett syndrome and related disorders. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:276–81.
52. Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, Bosco P, et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. *Epilepsia* 1999;40:1092–9.
53. Nawara M, Szczaluba K, Poirier K, et al. The ARX mutations: a frequent cause of X-linked mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006;140A:727–32.
54. Nissenkorn A, Gak E, Vecsler M, Reznik H, et al. Epilepsy in Rett syndrome – the experience of a National Rett Center. *Epilepsia* 2010;51:1252–8.
55. Park SP, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, et al. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2008;12:102–8.
56. Ryan SG, Chance PF, Zou CH, et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an X-linked dominant disorder with male sparing. *Nat Genet* 1997;17:92–5.

57. Scheffer IE, Turner SJ, Dibbens LM, et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain* 2008;131:918–27.
58. Scheffer IE. Genetic testing in epilepsy: what should you be doing? *Epilepsy Curr* 2011;11:107–11.
59. Schmitz B, Trimble M. Psychiatrische Epileptologie: Psychiatrie für Epileptologen – Epileptologie für Psychiater. Stuttgart: Thieme, 2005.
60. Schulze-Bonhage A, Coenen V. Epilepsiebehandlung. Periphere und zentrale Stimulationsverfahren. *Nervenarzt* 2013;84:517–29.
61. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy *Lancet* 2011;378:2028–38.
62. Simister RJ, Sander JW, Koepf MJ. Long-term retention rates of new antiepileptic drugs in adults with chronic epilepsy and learning disability *Epilepsy Behav* 2007;10:336–9.
63. Specchio N, Balestri M, Striano P, Cilio MR, et al. Efficacy of levetiracetam in the treatment of drug-resistant Rett syndrome. *Epilepsy Res* 2010;88:112–7.
64. Stevenson RE, Rogers RC, Schwartz CE. Atlas of X-linked intellectual disability syndromes. New York: Oxford University Press, 2012.
65. Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L, Moien-Afshari F. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful surgery: who and when? *Epileptic Disord* 2012;14:363–70.
66. Townsend-White C, Pham AN, Vassos MV. A systematic review of quality of life measures for people with intellectual disabilities and challenging behaviours. *J Intellect Disabil Res* 2012;56:270–84.
67. Vervoort VS, Beachem MA, Edwards PS, et al. AGTR2 mutations in X-linked mental retardation. *Science* 2002;296:2401–3.
68. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75:1079–93.
69. Wolf P, Czuczvara H. Antiepileptikabehandlung bei schwer- und mehrfachbehinderten Patienten einer Epilepsieklinik. In: Wolf P (Hrsg). *Epilepsie* 88. Reinbek: Einhorn Presse Verlag GmbH, 1989:127–31.
70. Wolf P, Mayer T. *Praxisbuch Epilepsie*. Stuttgart: Kohlhammer, 2003.
71. www.sturge-weber.de/syndrombeschreibung.htm (Zugriff am 1.12.2014).
72. www.sturgeweber.org.uk (Zugriff am 1.12.2014).

Termine

16. bis 18. April 2015

Berlin

9. Deutscher Parkinson-Kongress und 5. Deutscher Botulinumtoxin-Kongress

Information:

<http://www.dpg-kongress-2015.de>

22. bis 25. April 2015

Dresden

**9. Dreiländertagung 2015
Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie**

Information:

<http://www.epilepsie2015.de>

13. bis 15. Mai 2015

Wien (Österreich)

24. European Stroke Conference

Information:

<http://www.eurostroke.eu>

16. bis 20. Mai 2015

Toronto (Kanada)

168th American Psychiatric Association (APA) Annual Meeting

Information:

<http://www.psych.org>

28. bis 31. Mai 2015

Glasgow (Schottland)

5th World Congress on ADHD From Child to Adult Disorder

Information:

<http://www.adhd-congress.org>

14. bis 18. Juni 2015

Athen (Griechenland)

12th World Congress of Biological Psychiatry

Information:

<http://www.wfsbp-congress.org>

20. bis 23. Juni 2015

Berlin

1st Congress of the European Academy of Neurology

Information:

<http://www.eaneurology.org/berlin2015>

18. bis 23. Juli 2015

Washington, D.C. (USA)

Alzheimer's Association International Conference 2015

Information:

<http://alz.org/AAIC>

4. bis 5. September 2015

Leipzig

10. Mitteldeutschen Psychiatrietage

Kongresse · Symposien · Workshops

2015 (MDP 2015)

Information:

www.mdp-kongress.de

23. bis 26. September 2015

Düsseldorf

88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie

Information:

<http://www.dgnkongress.org>

23. bis 26. September 2015

München

29. Symposium der AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie)

Information:

steiger@mpipsykl.mpg.de

24. bis 26. September 2015

Berlin

**5th European Conference on Schizophrenia Research
Bridging Gaps – Improving Outcomes**

Information:

www.schizophrenieanet.eu

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter <http://www.ppt-online.de>