

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
(Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Ch. Kessler)  
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Langzeitverlauf der juvenilen myoklonischen Epilepsie nach einem  
Beobachtungszeitraum von mindestens 25 Jahren und Prädiktoren für das  
Langzeit-Outcome**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2013

vorgelegt von:

Julia Geithner

geb. am: 18.08.1983

in: Havelberg

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar

1. Gutachter: Prof. Dr. med. U. Runge

2. Gutachter: PD Dr. med. N. Lang

Ort, Raum: Greifswald, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin; P01.38

Tag der Disputation: 21.10.2013

## **Meiner Familie**

# **Gliederung**

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>4</b>
2.1. Ethikvotum	4
2.2. Untersuchungsgruppe und Datenerhebung	4
2.3. Statistik	<b>6</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>8</b>
3.1 Epidemiologische Daten	8
3.2 Epilepsiebezogene Daten	8
3.3 Langzeit-Ergebnisse zum Zeitpunkt der Datenerhebung	9
3.4 Prädiktoren für das Outcome	<b>11</b>
3.4.1 Generalisiert tonisch-klonische Anfälle	11
3.4.2 Photoparoxysmale Reaktion	12
3.4.3 Dauer der Epilepsie	12
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>13</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>20</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>20</b>
<b>7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>24</b>
<b>8. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b>	<b>25</b>
<b>9. DANKSAGUNG</b>	<b>26</b>
<b>10. ANHANG</b>	

## **1. Einleitung**

Die juvenile myoklonische Epilepsie ist ein häufiges idiopathisches generalisiertes Epilepsiesyndrom mit einer Prävalenz von 5-11% unter allen Patienten mit Epilepsie. Obgleich bereits Mitte des 19. Jahrhunderts die Kombination verschiedener Anfallsformen Erwähnung fand [1], erfolgte eine systematische und syndromale Beschreibung erst im Jahre 1957 durch Janz und Christian. Damals wurde dieses Epilepsiesyndrom zunächst als Impulsiv-Petit-mal bezeichnet, später etablierte sich zunehmend und insbesondere im deutschsprachigen Raum die Bezeichnung als Janz-Syndrom. Die heutige Bezeichnung als juvenile myoklonische Epilepsie (JME) wurde im Jahre 1976 von Lund et al. eingeführt [2]. Im Jahre 1984 beschrieben Asconapé & Penry erstmalig klinische Aspekte und spezifische EEG-Veränderungen bei Patienten mit JME. Entsprechend der Internationalen Klassifikation der Epilepsien von 1989 ist bei der JME das Auftreten bilateral myoklonischer Anfälle (BMA) insbesondere nach dem Erwachen obligat. Zumeist manifestieren sich BMA als erste Anfallsform und können den Beobachtungen von Jain et al. (1997) zufolge der einzige Anfallstyp bleiben und damit auf eine mildere Form der JME hinweisen. In 90% der Fälle treten zusätzlich generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTKA) auf, bei 15-30% der JME-Patienten kommt es zudem zum Auftreten von Absencen (ABS). Häufig werden die GTKA durch Salven bilateral myoklonischer Anfälle eingeleitet.

Die JME manifestiert sich üblicherweise im Alter der Pubertät, zumeist zwischen dem 10. und 17. Lebensjahr. Vereinzelt Fälle mit späterer Manifestation sind beschrieben [3]. Ebenso ist ein Übergang von der Absencenepilepsie des Kindesalters (childhood absence epilepsy, CAE) zur JME möglich, wobei verschiedene Autoren hierbei von einem Subtyp der JME mit einem abweichenden Langzeitverlauf ausgehen (Camfield & Camfield, 2009).

Der Internationalen Klassifikation der Epilepsien von 1989 zufolge sind beide Geschlechter gleichmäßig betroffen, gleichwohl gehen aktuelle Studien von einer Prädominanz des weiblichen Geschlechts aus.

Charakteristisch im interiktalen EEG sind generalisierte epilepsietypische Potentiale wie generalisierte Spikes, Polyspike- und Spike-Wave-Komplexe sowie Kombinationen dieser Muster.

Bei 30% der Patienten kann eine photoparoxysmale Reaktion (PPR) nachgewiesen werden. Als PPR wird das Auftreten epilepsietypischer Potentiale im EEG unter Photostimulation bezeichnet, die nicht an das Ende der Reizapplikation gebunden ist. Eine PPR kann als Ausdruck einer erhöhten Epileptogenizität gesehen werden und ist zumeist mit genetisch determinierten Epilepsiesyndromen assoziiert [4].

Verschiedene auslösende Faktoren, die mit dem Auftreten von BMA und GTKA assoziiert sind, wurden beschrieben. Hierzu gehören Schlafentzug, Aufwecken aus dem Schlaf sowie Alkoholgenuss am Vorabend [5], aktuellere Studien zeigten zudem, dass auch ein höheres mentales Aktivitätsniveau sowie durch Sprechen oder Lesen ausgelöste periorale Reflexmyoklonien bei Patienten mit JME zum Auftreten epilepsietypischer Potential im EEG oder auch epileptischer Anfälle führen kann.

Die JME gilt als ein auf geeignete antikonvulsive Medikamente gut ansprechendes Epilepsiesyndrom [6]. Bekannt ist eine genetische Determination, wobei mehrheitlich von einem polygenen Vererbungsmodell ausgegangen wird [7-14]. Obgleich einige Subsyndrome der idiopathisch generalisierten Epilepsien beispielsweise mit Erreichen der Pubertät spontan ausheilen, wird bei Patienten mit JME bisher von der Notwendigkeit einer lebenslangen antikonvulsiven medikamentösen Therapie ausgegangen. Allgemeingültige Studien zum Langzeitverlauf der JME existieren bisher nicht. Eine aktuelle Studie an 48 Patienten mit JME

zeigte eine natürliche Remission der bilateral myoklonischen Anfälle nach Erreichen der 4. Lebensdekade (Baykan et al., 2008). Camfield & Camfield (2009) berichteten, dass 17% ihrer Patienten mit JME nach einer mittleren Beobachtungszeit von 25,8 Jahren ohne antikonvulsive Medikation anfallsfrei von allen Anfallsformen waren, Prädiktoren hinsichtlich des Langzeit-Outcomes der JME wurden jedoch nicht untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Langzeitverlauf der juvenilen myoklonischen Epilepsie nach einem Beobachtungszeitraum nach Diagnosestellung von mindestens 25 Jahren zu untersuchen und Prädiktoren für das Langzeit-Outcome herauszustellen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Ethikvotum**

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald genehmigt. Das Ethikvotum umfasste die Aufklärung der an der Studie beteiligten Patienten, die Erhebung studienrelevanter epilepsiebezogener sowie epidemiologischer Daten anhand standardisierter Fragebögen (einschließlich der Fragebögen Quality Of Life In Epilepsy (QOLIE)-10 und SF-36) im direkten Patienten-Interview oder Telefoninterview, die neurologische Untersuchung der Studienpatienten sowie die Durchführung einer 16 - Kanal - Elektroenzephalographie (EEG), abgeleitet nach dem internationalen 10-20-Elektrodensystem. Die Aufklärung der Patienten zum Einschluss in die Studie erfolgte im Rahmen eines mündlichen Aufklärungsgespräches durch den Studienarzt sowie anhand einer schriftlichen Patienteninformation. Die ausschließlich schriftliche Einwilligung des Patienten war Voraussetzung für den Einschluss in die Studie.

### **2.2. Untersuchungsgruppe und Datenerhebung**

Untersucht wurden im Zeitraum von Mai bis September 2011 retrospektiv die Daten von insgesamt 71 Patienten mit JME und einer Diagnosestellung vor dem 01. Januar 1986. Die Diagnose einer JME wurde bei allen Patienten von einem erfahrenen Epileptologen gestellt. Grundlage der Datenerhebung war die Datenbank des Epilepsiezentrum der Universitätsmedizin Greifswald, die aufgrund der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geringen Anzahl an Einrichtungen mit einer epileptologischen Spezialisierung auf dem Gebiet der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik ein ausgedehntes Einzugsgebiet mit einem repräsentativen Bevölkerungsumfang (etwa 500.000 Einwohner) umfasst. Zudem bietet



die Bevölkerungsstruktur mit geringer Fluktuation in der betreffenden Altersgruppe die Möglichkeit, Patienten über einen langen Zeitraum verfolgen zu können.

Folgende Einschlusskriterien waren Voraussetzung für den Einschluss in die Studie: (1) Diagnose einer JME, (2) unauffälliger neurologischer Untersuchungsbefund sowie ein normales Intelligenzniveau und (3) ein Beobachtungszeitraum nach Diagnosestellung von mindestens 25 Jahren.

Ein Ausschluss aus der Studie erfolgte bei Patienten mit nachweisbaren Läsionen des zentralen Nervensystems und bei Patienten, bei denen neben der JME die Diagnose weiterer und insbesondere fokaler Epilepsiesyndrome gestellt wurde. Eine zerebrale Bildgebung war nicht zwingend für den Studieneinschluss erforderlich. Absencen, die vor der Manifestation der bilateral myoklonischen Anfälle aufgetreten sind, waren kein Ausschlusskriterium.

Aus den vorliegenden Daten musste eindeutig hervorgehen, dass die heutigen Diagnosekriterien für eine JME entsprechend den Richtlinien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE, International League Against Epilepsy) von 1989 erfüllt sind, unabhängig von früheren Bezeichnungen dieses Epilepsiesyndroms. Obligat ist daher das Auftreten bilateral myoklonischer Anfälle sowie von für das Epilepsiesyndrom typischen EEG-Veränderungen im Sinne unregelmäßiger, bilateral synchroner Polyspike-Wave-Komplexe mit einer Frequenz von 4-6Hz. Von allen untersuchten Patienten lagen mindestens ein EEG bei Diagnosestellung sowie mindestens ein Verlaufs-EEG vor.

Von den 71 untersuchten Patienten konnten 31 in die Studie eingeschlossen werden. Von den übrigen 40 Patienten konnten 38 aufgrund unbekannter Namen oder Adressen nicht kontaktiert werden, zwei weitere Patienten waren im Jahre 2004 und 2006 aus uns nicht bekannten Gründen verstorben.

Das Interview mit den in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte anhand eines standardisierten, in einen epidemiologischen und einen epilepsiespezifischen Teil gegliederten Fragebogens. Der epidemiologische Teil enthielt Fragen zu allgemeinen biographischen Daten, zur sozialen Anamnese, zur Krankengeschichte und Familienanamnese sowie zur Medikamentenanamnese des Patienten. Im epilepsiespezifischen Teil wurden Daten zu aufgetretenen Anfallsformen und der Anfallsfrequenz, zum Manifestationsalter der Epilepsie und einzelnen Anfallsformen, zur antikonvulsiven Medikation (AED, antiepileptic drug), zur Dauer der Epilepsie sowie zu Provokationsfaktoren erhoben. Die Fragebögen zum allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36) sowie zur Lebensqualität (QOLIE 10) wurden von den Patienten eigenständig ausgefüllt. Bei allen Patienten, bei denen ein direktes Patienteninterview zur Follow-up Untersuchung möglich war, erfolgten eine ausführliche klinisch-neurologische Untersuchung und die Durchführung eines EEGs.

Als anfallsfrei galten alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung seit mindestens fünf Jahren anfallsfrei von allen Anfallsformen waren. Zur statistischen Aufarbeitung erfolgte eine Zuordnung der Studienpatienten zu einer der folgenden vier Gruppen: 1) anfallsfrei ohne AED; 2) anfallsfrei mit AED; 3) nicht anfallsfrei ohne AED; 4) nicht anfallsfrei mit AED.

### **2.3. Statistik**

Zur statistischen Aufarbeitung wurden die Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten in Excel-Tabellen dargestellt und als Zahlenwerte kodiert. Die statistische Bearbeitung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS 20.0 (IBM Co., USA). Als statistische Methoden wurden die deskriptive Statistik mit Frequenzanalysen und Kreuztabellenanalysen verwendet, bei metrischen Datensätzen erfolgten zudem die Mittelwertbestimmung sowie die Bestimmung der Standardabweichungen. Für jeden Parameter wurden Sensitivität, Spezifität und positiver (PPW) sowie negativer prädiktiver Wert (NPW) zur Prädiktion des Langzeit-

Outcomes bestimmt. Die statistische Signifikanz wurde mit der Spearman Korrelation überprüft, als statistische Tests wurden der Fisher exact Test, der Mann-Whitney-Wilcoxon Test (MWW) sowie der Chi-Quadrat Test verwendet. Wie bei solchen Untersuchungen üblich, betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ), das heißt die Summe aller Fehler beim Analysieren und Bearbeiten der Daten,  $p \leq 0.05$ . Unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur wurde ein  $p \leq 0.002$  ermittelt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Epidemiologische Daten**

Es konnten insgesamt 31 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (19 weiblichen und 12 männlichen Geschlechts). Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei Einschluss in die Studie bei 52,2 Jahren (Standardabweichung [SD]  $\pm$  12,27; 29-76 Jahre). Das mittlere Alter bei Epilepsiebeginn lag bei 13,1 Jahren (SD  $\pm$  4,73; 2-23 Jahre), wobei hier das Alter bei Epilepsiebeginn dem Alter beim ersten beobachteten epileptischen Anfall entspricht. Die mittlere Dauer des Follow-up betrug 39,1 Jahre (SD  $\pm$  11,9; 25-63 Jahre), bei zwei Patientinnen und einem Patienten lag die Dauer der Epilepsie und damit das Follow-up bei 63 Jahren. Von diesen drei Patienten waren alle seit mindestens 12 Jahren anfallsfrei, wobei sie nach wie vor medikamentös antikonvulsiv behandelt wurden. Vierzig Patienten, davon 27 weiblichen Geschlechts, konnten aufgrund geänderter Namen oder unbekannter Adressen nicht mehr erreicht und in die Studie eingeschlossen werden. Das mittlere Alter dieser Patientengruppe betrug 47,1 Jahre (SD  $\pm$  8,81; 33-81 Jahre) und die mittlere Dauer der Epilepsie 34,9 Jahre (SD  $\pm$  8,70; 25-69 Jahre). Zwischen dieser Patientengruppe und der Studiengruppe ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Epilepsiebeginns (MWW:  $p = 0,329$ ), der Dauer der Epilepsie (MWW:  $p = 0,252$ ) oder der auftretenden Anfallsformen (MWW:  $p = 0,934$ ) nachweisen. Photoparoxysmale Reaktionen waren signifikant häufiger in der Gruppe der nicht eingeschlossenen Patienten (77,5%) verglichen mit der Studiengruppe (48,4%) nachweisbar.

#### **3.2 Epilepsiebezogene Daten**

Von den 31 eingeschlossenen Patienten hatten 16 (51,6%) sowohl BMA, als auch GTKA (Subgruppe 1). Bei mehr als der Hälfte dieser 16 Patienten (11 Pat.; 68,8%) stellte der GTKA die zuerst aufgetretene Anfallsform dar. Elf Patienten der gesamten Kohorte (35,5%) hatten zusätzlich ABS (Subgruppe 2). Auch in dieser Subgruppe manifestierte sich die Epilepsie bei

45,5% (5 Patienten) mit GTKA als erster Anfallsform. Insgesamt begann die Epilepsie bei der Mehrheit (51,6%) aller Patienten mit GTKA. Bei 4 Patienten (12,9%) der Kohorte konnten keine GTKA beobachtet werden (Subgruppe 3). All diese Patienten hatten neben den obligaten BMA auch ABS, wobei nur bei 2 Patienten dieser Subgruppe 3 die Diagnose einer CAE im Vorfeld gestellt worden war. Insgesamt wurde von den 31 Patienten bei 4 Patienten (12,9%) initial eine CAE diagnostiziert, sodass in diesen Fällen ein Übergang der CAE in eine JME gesichert ist. Keiner der an der Studie beteiligten Patienten hatte BMA als einzige Anfallsform.

Alle Patienten wurden medikamentös antikonvulsiv behandelt. Die Anzahl der im Durchschnitt verwendeten AED lag bei 3,1 (SD  $\pm$  1,73; 1-6 AEDs). Mehr als die Hälfte der Patienten (61,3%) erhielten im Verlauf der Epilepsie Valproinsäure, 14 Patienten in Monotherapie und 5 Patienten in Kombination mit anderen AED. Weder die Anzahl der AED-Versuche während der gesamten Behandlungszeit (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,34$ ), noch die Dauer der antikonvulsiven Behandlung (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,918$ ) waren signifikant mit dem Langzeit-Outcome assoziiert. Eine hohe Anzahl an AED zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung war jedoch signifikant mit einem nicht anfallsfreien Outcome korreliert (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,023$ ).

### **3.3 Langzeit-Ergebnisse zum Zeitpunkt der Datenerhebung**

Zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung waren 21 Patienten (67,7%) unter antikonvulsiver Behandlung anfallsfrei. Die Dauer der Epilepsie betrug zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung im Durchschnitt 34,2 Jahre (SD  $\pm$  8,04; 25-29 Jahre).

Bei 9 Patienten (42,9%) wurden die AED aufgrund bestehender Anfallsfreiheit abgesetzt. Bei 4 dieser Patienten erfolgte das Absetzen durch den behandelnden Neurologen, 5 Patienten setzten die AED eigenständig ab. Von den 9 Patienten, bei denen ein Absetzversuch

durchgeführt wurde, blieben 6 (66,7%) nach Absetzen der AED bis zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung anfallsfrei. Bei den übrigen 3 Patienten (33,3%) kam es zu Anfallsrezidiven; bei einem Patienten während, bei 2 Patienten nach Absetzen der AED. Bei allen 3 Patienten wurde die antikonvulsive Medikation erneut aufdosiert, was ausnahmslos zu Anfallsfreiheit führte.

Bei den 6 Patienten, die trotz Absetzen der AED anfallsfrei blieben, betrug die mittlere Dauer der Anfallsfreiheit zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung 19,2 Jahre ( $SD \pm 8,01$ ; 8-30 Jahre). Die mittlere Dauer der Epilepsie bis zum Absetzen der AED betrug bei diesen Patienten durchschnittlich 15,2 Jahre ( $SD \pm 8,7$ ; 3-28 Jahre). Bei 2 Patienten konnte bereits mit dem ersten AED (Valproinsäure und Ethosuximid) Anfallsfreiheit erreicht werden. Bei 2 weiteren Patienten erzielte der zweite Therapieversuch (jeweils eine Monotherapie mit Valproinsäure) Anfallsfreiheit. Bei den übrigen 2 Patienten konnte erst mit dem dritten beziehungsweise vierten Therapieversuch Anfallsfreiheit erreicht werden. Vier der 6 Patienten hatten BMA und GTKA, ein Patient hatte zusätzlich ABS und einer ausschließlich BMA und ABS. Einer der 6 Patienten zeigte im EEG eine photoparoxysmale Reaktion. Diese Patientin hatte eine positive Familienanamnese sowohl für JME als auch für andere idiopathisch generalisierte Epilepsien.

Fünfzehn der insgesamt 21 anfallsfreien Patienten wurden zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung weiterhin antikonvulsiv behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug bei allen wenigstens 25 Jahre, die Patienten waren zum Zeitpunkt des Follow-up im Durchschnitt 17,1 Jahre anfallsfrei ( $SD \pm 7,81$ ; 5-29 Jahre). Bei 3 Patienten konnte mit dem ersten AED (Valproinsäure) und bei weiteren 2 Patienten mit dem zweiten AED (Valproinsäure) Anfallsfreiheit erreicht werden. Bei den übrigen 9 Patienten waren zum Erzielen von Anfallsfreiheit drei und mehr Therapieversuche erforderlich. Zum Zeitpunkt des Follow-up erhielten insgesamt 11 Patienten (73,3%) eine Monotherapie (9 mit

Valproinsäure). Die übrigen 4 Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie behandelt. Acht Patienten dieser Gruppe hatten BMA und GTKA, 6 Patienten zeigten zusätzlich ABS. Ein Patient wies ausschließlich BMA und ABS auf.

Zehn der 31 eingeschlossenen Patienten (32,3%) waren zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung nicht anfallsfrei. Alle wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung antikonvulsiv behandelt und hatten im Durchschnitt 1,8 AEDs ( $SD \pm 0,92$ ; 1-4 AEDs). Die Anzahl der unternommenen Therapieversuche mit verschiedenen AEDs lag im Mittel bei 3,8 ( $SD \pm 1,87$ ; 1-6).

### **3.4 Prädiktoren für das Outcome**

#### **3.4.1 Generalisiert tonisch-klonische Anfälle**

Von 31 Patienten hatten 27 (87,1%) GTKA. Bezogen auf den gesamten Epilepsieverlauf hatten 10 Patienten (37,0%) insgesamt 1-10 GTKA, weitere 7 Patienten (26,0%) hatten 11-50 GTKA und bei 10 Patienten (37,0%) waren während des gesamten Verlaufs der Epilepsie mehr als 50 GTKA zu verzeichnen. Trotz des hohen PPW von 90% konnte keine signifikante Korrelation zwischen der absoluten Anzahl der GTKA und dem Langzeit-Outcome gefunden werden (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,087$ ). Bei 22 Patienten (81,5%) trat der erste beobachtete GTKA erst nach dem 12. Lebensjahr auf; auch zwischen dem Manifestationsalter der GTKA und dem Langzeit-Outcome ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen. Es konnte aber gezeigt werden, dass bei Patienten mit spätem Beginn der GTKA (nach dem 12. Lebensjahr) und bestehender Anfallsfreiheit unter AED eine Fortführung der antikonvulsiven Therapie notwendig ist, um Anfallsfreiheit zu erhalten (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,013$ ).

Von allen Patienten mit GTKA konnte durch AED bei 25 (92,6%) eine Remission der GTKA erreicht werden, 19 dieser Patienten wurden im Verlauf anfallsfrei auch bezüglich der anderen bei JME vorkommenden Anfallsformen (BMA und ABS). Hier zeigte sich ein signifikanter

Zusammenhang zwischen einer Remission der GTKA unter AED und einer zusätzlichen Remission der BMA und / oder ABS bei weiterer Anpassung der Dosis des AED (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,012$ ).

Bei 6 Patienten wurden die GTKA gelegentlich oder regelhaft durch Serien von BMA eingeleitet, nur 2 dieser Patienten wurden anfallsfrei. Im Gegensatz dazu wurden 80,0% der Patienten mit isolierten, nicht durch Serien von BMA eingeleiteten GTKA anfallsfrei. Das Auftreten von durch Serien bilateral myklonischer Anfälle eingeleiteten GTKA ist signifikant mit einer geringen Wahrscheinlichkeit auf Anfallsfreiheit assoziiert (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,03$ ).

#### 3.4.2 Photoparoxysmale Reaktion

Eine photoparoxysmale Reaktion in wenigstens einem EEG konnte bei 15 Patienten (48,4%) nachgewiesen werden, 11 dieser Patienten (73,3%) wurden anfallsfrei. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer PPR und dem Langzeit-Outcome gefunden werden (Chi-Quadrat:  $p = 0,519$ ). Bei unter AED anfallsfreien Patienten mit PPR war ein Absetzen der AED jedoch signifikant mit dem Wiederauftreten von Anfällen assoziiert (Fisher Test:  $p = 0,05$ ; PPW 90,9%).

#### 3.4.3 Dauer der Epilepsie

Ein kürzere Dauer der Epilepsie bis zum Erreichen von Anfallsfreiheit ist signifikant mit dem Langzeit-Outcome assoziiert (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,022$ ).

Es ließ sich keine signifikante Korrelation mit dem Langzeit-Outcome für das Alter bei Epilepsiebeginn (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,659$ ), für das Auftreten einzelner Anfallsformen (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,671$ ) oder für eine tageszeitliche Bindung einzelner Anfallsformen (GTKA: Chi-Quadrat Test:  $p = 0,826$ ; BMA: Chi-Quadrat Test:  $p = 0,88$ ) nachweisen.



#### 4. Diskussion

Die vorliegende retrospektive Arbeit ist sowohl die bisher größte Studie zum Langzeitverlauf der JME mit dem längsten Follow-up, als auch die erste Arbeit, in der Prädiktoren für eine Remission der JME identifiziert werden konnten.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der Patienten mit JME (67,7%) im Verlauf der Epilepsie anfallsfrei geworden ist; bei 9 dieser Patienten wurde aufgrund bestehender Anfallsfreiheit die antikonvulsive Medikation abgesetzt, 6 von ihnen blieben ohne AED über einen Zeitraum von im Mittel 19,2 Jahren (8-30 Jahre) anfallsfrei. Auf der Grundlage der bisherigen Ansicht, dass die Diagnose einer JME eine lebenslange medikamentöse antikonvulsive Therapie erforderlich macht, war es am Greifswalder Epilepsiezentrum nicht allgemein üblich, die AED bei anfallsfreien JME-Patienten abzusetzen, wenn es nicht ausdrücklich vom Patienten verlangt wurde. Demzufolge ist die Zahl der Absetzversuche relativ klein.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen weiterhin, dass die Zeitspanne vom Epilepsiebeginn bis zum Erreichen von Anfallsfreiheit mit AED ein signifikanter Prädiktor für das Langzeit-Outcome ist (Chi-Quadrat Test:  $p = 0.022$ ). Dies spricht dafür, dass die Chance auf eine langwährende Anfallsfreiheit mit zunehmender Dauer einer ineffektiven antikonvulsiven Therapie abnimmt. In einer aktuellen Studie an 24 Patienten zum Langzeitverlauf der JME zeigten Camfield & Camfield (2009), dass zum Zeitpunkt des Follow-up 26,1% der Patienten ohne antikonvulsive Medikation seit 5-23 Jahren anfallsfrei waren, wohingegen 21,7% nach dem Absetzen der antikonvulsiven Medikation wieder entweder ausschließlich BMA oder zusätzlich seltene GTKA bekamen, ohne dass die antikonvulsive Medikation wieder begonnen wurde. 30,4% der Studienpatienten erhielten aufgrund eines Anfallsrezidivs im Rahmen des Absetzversuches wieder antikonvulsive Medikation; keiner dieser Patienten war mehr als 2 Jahre anfallsfrei. In einer weiteren Studie von Baykan et al. (2008) konnte

hingegen gezeigt werden, dass von 48 Patienten mit JME 22 zum Zeitpunkt des Follow-up über 40 Jahre alt waren, von denen wiederum bei 11 Patienten seit mindestens 5 Jahren Anfallsfreiheit bestand; nur 4 Patienten hatten eine Remission der Epilepsie ohne antikonvulsive Medikation, zwei davon waren älter als 40 Jahre. Daraus schlussfolgernd zeigt die vorliegende Studie, dass eine lebenslange medikamentöse antikonvulsive Therapie nicht unbedingt erforderlich ist, um bei Patienten mit JME eine dauerhafte Anfallsfreiheit zu erzielen. Die Entscheidung zum Absetzen der antikonvulsiven Medikation sollte unter Berücksichtigung verschiedener Prädiktoren getroffen werden, die in dieser Studie identifiziert wurden.

1. In der vorliegenden Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass Patienten mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, die durch Serien von BMA eingeleitet werden, signifikant häufiger nicht anfallsfrei werden (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,03$ ). Trotz eines hohen PPW beeinflussen weder die absolute Anzahl der GTKA während des gesamten Epilepsieverlaufes (PPW 90%) noch das Alter zum Zeitpunkt des ersten GTKA (PPW 80%) den klinischen Verlauf. Bisher galt die verbreitete Ansicht, dass eine hohe Anzahl an GTKA und ein früher Epilepsiebeginn mit einer schlechten Prognose bezüglich des Langzeit-Outcomes und dem Erreichen von Anfallsfreiheit assoziiert sind. Dies führte einerseits dazu, dass diesen Patienten bereits bei Diagnosestellung eine lebenslange medikamentöse antikonvulsive Therapie empfohlen wurde und andererseits dazu, dass die geringe Hoffnung auf Anfallsfreiheit zu beruflichen und sozialen Einschränkungen führte. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen jedoch dafür, dass auch bei Patienten mit GTKA und initial hoher Anfallsfrequenz sowie bei Patienten mit einem frühen Beginn der JME die Chance besteht, eine dauerhafte Anfallsfreiheit zu erreichen, was einen positiven Einfluss auf die beruflichen Aussichten und die soziale Integration dieser zumeist sehr jungen Patienten haben kann.

2. Eine steigende Anzahl antikonvulsiver Medikamente zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung ist signifikant mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Spearman Korrelation:  $p = 0,011$ ). In der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik waren Medikamente teilweise nur eingeschränkt verfügbar, was auch verschiedene AED zur suffizienten Behandlung der JME einschloss. Daher wurde eine Therapie zuweilen mit leicht erhältlichen, jedoch unter gewissen Umständen nicht ausreichend wirksamen Medikamenten wie Carbamazepin oder Benzodiazepinen begonnen. Hieraus ergibt sich die relativ hohe mittlere Anzahl der verwendeten AED (3,1) der vorliegenden Arbeit, da zum Erreichen von Anfallsfreiheit vergleichsweise häufig Umstellungen der AED in Mono- und Polytherapie versucht wurden. Dennoch ist in unserer Patientengruppe die absolute Anzahl der im klinischen Verlauf verwendeten AED nicht signifikant mit dem Langzeit-Outcome assoziiert (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,34$ ). Martínez-Juárez et al. (2006) haben gezeigt, dass mehr als zwei Drittel ihrer anfallsfreien JME-Patienten mit einer Monotherapie behandelt wurden. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine steigende Anzahl in Kombination verwendeter AED mit einem schlechteren Langzeit-Outcome assoziiert ist, die Anzahl der Therapieversuche mit verschiedenen AED in Monotherapie hingegen keinen prädiktiven Wert für das Langzeit-Outcome hat.

3. In dieser Studie konnte keine signifikante Korrelation zwischen den für die JME spezifischen Anfallsformen und dem Langzeit-Outcome gefunden werden (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,671$ ). Gelisse et al. (2001) zeigten in ihrer Arbeit, dass Patienten, bei denen alle JME-spezifischen Anfallsformen auftreten, signifikant häufiger pharmakoresistent sind. Zudem berichteten Jain et al. in einer älteren Studie aus dem Jahre 1997, dass Patienten, welche ausschließlich BMA haben, eine gutartige Subgruppe der JME mit einer besseren Langzeitprognose darstellen. Aufgrund des Fehlens solcher Patienten war eine Subgruppenanalyse in der vorliegenden Studie nicht möglich, es konnte jedoch nachgewiesen

werden, dass Patienten, die eine Remission der GTKA unter der Therapie mit AED zeigten, im Verlauf signifikant häufiger auch frei von BMA und / oder Absencen werden (Chi-Quadrat Test:  $p = 0,012$ ). Dieses Ergebnis legt nahe, dass bei erfolgreicher medikamentöser Behandlung der GTKA eine Anpassung der AED-Dosis unbedingt versucht werden sollte, da dadurch die Wahrscheinlichkeit auf vollständige Anfallsfreiheit deutlich erhöht wird. Im Umkehrschluss kann eine erfolgreiche medikamentöse Therapie der GTKA bei entsprechender Dosisanpassung als Prädiktor für ein anfallsfreies Langzeit-Outcome herangezogen werden.

4. Im Hinblick auf spezifische EEG-Veränderungen ließen sich in dieser Studie keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Auftreten photoparoxysmaler Reaktionen oder anderer, JME-spezifischer interiktualer EEG-Befunde und der medikamentösen Behandlungsprognose nachweisen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei anfallsfreien Patienten das Auftreten von PPR signifikant mit einem Anfallsrezidiv nach Absetzen der AED korreliert ist (Fisher Test:  $p = 0,05$ ). Dieses Ergebnis stützend zeigten 83,3% der Patienten, die ohne AED anfallsfrei waren, keine PPR. Aufgrund dieser Ergebnisse ist es wahrscheinlich, dass JME mit pathologischer Photosensibilität einen Subtyp darstellen, bei denen eine erhöhte Epileptogenizität und damit ein erhöhtes Risiko des Auftretens epileptischer Anfälle besteht. Dies macht eine langfristige AED-Therapie bei diesen Patienten unverzichtbar.

In der vorliegenden Studie wurden PPR insgesamt signifikant häufiger in der Patientengruppe gefunden, die zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung nicht mehr kontaktiert werden konnte. Unter der Annahme eines guten oder schlechten Langzeit-Outcomes bei diesen Patienten als Grund für die Loslösung von unserem Epilepsiezentrum, muss ein möglicher Selektionsbias in der eingeschlossenen Patientengruppe bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Martínez-Juárez et al. (2006) berichteten in ihrer Arbeit im Hinblick auf verschiedene Subgruppen der JME von einer Anfallsfreiheitsrate von 8,6% bei Patienten, bei denen die JME aus einer Absencenepilepsie des Kindesalters (CAE) hervorgegangen ist, wobei jeder dieser anfallsfreien Patienten zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung weiterhin medikamentös antikonvulsiv behandelt wurde. Diese Ergebnisse legen nahe, dass aus einer CAE hervorgehende JME einen Subtyp darstellen, der mit einem schlechteren Outcome verbunden ist. Aus diesem Grund wurden Patienten mit JME und nachgewiesener vorangegangener CAE in anderen Studien zum Outcome der JME ausgeschlossen (Camfield & Camfield, 2009). Auch wenn in der vorliegenden Arbeit die frühere Diagnose einer CAE nicht signifikant mit dem Langzeit-Outcome der JME korreliert war, macht die geringe Zahl an Patienten eine weitere Subgruppenanalyse unmöglich und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Identifikation des ersten aufgetretenen Anfalls insbesondere im Hinblick auf das retrospektive Design der vorliegenden Arbeit mit einem langen Follow-up nur eingeschränkt möglich ist. Sofern der erste Anfall nicht eindeutig in den Krankenakten dokumentiert ist, besteht die Gefahr, dass Patienten aufgrund der oft nur milden Symptomatik der BMA und ABS den Beginn der Epilepsie mit dem Auftreten des ersten GTKA, die mit einer eindrücklichen Symptomatik einhergehen, in Verbindung bringen, auch wenn möglicherweise bereits zuvor BMA und / oder ABS aufgetreten sind.

Folgende Limitationen sollten bei der Interpretation dieser Single-Center-Studie berücksichtigt werden: 1) angesichts der relativ geringen Anzahl von 31 Studienpatienten und der damit verbundenen geringen Teststärke muss an die Möglichkeit des Auftretens statistischer Typ-II-Fehler gedacht werden, was die statistische Aussagekraft limitiert; 2) wurden in der vorliegenden Arbeit auch Patienten mit aus einer CAE hervorgegangenen JME

eingeschlossen, die möglicherweise einen Subtyp der JME mit einem schlechteren Langzeit-Outcome darstellen. Auch wenn insgesamt nur 4 Patienten eine CAE hatten, so kann dies dennoch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beeinflusst haben und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden. 3) Ferner war bei 8 der insgesamt 21 anfallsfreien Patienten (38,1%) zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung die Ableitung eines EEG nicht möglich, um JME-spezifische interiktale EEG-Veränderungen oder PPR nachzuweisen und die angegebene Anfallsfreiheit zu unterstreichen. 4) Letztendlich ist anzumerken, dass von 71 identifizierten JME-Patienten 38 aufgrund geänderter Namen und / oder unbekannter Adressen nicht kontaktiert werden konnten. Nimmt man in dieser Patientengruppe entweder ein besseres oder schlechteres Langzeit-Outcome als Grund für den Abbruch der Anbindung an das Epilepsiezentrum Greifswald an, so sollte zumindest die Möglichkeit eines Selektionsbias zugunsten der leicht zu kontaktierenden Patientengruppe in Betracht gezogen werden (Callanan et al., 2001).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die JME ein klinisch heterogenes Epilepsiesyndrom ist. Mögliche Erklärungen hierfür zu suchen ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Innerhalb der letzten Jahre konnten dabei in verschiedenen Studien unterschiedliche Erbgänge (monogene autosomal dominante und rezessive sowie di- und polygene Erbgänge) [15] und Genloci (2q33-q36 [16], 5q12-q14 [12], 5q34 [8], 6p21 [11] oder 15q14 [10]) mit entsprechenden Rezeptorveränderungen (beispielsweise GABA-Rezeptor A1 [8]) identifiziert werden. Dies bestätigt die Annahme, dass unter dem Begriff der JME verschiedene Subtypen subsummiert werden, wofür auch das uneinheitliche Auftreten der verschiedenen, für die JME typischen Anfallsformen spricht.

Es ist daher davon auszugehen, dass im Hinblick auf unsere klinischen Ergebnisse von einer unterschiedlichen Epileptogenizität der verschiedenen Subtypen auszugehen ist. Dennoch, in

der vorliegenden Arbeit konnten verschiedene klinische Prädiktoren für das Langzeit-Outcome identifiziert und statistisch validiert werden, mit denen die Empfehlung verschiedener Behandlungsoptionen bei Patienten mit JME in Abhängigkeit von klinischen Parametern ermöglicht und damit die Sicherheit in der Behandlung dieser Patienten erhöht wird. Nicht zuletzt bieten die Ergebnisse dieser Studie damit auch den zumeist jungen Patienten mit JME einen höheren Grad an Zuversicht bei der Planung ihres sozialen und beruflichen Werdegangs. Im Gegensatz zu der verbreiteten Auffassung ist eine lebenslange medikamentöse antikonvulsive Therapie der vorliegenden Studie nach nicht unbedingt erforderlich, um bei Patienten mit JME eine dauerhafte Anfallsfreiheit zu erreichen. Die Entscheidung zur Reduktion oder zum Absetzen der AED sollte anhand verschiedener, in dieser Arbeit identifizierter Faktoren getroffen werden. Durch Serien von BMA eingeleitete GTKA, eine lange Behandlungsdauer mit AED bis zum Erreichen von Anfallsfreiheit sowie eine Polytherapie stellen signifikante Prädiktoren für ein schlechtes Outcome mit fehlender Anfallsfreiheit dar, wohingegen die Remission der GTKA unter AED-Therapie einen Prädiktor für vollständige Anfallsfreiheit bei weiterer Anpassung der AED-Dosis darstellt. Patienten mit photoparoxysmalen Reaktionen haben ein signifikant erhöhtes Risiko von Anfallsrezidiven nach Absetzen der AED und sollten daher medikamentös eingestellt bleiben. Um die Ergebnisse dieser Arbeit auf Replizierbarkeit und Verallgemeinerungsfähigkeit hin zu prüfen, sind weitere, prospektive Arbeiten an größeren Patientengruppen erforderlich.

## Zusammenfassung

Der Langzeitverlauf und damit die langfristige Prognose von Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Ziel dieser Arbeit war es zum einen, den Langzeitverlauf von Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie nach einem Follow-up von wenigstens 25 Jahren zu untersuchen und zum anderen, Prädiktoren für ein günstiges als auch ungünstiges Langzeit-Outcome zu finden.

Hierzu wurden zunächst die Daten von 71 Patienten mit JME und Diagnosestellung vor dem 01.01.1986 retrospektiv analysiert. 31 Patienten, davon 19 Frauen, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Von den übrigen 40 Patienten waren zwei aus nicht bekannten Gründen verstorben und 38 konnten auf Grund geänderter Namen oder Adressen nicht kontaktiert werden. Der Beobachtungszeitraum betrug mindestens 25 Jahre, im Mittel lag dieser bei 39,1 Jahren.

Von den 31 Patienten wurden 21 Patienten (67,7%) anfallsfrei. 6 Patienten (28,6%) waren zum Zeitpunkt des Follow-up ohne antikonvulsive Medikation seit mindestens 5 Jahren anfallsfrei. Als Prädiktoren für ein ungünstiges Outcome konnten das Auftreten von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, denen bilateral myoklonische Anfälle unmittelbar vorausgingen und eine lange Epilepsiedauer mit insuffizienter Therapie identifiziert werden. Ferner zeigte sich eine antikonvulsive Polytherapie als Prädiktor für ein schlechtes Outcome. Die komplette Remission von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen unter antikonvulsiver Therapie hingegen erhöhte die Chance auf komplette Anfallsfreiheit signifikant. Das Auftreten einer photoparoxysmalen Reaktion erhöhte signifikant das Risiko für ein Anfallsrezidiv nach Absetzen der antikonvulsiven Medikamente.

Zusammenfassend zeigte diese Studie erstmalig, dass bei diesem heterogenen idiopathisch generalisiertem Epilepsiesyndrom eine lebenslange medikamentöse Therapie nicht notwendigerweise erforderlich ist, um Anfallsfreiheit zu erreichen. Die oben genannten Prädiktoren können helfen, eine geeignete Therapieentscheidung für Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie zu finden.



## Literaturverzeichnis

1. Herpin T (1867) Des accès incomplets et du traitement curatif de l'épilepsie. Paris: Bailiere 1867.
2. Lund M, Reintoft M, Somonsen N (1976) Eine kontrollierte soziologische und psychologische Untersuchung von Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie. Nervenarzt 47:708-12.
3. Tóth V, Rásonyi G, Fogarasi A, Kovács N, Auer T, Janszky J (2007) Juvenile myoclonic epilepsy starting in the eighth decade. Epileptic Disord. 9(3):341-5.
4. Puglia JF, Brenner RP, Soso MJ (1992) Relationship between prolonged and self-limited photoparoxysmal responses and seizure incidence: study and review. J Clin Neurophysiol. 9(1):137-44.
5. Pierre Genton, Philippe Géresse Juvenile myoklonische Epilepsie aus: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A, Die Epilepsien, Schattauer, Stuttgart 2004, S. 181-185
6. Mantoan L, Walker M (2011) Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. Curr Treat Options Neurol. 13(4):355-70.

7. Sander T, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio MC, Bianchi A, Zara F, Luna D, Bulteau C, Kaminska A, Ville D, Cieuta C, Picard F, Prud'homme JF, Bate L, Sundquist A, Gardiner RM, Janssen GA, de Haan GJ, Kasteleijn-Nolst-Trenité DG, Bader A, Lindhout D, Riess O, Wienker TF, Janz D, Reis A (2000) Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalized epilepsies. *Hum Mol Genet.* 12; 9(10):1465-72.
8. Cosette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, Saint-Hilaire JM, Carmant L, Verner A, Lu WY, Wang YT, Rouleau GA (2002) Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 31(2):184-9.
9. Durner M, Sander T, Greenberg DA, Johnson K, Beck-Mannagetta G, Janz D (1991) Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Neurology* 41(10):1651-55.
10. Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, Kjeldsen MJ, Pang KA, Sundqvist A, Friis ML, Chadwick D, Richens A, Covanis A, Santos M, Arzimanoglou A, Panayiotopoulos CP, Curtis D, Whitehouse WP, Gardiner RM (1997) Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet* 6(8):1329-34.
11. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Widelitz H, Sparkes RS, Treiman L, Maldonado HM, Park MS, Terasaki PI (1988) Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked on the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet* 31(1):185-92.

12. Kapoor A, Ratnapriya R, Kuruttukulam G, Anand A (2007) A novel genetic locus for juvenile myoclonic epilepsy at chromosome 5q12-q14. *Hum Genet* 121(6):655-62.
13. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Alonso ME, Medina MT, Gee MN, Cordova S, Zhao HZ, Spellmann JM, Peek JRR, Donnadiou FR, Sparkes RS (1995) Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21.2-p11 : linkage to convulsions and electroencephalography trait. *Am J Hum Genet* 57(2):368-81.
14. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso ME, Shi J, Hara Y, Nishida M, Numata T, Medina MT, Takeuchi T, Morita R, Bai D, Ganesh S, Sugimoto Y, Inazawa J, Bailey JN, Ochoa A, Jara-Prado A, Rasmussen A, Ramos-Peek J, Cordova S, Rubio-Donnadiou F, Inoue Y, Osawa M, Kaneko S, Oguni H, Mori Y, Yamakawa K (2004) Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 36(8):842-49.
15. Thomas P, Gélisse P, Genton P, Wolf P Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3 rd ed. London : John Libbey : 2002; 335-56
16. Ratnapriya R, Vijal J, Kadandale JS, Iyer RS, Radhakrishnan K, Anand A (2010) A locus for juvenile myoclonic epilepsy maps to 2q33-q36. *Hum Genet* 128(2):123-30.
17. **Grundlage der kumulativen Arbeit (siehe Anhang):**  
Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler Ch, Runge U (2012) Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia* 53 (8): 1379-86

## Abkürzungsverzeichnis

ABS	Absencen
AED	antiepileptic drug
BMA	bilateral myoklonische Anfälle
CAE	childhood absence epilepsy
EEG	Elektroenzephalographie
GTKA	generalisiert tonisch-klonische Anfälle
ILAE	International League Against Epilepsy
JME	juvenile myoklonische Epilepsie
MWW	Mann-Whitney-Wilcoxon Test
NPW	negativer prädiktiver Wert
PPR	photoparoxysmale Reaktion
PPW	positiver prädiktiver Wert
SD	Standardabweichung

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher an keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. Ch. Kessler, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald, für die Möglichkeit, an seiner Klinik im Fach Neurologie in der Epileptologie zu promovieren.

Ganz besonders herzlich möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. U. Runge, Leiter des Epilepsiezentrum der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Greifswald, für das Überlassen des Themas sowie für die intensive Unterstützung bei der Dissertation bedanken. Er hat mit seiner Hilfestellung und durch das Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten sowie durch die klinische Ausbildung maßgeblich mein Interesse an der Epileptologie geweckt.

Mein aufrichtiger Dank gilt ebenso Herrn Dr. med. F. Schneider, Facharzt für Neurologie der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Greifswald, für die gute Betreuung meiner Dissertation.

Danken möchte ich ebenfalls Herrn Dr. rer. nat. Kolyschkow, Rechenzentrum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald für seine Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung der Ergebnisse.

## ANHANG

# Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25 - 63 years of follow-up

Julia Geithner<sup>1</sup>, Felix Schneider<sup>1</sup>, Zhong Wang<sup>2</sup>, Julia Berneiser<sup>1</sup>, Rosemarie Herzer<sup>1</sup>, Christof Kessler<sup>1</sup>, Uwe Runge<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätsmedizin Greifswald, Ernst-Moritz-Arndt-University, Department of Neurology, Epilepsy Center, Sauerbruchstrasse, 17489 Greifswald, Germany

<sup>2</sup> Cleveland Clinic Epilepsy Center, Neurological Institute, 9500 Euclid Avenue, Desk S-51, Cleveland, OHIO 44195, USA

## Abstract

**Purpose:** The long-term seizure outcome of juvenile myoclonic epilepsy (JME) is still controversial; the value of factors that are potentially predictive for seizure outcome remains unclear. The aim of this study was both to investigate the long-term seizure outcome in patients with JME after a follow-up of at least 25 years and to identify factors that are predictive for the seizure outcome.

**Methods:** Data from 31 patients (19 women) with JME were studied. All of them had a follow-up for at least 25 years (mean 39.1 years) and were re-evaluated with a review of their medical records and direct telephone or face-to-face interview.

**Key findings:** Of 31 patients 21 (67.7%) became seizure-free, in 6 of them (28.6%) antiepileptic drug (AED) treatment was stopped due to seizure-freedom. The occurrence of generalized tonic-clonic seizures (GTC) preceded by bilateral myoclonic seizures (BMS) ( $p = 0.03$ ), a long duration of epilepsy with unsuccessful treatment ( $p = 0.022$ ), and AED polytherapy ( $p = 0.023$ ) were identified as significant predictors for a poor long-term seizure outcome, whereas complete remission of GTC under AED significantly increases the chance for complete seizure-freedom ( $p = 0.012$ ). The occurrence of photoparoxysmal responses significantly increases the risk of seizure recurrence after AED discontinuation ( $p = 0.05$ ).

**Significance:** This study shows conclusively that JME is a heterogeneous epilepsy syndrome. Life-long AED treatment is not necessarily required to maintain the patients seizure-free. Several long-term outcome predictors that can potentially increase the clinicians' ability and confidence to recommend different treatment options to patients with JME were identified.

**Keywords:** Juvenile Myoclonic Epilepsy; long-term seizure outcome; outcome predictors; Photosensitivity.



## Introduction

Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) is a well-known idiopathic generalized epilepsy syndrome with a prevalence of 5-11% among all patients with epilepsy (Janz & Christian, 1957; Janz, 1969; Janz, 1985; Janz, 1989; Panayiotopoulos et al., 1994). As a specific electroclinical syndrome it is characterized by mandatory or typical myoclonic seizures alone or combined with generalized tonic-clonic seizures (GTC) or absence seizures (ABS) (Janz, 1985; Dreifuss, 1989) and generalized spikes  $\geq 3\text{Hz}$  in the interictal Electroencephalography (EEG) (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).

Bilateral myoclonic seizures (BMS) typically occur on awakening (Janz & Christian, 1957); GTC appear in the majority of the cases and ABS in only 15-30% (Asconapé & Penry, 1984; Delgado-Escueta & Enrile-Bacsal, 1984). Series of BMS often precede the GTC (Jain et al., 1997). Age of JME onset is usually in the adolescence with a female predominance (Genton et al., 2000). Interictal EEG in JME shows generalized interictal epileptiform discharges (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989) such as generalized spikes, polyspikes, spike-wave complexes, or combinations of these (Usui et al., 2005). A prior study on Childhood Absence Epilepsy (CAE) described a progression to JME in 44% of their patients who either continued antiepileptic drug (AED) treatment or had ongoing seizures at follow-up (Wirrell et al., 1996). However, some authors consider cases of CAE developing to JME as subtypes of JME with a different outcome (Camfield & Camfield, 2009). Several factors that potentially provoke epileptic seizures or epileptic discharges in JME patients, such as higher mental activities (Matsuoka et al., 2000) or perioral reflex myoclonias induced by either reading or speaking (Mayer et al., 2006), have been identified. Furthermore,

approximately 30% of the patients show photoconvulsive responses (Asconapé & Penry, 1984). Prior studies reported JME to be a chronic disease, which requires lifelong AED treatment (Delgado-Escueta & Enrile-Bascal, 1984; Martínez-Juárez et al., 2006). There are only few studies that focus on the long-term follow-up of JME. One recent study on 48 patients showed a remission of BMS in 26 of their patients (54.2%) after a median patient age of 32.9 years (Baykan et al., 2008). Another study with a mean follow-up of 25.8 years reported seizure-freedom in 17% of their JME patients without AED, however, predictors for seizure-freedom were not ascertained (Camfield & Camfield, 2009).

The aim of this study was both to investigate the long-term seizure outcome in patients with JME after a follow up of at least 25 years and to identify factors that are predictive for seizure remission.

## **Materials and Methods**

### *Patients*

This study was approved by the University of Greifswald Institutional Review Board, including telephone consent. Written informed patient consent was received by every patient. The study was conducted among the inhabitants of the catchment area of the University Hospital of Greifswald (total population ~ 500,000) in the northeast of Germany. Data from all patients diagnosed with JME before January 1986 were retrospectively reviewed from the Epilepsy Center database. Inclusion criteria were: (1) Diagnosis of JME, (2) normal neurological examination and overall intelligence, and (3) Follow-up of at least 25 years. We excluded patients with a history of severe brain trauma and other epilepsy syndromes than JME. Diagnostic criteria of JME

included the history of BMS (mandatory) with or without additional GTC and/or ABS. Unrecognized ABS before diagnosis were included. Brain imaging was not required. EEGs at the time of diagnosis and during the course were performed in all patients using the international 10-20 system of electrode placement. Diagnosis of JME was made by experienced epileptologists (UR, RH) on the basis of the patients medical history and medical history by witnesses as well as the patients EEG. Discontinuation of AED treatment in seizure-free patients was only attempted if desired by the patient and was not common practice in this Epilepsy Center at this time. No regular follow-up program for JME patients exists at our institution. However, all cases with JME were re-evaluated by experienced epileptologists (JG, FS, UR) between May and September 2011 with a review of their medical records and direct telephone or face-to-face interview. Of 71 patients screened, 31 could be reached and were enrolled in the study. Of the remaining 40 patients 38 could not be contacted due to either unknown addresses or names of both the patients and the current treating physicians, the remaining two patients died in 2004 and 2006 for unknown reasons. Data about seizure types and age of onset of each seizure type, initial and current seizure frequency, detailed medical history, provoking factors, duration of epilepsy, family history, EEG results including photoparoxysmal responses as well as social aspects were collected by reviewing the medical record and during the interview at follow-up using a standardized questionnaire. The questionnaire includes objective questions such as yes/no questions as well as open questions such as questions about the seizure frequency. Patients were accepted for this study only if they met the criteria for JME at the time of diagnosis. Both the follow-up interview and the collection of the patients current medical history and medical history by witnesses were performed by experienced epileptologists (UR, FS, JG). EEGs at the time of follow-up were not part of the study protocol, however, all included patients were in

regular medical attendance and 23 (74.2%) of them had current EEG investigations. The authors reviewed hospital and physicians EEG records. Seizure-free outcome at follow-up was defined as a terminal seizure-free period up to enrollment of at least five years.

Photoparoxysmal response (PPR) is defined as the occurrence of spikes, spike waves, poly-spike waves, or repetitive spikes in response to intermittent photic stimulation (Wolf & Goosses, 1986; Doose & Waltz, 1993; Verrotti et al., 2005; Lu et al., 2008;). Due to the lack of data on reflex epileptic traits other than photoparoxysmal responses in our patient group, such as higher mental activities or perioral reflex myoclonias induced by either reading or speaking, further subgroup analysis with regard to prognostic implications for the long-term seizure outcome was not part of our study protocol.

SPSS 20.0 (IBM Co., USA) was used for statistical processing of the data. The statistical methods were descriptive statistics with frequency analysis and cross tab analysis, as well as mean and standard deviation calculation in parametric data. Sensitivity, specificity, and predictive values were calculated for each parameter to predict long-term seizure outcome. Statistical significance was assessed using Spearman correlation, Fisher exact test, Mann-Whitney-Wilcoxon test (MWW), and Chi-square test, with a significance defined as a probability (p) value of  $\leq 0.05$ . Under consideration of the Bonferroni correction the p value is  $\leq 0.002$ .

## Results

Details of all patients included in the study are given in Table 1.

We enrolled 31 patients (19 women) with a mean age of 52.2 years (SD  $\pm$  12.27, range 29-76). The mean age of epilepsy onset (first recognized seizure) was 13.1 years (SD  $\pm$  4.73, range 2-23). The mean follow-up was 39.1 years (SD  $\pm$  11.9, range 25-63).

Fourty of 71 (56.3%) screened patients (27 women) were lost for follow-up, their mean age was 47.1 years (SD  $\pm$  8.81, range 33-81); mean duration of epilepsy was 34.9 years (SD  $\pm$  8.70, range 25-69) and mean follow-up at the last follow-up was 9.2 years (range 2-17). Between the group of included patients and those who were lost for follow-up no significant difference was found with regard to age of epilepsy onset (MWW:  $p = 0.329$ ), duration of epilepsy (MWW:  $p = 0.252$ ), and types of occurring seizures (MWW:  $p = 0.934$ ). However, PPR were significantly more frequent among the lost patients (77.5%) compared to the study group (48.4%) (MWW:  $p = 0.011$ ).

### **Seizure history**

In our cohort of 31 patients 16 (51.6%) had a history of BMS and GTC, 11 (35.5%) additionally had ABS, whereas the remaining 4 (12.9 %) had BMS and ABS only. In the majority of our patients (51.6%) the epilepsy started with GTC (with BMS in 22.6%; with ABS in 25.8%). In 4 patients (12.9%) there was a history of CAE, which converted into JME. All patients were treated with AEDs, the mean number of AEDs used was 3.1 (SD  $\pm$  1,73, range 1-6). Nineteen patients (61.3%) received valproic acid (VPA), 14 of them in monotherapy. Neither the total number of AED trials during

the entire course ( $\chi^2$  test:  $p = 0.34$ ) nor the duration of AED treatment ( $\chi^2$  test:  $p = 0.918$ ) is significantly associated with the long-term outcome; however, a significant negative correlation was found between an increasing number of AEDs at follow-up and a seizure-free outcome ( $\chi^2$  test:  $p = 0.023$ ).

### **Seizure outcome at follow-up**

Twenty-one patients (67.7%) became seizure-free under AED treatment. Mean duration of epilepsy was 34.2 years (SD  $\pm$  8.04, range 25-49). Discontinuation of AED treatment due to seizure-freedom was attempted in 9 (42.9%) of them (by treating physician:  $n=4$ , by the patient:  $n=5$ ). Six of these 9 patients (66.7%; 28.6% of all seizure-free patients) remained seizure-free without AED for a mean time of 19.2 years (SD  $\pm$  8.01, range 8-30) [mean duration of epilepsy until AED withdrawal was 15.2 years (SD  $\pm$  8.7, range 3-28)]. Of these 6 patients, 2 became seizure-free with the first AED (ethosuximide, VPA), and 2 after the second AED trial (Table 2). In 3 of the 9 patients (33.3%) seizures recurred (after 1/10/38 years) and AED treatment was restarted which led to seizure-freedom in all of them (Table 1, patients 2/18/27); in contrast to the findings of Wolf et al. (2006), seizures recurred during AED reduction in 1, and after complete AED discontinuation in 2 of our patients.

Including these 3 patients, 15 were seizure-free with AED at follow-up; they had AED treatment for at least 25 years with a mean seizure-free time of 17.1 years (SD  $\pm$  7.81, range 5-29). Eight of these patients had BMS and GTC, 6 additionally had ABS, and 1 had BMS and ABS. Three patients became seizure-free under the first AED (VPA), another 3 under the second AED (2 of them VPA). In the remaining 9 patients 3 or more AEDs were tried. At follow-up 11 of the 15 patients (73.3%) were treated with monotherapy (9 VPA), 4 received a polytherapy (3 of them including VPA).

Ten patients (32.3%) continued to have seizures in spite of multiple different AEDs. The mean number of AEDs previously tried was 3.8 (SD  $\pm$  1.87, range 1-6). The mean number of AEDs at follow-up was 1.8 (SD  $\pm$  0.92, range 1-4).

### **Predictors for Seizure outcome**

Statistical values of predictors for the long-term seizure outcome of JME patients are given in Table 3 (statistically significant factors in bold). Details on several important aspects are described below.

**Generalized tonic-clonic seizures (GTC):** (1) Of 27 patients (87.1%) with GTC, 10 patients (37.0%) had 1 to 10 GTC, 7 (26.0%) had 11 to 50 GTC while 10 patients (37.0%) had more than 50 GTC throughout their entire clinical course. Despite a high positive predictive value (PPV) of 90% (Table 3), no significant association between the total number of GTC ( $\leq 10$  or  $> 10$ ) and the long-term outcome was found ( $\chi^2$  test:  $p = 0.087$ ). (2) In 22 patients (81.5%) the first recognized GTC occurred at an age  $> 12$  years. Early or late GTC onset (before or after the age of 12 years) is not significantly correlated with a seizure-free follow-up ( $\chi^2$  test:  $p = 0.601$ ), however, if AED treatment leads to seizure-freedom in late GTC onset patients (aged  $> 12$  years), AED continuation is required to maintain the patients seizure-free ( $\chi^2$  test:  $p = 0.013$ ). (3) Of 27 patients with GTC, treatment with AEDs lead to GTC remission in 25 patients (92.6%), 19 of them became completely seizure-free. Importantly, remission of GTC under AED is significantly associated with complete remission of BMS and/or ABS ( $\chi^2$  test:  $p = 0.012$ ). (4) In 6 patients the individual GTC were either occasionally or habitually preceded by BMS, only 2 of them became seizure-free, whereas 80.0% of the patients whose GTC were never preceded by BMS became

seizure-free. The occurrence of GTC preceded by BMS is significantly associated with a lower likelihood of getting seizure-free ( $\chi^2$  test:  $p = 0.03$ ).

Photoparoxysmal responses (PPR): PPR were found in 15 patients (48.4%) at least one time during the course of the patients epilepsy; 11 of them (73.3%) became seizure-free. Seizure-free rate in patients without PPR was 62.5%. No significant correlation between the occurrence of PPR and a seizure-free follow-up has been found ( $\chi^2$  test:  $p = 0.519$ ); however, in the group of seizure-free patients with PPR, AED withdrawal is significantly associated with seizure recurrence (Fisher test:  $p = 0.05$ ; PPV 90.9%); only 9.1% of these patients no longer receive AEDs.

Duration of epilepsy: A shorter duration of epilepsy until seizure-freedom is reached was significantly associated with a favorable long-term outcome ( $\chi^2$  test:  $p = 0.022$ ).

## **Discussion**

In this retrospective study, we investigated the long-term seizure outcome and predictors for seizure remission in patients diagnosed with JME after a unique mean follow-up of 39.1 years. To our knowledge, this is both the largest study with the longest follow-up to examine the long-term seizure outcome and the first study to identify factors that are predictive for the seizure outcome in this most challenging group of patients.

The most outstanding finding from this work is that the majority of our patients (67.7%) became seizure-free, in 9 of these patients AED treatment was stopped due



to seizure-freedom, 6 of them remained seizure-free at follow-up. Due to the current opinion, that JME requires life-long AED therapy, AED discontinuation in seizure-free patients was not common practice in our Epilepsy Center and only attempted if desired by the patient. Consequently our numbers of attempts to discontinue AEDs are relatively small.

Our results also show, that the duration to reach seizure-freedom is a significant predictor for the long-term seizure outcome ( $\chi^2$  test:  $p = 0.022$ ), suggesting that the chance of long-term seizure-freedom decreases with the time of ineffective AED treatment. In a recent JME long-term outcome study, Camfield & Camfield (2009) demonstrated 26.1% of their patients to be seizure-free without AEDs, whereas 21.7% of their patients had seizure recurrences after AED withdrawal. Another prior study on 48 JME patients showed 11 of 22 patients aged more than 40 years of age to be seizure-free (Baykan et al., 2008), only 4 of their patients had a remission of BMS and GTC without AED. Taken together, in contrast to the current opinion our results suggest that life-long AED therapy is not necessarily required to maintain seizure-freedom in JME patients, however, the decision on AED discontinuation should depend on several long-term seizure outcome predictors identified in our study.

(1) This is the first study showing that the occurrence of GTC, which are preceded by BMS, is significantly associated with the long-term seizure outcome ( $\chi^2$  test:  $p = 0.03$ ). However, notwithstanding a high PPV, the total number of GTC (PPV 90%) and the patient's age at the time of the first recognized GTC (PPV 80%) do not significantly influence the clinical course. That may give hope to patients with early GTC onset and a high GTC frequency in the beginning of their epilepsy.

(2) An increased number of AEDs at the time of follow-up significantly associates with a worse seizure outcome (SC:  $p = 0.011$ ). Due to legal restrictions on the availability

of medications in former East Germany, including proper AEDs for JME treatment (such as VPA), physicians usually started treatment with easily accessible but often inadequate AEDs (such as carbamazepine, benzodiazepines), and if necessary, switched to other monotherapies or polytherapies to obtain seizure-freedom. Consequently, our finding of a mean number of 3.1 AEDs used is relatively high. Despite that, the total number of AED trials is not significantly associated with the long-term outcome, though ( $\chi^2$  test:  $p = 0.34$ ). These findings are consistent with those of Martínez-Juárez et al. (2006) that more than two-thirds of their seizure-free JME patients were treated with AED in monotherapy. Confirmatory, our results show that an increase of AEDs in combination is associated with a worse long-term outcome, irrespective of the total number of AEDs tried in that patient. Conclusively the number of monotherapies tried has no predictive value for the long-term outcome.

(3) No significant association was found between the different JME specific seizure types and the long-term outcome ( $\chi^2$  test:  $p = 0,671$ ). In contrast to both our findings and those of Baykan et al. (2008), Gelisse et al. (2001) reported a significant association with drug resistance, when all three seizure types are present. Additionally, our study shows that complete remission of GTC under AED treatment is significantly correlated with a complete seizure-free outcome ( $\chi^2$  test:  $p = 0.012$ ), suggesting that AED treatment should be adjusted in order to reach complete seizure-freedom in these patients. Taken together, successful treatment of GTC can be considered as a predictor for a seizure-free long-term outcome. In a prior study, Jain et al. (1997) reported a benign subgroup of JME with BMS only, which had a better long-term prognosis. In our study the lack of those patients precludes any conclusions with regard to the seizure outcome in this special subgroup of JME patients.

(4) Consistent with prior findings of Baykan et al. (2008) our study shows no significant association between PPR and other interictal JME specific EEG findings with a seizure-free long-term outcome. However, our study shows that in seizure-free patients, PPR are significantly associated with seizure recurrence when AED treatment is stopped (Fisher test:  $p = 0.05$ ). Additionally, 83.3% of our seizure-free patients without AED show no PPR. Taken together, it is quite likely that photosensitive JME can be considered as a JME subtype with a higher seizure risk, which makes AED treatment indispensable in these patients. However, PPR were significantly more frequent among patients who were lost for follow-up compared to the study group. Assuming either favorable or poor seizure outcome in these patients as a reason for renunciation from our epilepsy center, there is a potential bias towards a more selected study group that has to be considered in the interpretation of our results.

Martínez-Juárez et al. (2006) focussed on different JME subgroups and reported a seizure-free rate of 8.6% of their patients with CAE evolving to JME (all of them with AED). These data suggest that JME developing from CAE may represent a different JME subtype with a worse outcome, which was why prior studies on JME long-term outcome excluded these patients (Camfield & Camfield, 2009). In our study a history of CAE is not significantly correlated with the long-term outcome, however, our small number of CAE patients precludes further subgroup analysis and needs to be considered when interpreting these results.

Several limitations of our single center study need to be considered. Firstly, due to the relatively small group of 31 patients, the possibility of type 2 statistical errors that limit statistical validity should be considered. Secondly, we included patients with

CAE, who might represent a different JME subtype with a worse outcome (Camfield & Camfield, 2009). Although only 4 of our patients had a history of CAE, this might have an impact on our findings and should be considered when interpreting these results. Thirdly, in 8 of 21 seizure-free patients (38.1%) determination of the outcome was based on the patients report without EEG confirmation. Lastly, 38 of 71 patients with JME could not be contacted due to either unknown addresses or names. Assuming either favorable or poor outcome in these patients, which leads to renunciation from our epilepsy center can be considered as a selection bias when only the easy to follow patients are assessed (Callanan et al., 2001).

Despite the above limitations, our study shows that JME stands to be a heterogeneous epilepsy syndrome. Our findings of long-term seizure-freedom and the statistical validation of several outcome predictors can potentially increase the clinicians' ability and confidence to recommend different treatment options to patients with JME. Conclusively our results provide JME patients, especially the younger group, with a higher degree of confidence for their social and vocational planning. In contrast to the current opinion, life-long AED treatment is shown to be not necessarily required to maintain the patients seizure-free and the decision should depend on several predictors identified in our study. Generalized tonic-clonic seizures preceded by BMS, a long duration until seizure-freedom is reached, and AED polytherapy were identified as significant predictors for a poor long-term seizure outcome, whereas remission of GTC under AED treatment is predictive for a seizure-free long-term outcome. The occurrence of photoparoxysmal responses significantly increases the chance of seizure recurrence after AED discontinuation. Future prospective studies will need to be undertaken in this challenging patient population to test the replicability and generalizability of our observations.

**Acknowledgements:** We gratefully acknowledge the assistance of Professor Dr. med. G. Rabending and Dr. rer. nat. P. Kolyschkow, University of Greifswald, Germany.

**Disclosure of Conflict of Interest:** None of the authors has any conflict of interests to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

**Funding:** This study received no industrial, governmental, or institutional funding or sponsorship.

## References

Asconapé J, Penry JK (1984) Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 25(1):108-114.

Baykan B, Altindag EA, Bebek N, Ozturk AY, Aslantas B, Gurses C, Baral-Kulaksizoglu I, Gokyigit A (2008) Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 70(22Pt2):2123-2129.

Callanan C, Doyle L, Rickards A, Kelly E, Ford G, Davis N (2001) Children followed with difficulty: how do they differ? *J Paediatr Child Health*. 37(2):152-156.

Camfield CS, Camfield PR (2009) Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology*. 73(13):1041-1045.

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

Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F (1984) Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*. 34(3):285-294.

Doose H, Waltz S (1993) Photosensitivity - Genetics and Clinical Significance. Review Article. *Neuropediatrics*. 24:249-255.

Dreifuss FE (1989) Juvenile myoclonic epilepsy: characteristics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia*. 30 Suppl 4:S1-7;discussion S24-7.

Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C (2001) Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 70:250-243.

Genton P, Gélisse P, Thomas P (2000) Juvenile myoclonic epilepsy today: current definitions and limits. In: Schmitz B, Sander T (eds). *Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome*. Wrighton Biomedical Publishing, Petersfield.

Jain S, Padma MV, Maheshwari MC (1997) Occurrence of only myoclonic jerks in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 95(5):263-267.

Janz D, Christian W (1957) Impulsive-petit mal. *J Neurol (Z Nervenheilkd)*. 176:344-386.

Janz D (1969) *Die Epilepsien*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany.

Janz D (1985) Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand*. 72(5):449-459.

Janz D (1989) Juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy with impulsive petit mal. *Cleve Clin J Med*. 56(Suppl Pt1):S23-33;discussionS40-42.

Lu Y, Waltz S, Stenzel K, Muhle H, Stephani U (2008) Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord.* 10(2):136-143.

Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, Durón RM, Bailey JN, López-Ruiz M, Ramos-Ramírez R, León L, Pineda G, Castroviejo IP, Silva R, Mija L, Perez-Gosiengfiao K, Machado-Salas J, Delgado-Escueta AV (2006) Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain.* 129(Pt 5):1269-1280.

Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, Matsumoto K, Yoshida S, Numachi Y, Saito H, Ueno T, Sato M (2000) Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain.* 123:318-330.

Mayer TA, Schroeder F, May TW, Wolf PT (2006) Perioral Reflex Myoclonias: A Controlled Study in Patients with JME and Focal Epilepsies. *Epilepsia.* 47(6):1059-1067.

Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR (1994) Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia.* 35(2):285-296.

Usui N, Kotagal P, Matsumoto R, Kellinghaus C, Luders H (2005) Focal Semiologic and Electroencephalographic Features in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia.* 46(10):1668-1676.



Verrotti A, Tocco AM, Salladini C, Latini G, Chiarelli F (2005) Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment. Review Article. *European Journal of Neurology*. 12:828-841.

Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM (1996) Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 47(4):912-918.

Wolf P, Goosses R (1986) Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 49:1386-1391.

Wolf P, Pastuchova T, Mataranga M (2006) Decline in seizure propensity in seizure-free patients as reflected in the evolution of the therapeutic antiepileptic drug threshold. *Epilepsy Behav*. 8:384–390.



**Table 1:** ABS absence seizure; AL alcohol; BMS bilateral myoclonic seizure; BMS series series of BMS preceding GTC; CAE childhood absence epilepsy; EO (y) epilepsy onset (years); ED epilepsy duration; F female; FH family history; GTC generalized tonic clonic seizure; IGE idiopathic generalized epilepsy; ME juvenile myoclonic epilepsy; M male; NSF+/- non seizure-free with/without AED treatment; PS photosensitivity; SD sleep deprivation; SE status epilepticus; SF seizure-free; SF+/- seizure-free with/without AED treatment; ST stress; seizure types: 1 BMS + GTC, 2 BMS + GTC + ABS, 3 BMS + ABS; + yes; - no; u unknown; empty fields indicate no available information.

**Table 2:** The clinical data of all seizure-free patients without AED

Pat- No.	Age	Sex	EO (y)	ED (Y)	Seizure types	First seizure	Total No. of GTC	last AED	No. of AEDs attempted	Years under AED	SF under AED (y)	SF w/o AED (y)	Disc. by	PS	CD	FH JME	FH IGE	GTC preceded by BMS	FS	SE	History of CAE
1	51	F	18	33	BMS / GTC	BMS	≤ 10	VPA	1	3	3	27	patient	-	BMS / GTC	+	-	-	-	-	-
5	51	M	17	34	BMS / GTC	GTC	≤ 10	VPA	2	11	1	24	physician	-	BMS	-	-	-	-	-	-
8	29	M	4	25	BMS / ABS	ABS	0	ESX	1	8	0*	12	physician	-	BMS / ABS	-	-	-	-	-	+
14	60	M	11	49	BMS / GTC	GTC	10 – 20	PRI	4	32	22	21	patient	-	BMS / GTC	-	-	-	-	-	-
26	41	F	11	30	BMS / GTC	GTC	> 50	VPA	2	22	1	7	patient	+	GTC	+	+	+	-	-	-
31	38	M	4	34	BMS / GTC / ABS	GTC	≤ 10	CLZ	3	16	15	18	physician	-	GTC	-	-	-	-	-	-

**Table 2:** \* pat #8: complete remission of ABS under AED treatment lead to discontinuation of AED treatment at the age of 13, BMS continued until the age of 17 and stopped without AED.

ABS absence seizure; BMS bilateral myoclonic seizure; CAE childhood absence epilepsy; CLZ clonazepam; CD chronodependency; Disc. Discontinued; EO (y) epilepsy onset (years); ED epilepsy duration; ESX ethosuximide; F female; FH family history; FS febrile seizures; GTC generalized tonic clonic seizure; IGE idiopathic generalized epilepsy; JME juvenile myoclonic epilepsy; M male; NSF+/- non seizure-free with/without AED treatment; PRI primidone; PS photosensitivity; SD sleep deprivation; SE status epilepticus; SF seizure-free; SF+/- seizure-free with/without AED treatment; ST stress; seizure types: 1 BMS + GTC, 2 BMS + GTC + ABS, 3 BMS + ABS; + yes; - no; VPA valproic acid; empty fields indicate no available information.

**Table 3:** Diagnostic Measures for predictors for the long-term seizure outcome of JME based on the outcome (statistically significant factors in bold)

	<b>Spearman correlation (p – value)</b>	<b>Statistical test (p – value)</b>	<b>Sens</b>	<b>Spec</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
<b><i>Nominally Scaled Data</i></b>						
<b>First recognized seizure type: BMS</b>	0.82	0.813*	0.238	0.8	0.714	0.333
<b>First recognized seizure type: GTC</b>	0.543	0.525*	0.632	0.5	0.75	0.364
<b>Total number of GTC (<math>\leq 10</math> or <math>&gt;10</math>)</b>	0.093	0.087*	0.474	0.875	0.9	0.412
<b>Age at first GTC (<math>\leq 12</math> or <math>&gt;12</math>)</b>	0.618	0.601*	0.211	0.875	0.8	0.318
<b>Seizure-free patients with late onset GTC: AED discontinuation / seizure recurrence</b>	<b>0.011</b>	<b>0.013*</b>	<b>0.071</b>	<b>0.4</b>	<b>0.25</b>	<b>0.133</b>
<b>AED treatment leads to remission of GTC</b>	<b>0.023</b>	<b>0.012*</b>	<b>1</b>	<b>0.25</b>	<b>0.76</b>	<b>1</b>
<b>GTC preceded by BMS</b>	<b>0.03</b>	<b>0.03*</b>	<b>0.111</b>	<b>0.5</b>	<b>0.333</b>	<b>0.2</b>
<b>Chronodependency of GTC</b>	0.834	0.826*	0.842	0.125	0.696	0.25
<b>Chronodependency of BMS</b>	0.885	0.88*	0.571	0.4	0.667	0.308
<b>Occurance of BMS in series</b>	0.258	0.243*	0.2	0.6	0.5	0.273
<b>JME specific EEG discharges</b>	0.21	0.197*	0.95	0.2	0.704	0.667
<b>JME specific EEG discharges</b>	0.416	0.398*	0.75	0.4	0.714	0.444
<b>Photosensitivity</b>	0.535	0.519*	0.524	0.6	0.733	0.376
<b>Photosensitivity in SF patients: AED +/-</b>	<b>0.04</b>	<b>0.05**</b>	<b>0.667</b>	<b>0.833</b>	<b>0.909</b>	<b>0.5</b>
<b>Family history of IGE</b>	0.968	0.467*	0.095	0.9	0.667	0.321
<b>Family history of JME</b>	0.599	0.584*	0.3	0.6	0.6	0.3
<b>JME developing from CAE</b>	0.117	0.109*	0.143	0.6	0.429	0.25
<b>No. of AED (at time of follow-up)</b>	<b>0.011</b>	<b>0.023*</b>	<b>0.81</b>	<b>0.6</b>	<b>0.81</b>	<b>0.6</b>
<b><i>Metrically Scaled Data</i></b>						
<b>Age at epilepsy onset</b>	0.982	0.659*				
<b>Time from diagnosis until seizure freedom</b>	<b>0.003</b>	<b>0.022*</b>				
<b>Seizure types</b>	0.439	0.671*				
<b>No. of AED (in total)</b>	0.118	0.34*				
<b>Duration of AED treatment</b>	0.854	0.918*				

**Table 3:** AED antiepileptic drug; AED +/- with / without AED; BMS bilateral myoclonic seizure; CAE childhood absence epilepsy; EEG electroencephalography; GTC generalized tonic clonic seizure; IGE idiopathic generalized epilepsy; JME juvenile myoclonus epilepsy; SF seizure-free; \* Chi-square test; \*\* Fisher exact test.



Fahrerlaubnis: j  n  fährt aktuell Auto: j  n

---

**Allgemeine Anamnese:**

Größe:  cm    Gewicht:  kg    BMI:

Alkohol:                    j  n     regelmäßig: j  n     von  bis   
Menge: ...../T

Verschlechterung der Anfallssituation durch Alkohol:    j  n

Nikotin: j  n                      py

Drogen: j  n                     Welche: .....

Dauer des Konsums:  Monate

Verschlechterung der Anfallssituation: j  n

Schlaf:  Std. / Nacht                    regelmäßige Schlafhygiene: j  n  seit ca:  J

Durchschlaf- / Einschlafstörungen  seit :  J

---

**Eigenanamnese:**

Internistische Erkrankungen:    Kardiologisch  Welche: .....

Gastroenterologisch:  Welche: .....

Nephrologisch :  Welche: .....

Pulmologisch:  Welche: .....

Hämatologisch/ Onkologisch:  Welche: .....

Rheumatologisch:  Welche: .....

Psychiatrische Komorbidität:    Depressionen: j  n  seit:  J

Andere Affektive Störungen: j  n

Welche: .....

Seit:

Schizophrenie: j  n  ED:

Neurotische Störungen: j  n

Welche: .....

(Angststörungen, Zwang, somatoform, Anpassungsstörungen, dissoziative Störungen)



Seit:

Persönlichkeitsstörungen: j  n

Verhaltensauffälligkeiten: j  n

Welche: .....  
(Essstörungen, Schlafstörungen)

Seit:

Suchterkrankungen: j n

Welche: .....

Seit:

Andere Erkrankungen: Gynäkologisch:  Welche: .....

Urologie:  Welche: .....

Augenheilkunde:  Welche: .....

HNO:  Welche: .....

Orthopädie:  Welche: .....

---

**Allgemeine Medikamentenanamnese:**

Internistische Medikamente: j  n  Welche/ seit wann: .....

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Psychiatrische Medikamente: j  n  Welche/seit wann: .....

.....  
.....

andere/ seit wann: .....

.....  
.....

Manifestationsalter:  Lj.Erstdiagnose : Übergang v. pyknolept. Absence-Epilepsie des Kindesalters ü. JAE zu JME: j  n Anfallsfrei: j  n  wenn j, seit: ..Fieberkrämpfe in der Anamnese: j  n Familienanamnese positiv für JME?  positiv für IGE?: Positiv für andere Epilepsien:  Welche: .....Welches Familienmitglied(er) betroffen? .....  
.....

---

**Anfallsformen:**1.) GTC j  n initialer Anfall der JME: j  n führte zur ersten Kontaktaufnahme mit Arzt: j  n Anzahl der GTC insgesamt: 1-10  11-20  21-30 31-40  41-50  >50 >100  .....Frequenz: initial: /Woche /Monat /Jahraktuell: /Woche /Monat /Jahr

in der Zwischenzeit: siehe Anlage 1

(bitte Anfallskalender kopieren):

Provokationsfaktoren bekannt: j  n Welche: Aufwecken aus dem Schlaf Schlafentzug Alkoholgenuss am Vorabend Stress

Einnahme/Entzug von entspann. Drogen

Chronodependenz: j  n  Tageszeit .....

Eingeleitet durch Salve von Myoklonien?:  
nie   
einmal   
gelegentlich   
häufig   
immer

letzter GM am ..

## 2.) Bilaterale Myoklonische Anfälle

initial: j  n

fürhten zur ersten Kontaktaufnahme mit Arzt: j  n

Intensität: mit Sturzereignissen j  n

in Serie: j  n  Anzahl:

Frequenz: initial: /Tag /Woche /Monat /Jahr

aktuell: /Tag /Woche /Monat /Jahr

in der Zwischenzeit: siehe Anlage 2

(bitte Anfallskalender kopieren):

in Clustern: j  n

letzter Anfall: ..

Chronodependenz: j  n  Tageszeit .....

Provokationsfaktoren bekannt: j  n

Welche: Aufwecken aus dem Schlaf

Schlafentzug

Alkoholgenuss am Vorabend

Stress

Einnahme/Entzug von entspann. Drogen

## 3.) Absencen

j  n

initial: j  n

letzter Anfall: ..

Frequenz: initial: /Tag /Woche /Monat /Jahr

aktuell: /Tag /Woche /Monat /Jahr

**in der Zwischenzeit: siehe Anlage 3**

(bitte Anfallskalender kopieren):

letzter Anfall: ..

Chronodependenz: j  n  Tageszeit .....

Auftreten in Clustern: j  n

Provokationsfaktoren bekannt: j  n

Welche: Hyperventilation

Fotostimulation

Emotionale Situationen

(Sorgen, Angst, Überraschung, Verlegenheit)

Schlafmangel

Langeweile

Absencen-Status:  Anzahl: ..... wann: ..

..

..

..

Myklonischer Status:  Anzahl: ..... wann: ..

..

..

..

GM-Status:  Anzahl: ..... wann: ..

..

..

..

Provoziert: y  n

durch Medikamente

Welche: .....

Schlafentzug

Aufwecken aus dem Schlaf

Vergessene Medikamenteneinnahme

Alkoholkonsum

Andere: .....

---

Wurde regelmäßig ein Neurologe konsultiert? y  n

Wurde regelmäßig ein Epilepsiezentrum/Spezialambulanz besucht? y  n

In welchen Abständen?  Monate

Wann zuletzt? ..

Wo? .....

Compliance: gut  mäßig  schlecht

Notizen:



**Anlage 1:            Generalisiert tonisch-klonische Anfälle**

**Jahr:            Frequenz:**

□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr
□□□□	□□/Woche	□□/Monat	□□/Jahr

---

**Anlage 2:          Bilateral Myoklonische Anfälle**

**Jahr:                  Frequenz:**

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

□□□□      □□/Woche    □□/Monat    □□/Jahr

---



### Anlage 3: Absenzen

Jahr:

Frequenz:

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr

/Woche /Monat /Jahr