Angelman e.V.
Wir. Schaffen. Zuversicht.

Behandlungsansprechen auf anfallssuppressive Medikamente bei Kindern mit Angelman-Syndrom

Originaltitel: *Treatment responses to antiseizure medication in children with Angelman syndrome*

Lena Manssen[a,b,*], Patrick Pfarrer[a], Janina Gburek-Augustat[c], Ilona Krey[d], Leonie Nicolai[a,b], Malin Zaddach[a,b], Johannes R. Lemke[d,e], Ingo Borggraefe[a,b], Christine Makowski[a,b]

[a] Division of Pediatric Neurology, Developmental Medicine and Social Pediatrics, Department of Pediatrics, Dr. von Hauner'sche Children's Hospital, University Hospital, Ludwig Maximilian University Munich, Lindwurmstraße 4, Munich, 80337, Germany
[b] Comprehensive Epilepsy Center, Ludwig Maximilian University Munich, Munich, Germany
[c] Division of Neuropediatrics, Hospital for Children and Adolescents, University Hospital Leipzig, Liebigstrasse 20a, Leipzig, 04103, Germany
[d] Institute of Human Genetics, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Germany
[e] Center for Rare Diseases, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Germany
(Institutionsangaben wie im Original)

Hinweis zur Übersetzung

Dieses Dokument ist eine mithilfe künstlicher Intelligenz (KI) erstellte deutsche Übersetzung des englischsprachigen Originalartikels. Trotz sorgfältiger Prüfung können Übersetzungsfehler nicht ausgeschlossen werden. **Alle Angaben erfolgen daher ohne Gewähr.** Maßgeblich ist ausschließlich die englische Originalfassung. Die Übersetzung wurde weder von den Autorinnen und Autoren noch vom Verlag geprüft oder autorisiert. Sie ersetzt keine ärztliche Beratung; Entscheidungen zur Medikation trifft das behandelnde ärztliche Team.

Quelle und Lizenz: Manssen L, Pfarrer P, Gburek-Augustat J, Krey I, Nicolai L, Zaddach M, Lemke JR, Borggraefe I, Makowski C. Treatment responses to antiseizure medication in children with Angelman syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology* 65 (2026) 1–7. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2026.09.001. © 2026 The Authors. Veröffentlicht von Elsevier Ltd im Auftrag der European Paediatric Neurology Society. Open-Access-Artikel unter der Lizenz CC BY 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). **Vorgenommene Änderungen:** Übersetzung ins Deutsche, Abbildungen mit deutschen Beschriftungen neu gezeichnet (Werte unverändert), Tabellen und Layout neu gesetzt, Übersetzungshinweise ergänzt. Eingegangen 23. Januar 2026; überarbeitete Fassung 30. Juni 2026; angenommen 6. September 2026; online verfügbar seit 7. September 2026. Open-Access-Finanzierung über Projekt DEAL.

Schlüsselwörter: Angelman-Syndrom · Epilepsie · Anfallssuppressive Medikamente

Zusammenfassung (Abstract)

Hintergrund: Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine seltene neurologische Entwicklungsstörung, bei der bis zu 90 % der Kinder von einer Epilepsie betroffen sind. Obwohl mehrere Studien anfallssuppressive Medikamente (ASM) bei Kindern mit AS untersucht haben, unterscheiden sich die bevorzugten ASM von Land zu Land. Zudem sind in den letzten Jahren neue ASM in der klinischen Praxis verfügbar geworden, deren Einfluss auf die Epilepsiebehandlung bei Kindern mit AS jedoch unklar bleibt. Wir berichten über die Häufigkeit der am häufigsten verordneten ASM, die Responderraten und die Rate schwerer Nebenwirkungen von ASM in einer Kohorte zum natürlichen Krankheitsverlauf. Epilepsie und epilepsiebezogene Parameter wurden analysiert, einschließlich der Unterschiede zwischen genetischen Untergruppen.

Methoden: Insgesamt wurden 101 Kinder mit AS, die zwischen 2019 und dem ersten Quartal 2025 das Angelman-Zentrum München besuchten, in diese retrospektive Analyse eingeschlossen. Erfasst wurden Epilepsiemerkmale, die Häufigkeit verordneter ASM, die Responderrate und die Rate schwerer Nebenwirkungen.

Ergebnisse: Eine Epilepsie lag bei 75 % vor, mit höherer Häufigkeit beim Deletionsgenotyp. Die meisten Patienten hatten eher selten Anfälle, jedes fünfte Kind jedoch täglich oder wöchentlich. Die Anfallshäufigkeit war in der frühen Kindheit höher. Eine therapierefraktäre Epilepsie wurde bei 34 % der Kinder mit AS und Epilepsie beobachtet. Die Rate therapierefraktärer Epilepsie und die Anfallslast waren in der Deletionsgruppe höher. Unter den am häufigsten verordneten ASM (Ethosuximid, Levetiracetam und Valproat) zeigten Ethosuximid und Valproat die höchste Responderrate (> 50 % Reduktion der Anfälle) bei 78 % bzw. 75 % der Patienten, dicht gefolgt von Levetiracetam (64 %). Die berichtete Nebenwirkungsrate unterschied sich

zwischen den am häufigsten verordneten Medikamenten nicht.

Schlussfolgerungen: Die drei am häufigsten verordneten ASM (Valproat, Ethosuximid und Levetiracetam) zeigten in unserer Kohorte hohe Responderraten bei Kindern mit Angelman-Syndrom. Die Anfallslast insgesamt und die Raten therapierefraktärer Epilepsie waren niedriger als bisher berichtet. Dies deutet darauf hin, dass die Kombination neuer und etablierter ASM die Anfallsergebnisse in dieser Patientengruppe verbessern könnte.

1. Hintergrund

Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine seltene neurogenetische Erkrankung, die meist durch eine Deletion des mütterlichen Allels in der Chromosomenregion 15q11.2–q13 verursacht wird. Die geschätzte Inzidenz liegt bei 1 zu 15.000 Lebendgeburten. Weitere genetische Mechanismen sind die uniparentale väterliche Disomie (UPD), Imprinting-Defekte und pathogene Varianten im mütterlichen *UBE3A*-Gen [1], [2]. Patienten mit AS zeigen typischerweise eine schwere Entwicklungsverzögerung mit fehlender Lautsprache, Schlafstörungen und Verhaltensauffälligkeiten, gastrointestinale Probleme sowie Epilepsie [1]. Die Epilepsie beginnt meist in der frühen Kindheit und ist beim Deletionssubtyp häufiger als bei UPD, Imprinting-Defekten oder pathogenen *UBE3A*-Varianten (Nicht-Deletionssubtyp) [3]. Die Anfallssemiologie umfasst Absencen, atonische, myoklonische und tonisch-klonische Anfälle sowie fokale Anfälle mit Bewusstseinsstörung [4]. Anfälle in der frühen Kindheit werden häufig durch Fieber ausgelöst [5], [6]. Ein nicht-konvulsiver Status epilepticus (NCSE) ist relativ häufig, insbesondere bei Kindern mit Deletionssubtyp [7]. Häufig eingesetzte anfallssuppressive Medikamente (ASM) sind Valproat, Clobazam, Levetiracetam und Lamotrigin. Welche ASM bevorzugt werden, unterscheidet sich jedoch zwischen Ländern, etwa zwischen den USA und europäischen Ländern wie den Niederlanden [8], [7]. In den letzten Jahren sind neuere Medikamente wie Cannabidiol für die Behandlung therapieresistenter Epilepsien verfügbar geworden, allerdings fehlen Daten zu ihrem Einsatz bei Kindern mit AS [9]. Mit der vorliegenden Studie wollen wir einen Überblick über Epilepsiemerkmale, häufig verordnete ASM einschließlich neuer Behandlungsoptionen, das Therapieansprechen und die Raten schwerer Nebenwirkungen geben. Unterschiede zwischen Deletions- und Nicht-Deletionssubtyp werden dabei hervorgehoben.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese retrospektive Studie analysierte Daten von Kindern mit AS, die zwischen 2019 und dem ersten Quartal 2025 im Angelman-Zentrum München (ACM) gesehen wurden. Bei Kindern, die das ACM regelmäßig besuchten, wurde nach Möglichkeit der erste dokumentierte Besuch herangezogen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (23-511) und der Technischen Universität München (2023-79-S-KK) genehmigt.

2.2 Teilnehmende

Die Daten von 106 Kindern mit genetisch bestätigtem AS, die das ACM besuchten, wurden gesichtet; die Daten von 101 Kindern wurden eingeschlossen. Die Daten von 5 Kindern wurden wegen unvollständiger oder atypischer genetischer Befunde oder unzureichender Erfassung der Epilepsiemerkmale ausgeschlossen. Patienten mit UPD, Imprinting-Defekten und pathogenen *UBE3A*-Varianten wurden zu einer Nicht-Deletionsgruppe zusammengefasst. Von allen Sorgeberechtigten lag eine schriftliche Einwilligung vor.

2.3 Variablen und Messung

Die Anfallsdaten wurden aus der Durchsicht der Krankenakten gewonnen. Die Anfallsarten wurden gemäß der ILAE-Klassifikation von 2025 in fokale, generalisierte und nicht klassifizierte Anfälle eingeteilt [10]. Die aktuelle Anfallshäufigkeit wurde wie folgt kategorisiert: täglich, wöchentlich, monatlich, alle 6 Monate und seltener. Die Responderrate, definiert als Vergleich der Anfallshäufigkeit vor und nach Beginn eines ASM, wurde in folgende Kategorien eingeteilt: keine Anfallsreduktion, Anfallsreduktion um 50–90 % und Anfallsreduktion um > 90 %. Zur Beurteilung des Therapieansprechens war eine Mindestbeobachtungszeit von 6 Monaten erforderlich

(mittlere Beobachtungszeit: 4,2 Jahre, Spanne: 6 Monate bis 16 Jahre). Da detaillierte Angaben zu Nebenwirkungen in den Krankenakten häufig fehlten, wurde die Rate schwerer Nebenwirkungen erfasst, die zum Absetzen des ASM führten. Für AS-Patienten mit Epilepsie wurden die mittlere Anzahl aktuell eingesetzter ASM und die Gesamtzahl der im bisherigen Leben eingesetzten ASM berechnet. Für die Untergruppe mit Epilepsie wurden der Anteil der AS-Patienten mit Monotherapie und mit Polypharmakotherapie sowie die Rate therapierefraktärer Epilepsie berechnet. Fehlende Daten aus unvollständigen Krankenakten wurden als fehlend markiert und von der Datenanalyse ausgeschlossen.

2.4 Statistische Analyse

Es wurden deskriptive Statistiken berechnet, darunter Häufigkeiten und Prozentangaben für kategoriale Variablen sowie Mittelwerte mit Standardabweichung (SD), Konfidenzintervall (KI) und Spannweite für stetige Variablen. Gruppenvergleiche zwischen Deletions- und Nicht-Deletionsgruppe erfolgten für stetige Variablen je nach Eignung mit dem unabhängigen, zweiseitigen t-Test oder dem Mann-Whitney-U-Test. Für kategoriale Variablen wurden je nach Eignung der χ^2-Test bzw. der exakte Test nach Fisher verwendet. Die (zweiseitigen) p-Werte wurden mit der Holm-Korrektur für multiples Testen adjustiert. Adjustierte p-Werte < 0,05 galten als statistisch signifikant. Die Datenanalyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics, Version 29.0; die Tabellen wurden mit Microsoft Excel, Version 16.98, erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Demografie

Zwischen 2019 und dem ersten Quartal 2025 wurden bei 101 Kindern mit AS während ihres Besuchs im Angelman-Zentrum München Daten zu Epilepsie, ASM, Wirksamkeit der Behandlung und Raten schwerer Nebenwirkungen erhoben. 76 Kinder hatten einen Deletionsgenotyp und 25 Kinder einen Nicht-Deletionsgenotyp. Die Gesamtprävalenz der Epilepsie lag bei 75 %. Das mittlere Alter bei Epilepsiebeginn betrug 1,8 Jahre. Die häufigsten Anfallsarten waren generalisierte tonisch-klonische Anfälle (63 %) und Absencen (56 %); 71 % der Patienten mit Epilepsie hatten mehr als eine Anfallsart. Die Prävalenz eines nicht-konvulsiven Status epilepticus (NCSE) lag bei Patienten mit Epilepsie bei 34 % (Tabelle 1).

Tabelle 1 · Demografie der 101 Kinder mit AS, die zwischen 2019 und dem ersten Quartal 2025 das Angelman-Zentrum München besuchten.

Merkmal	Wert
N	101
Geschlecht männlich/weiblich, n (%)	44 (43,6 %) / 57 (56,4 %)
Alter beim Besuch in der Angelman-Ambulanz in Jahren, MW [KI] (SD, Spanne)	6,28 [5,42; 7,13] (± 4,332; 17)
Genetischer Subtyp, n (%)	
Deletion	76 (75 %)
Nicht-Deletion gesamt	25 (25 %)
Imprinting-Defekt	8 (8 %)
Pathogene *UBE3A*-Variante	8 (8 %)
UPD	9 (9 %)
Epilepsie, n (%)	76 (75 %)
Alter bei Epilepsiebeginn in Jahren, MW [KI] (SD, Spanne)	1,8 [1,419; 2,252] (± 1,787; 8)
Anfallsarten, n (% der Patienten mit Epilepsie)	
Fokaler Anfall	13 (17 %)
Generalisierter Anfall	
tonisch-klonischer Anfall	48 (63 %)
Absence	43 (56 %)
myoklonischer Anfall	31 (41 %)
atonischer Anfall	25 (33 %)
Nicht klassifizierter Anfall	17 (22 %)
Nicht-konvulsiver Status epilepticus (NCSE)	26 (34 %)
Mehr als eine Anfallsart	54 (71 %)

3.2 Epilepsiebezogene Parameter

Der erste Anfall trat bei 90,5 % der Patienten vor dem Alter von 5 Jahren auf; kein Kind hatte seinen ersten Anfall nach dem Alter von 8 Jahren. Während die meisten Kinder mit AS eher selten Anfälle hatten (d. h. monatlich, alle sechs Monate oder noch seltener), hatten etwa 20 % eine hohe Anfallslast mit täglichen oder wöchentlichen Anfällen. Kinder im Alter von 11–17 Jahren zeigten eine geringere Anfallshäufigkeit als jüngere Kinder im Alter von 10 Jahren und darunter (Abb. 1).

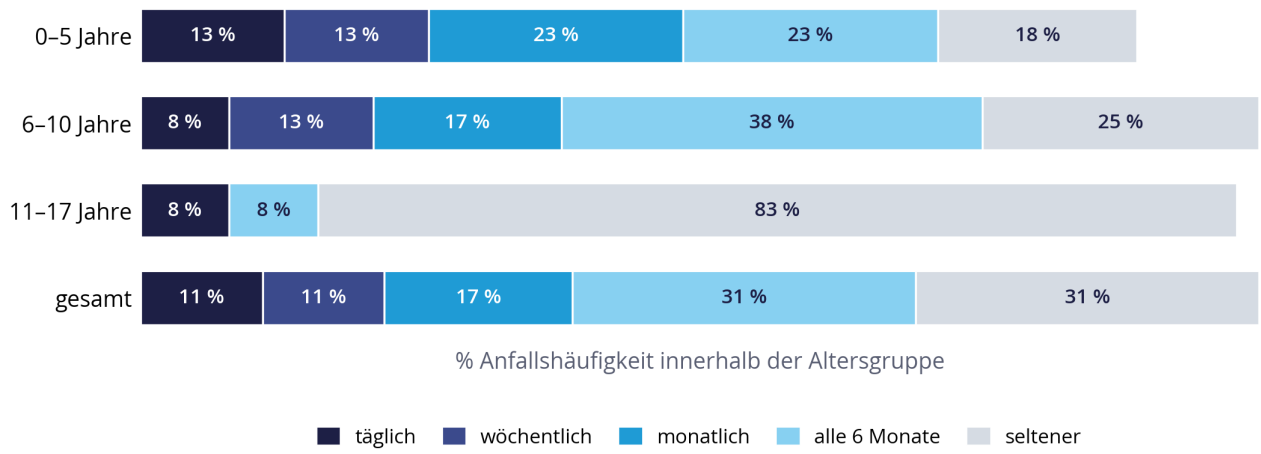

Abb. 1 · Anfallshäufigkeit (täglich, wöchentlich, monatlich, alle 6 Monate, seltener) je Altersgruppe (0–5 Jahre, 6–10 Jahre, 11–17 Jahre) und über alle Altersgruppen (in % der Altersgruppe). *Für die Übersetzung neu gezeichnet; Werte aus dem Original.*

3.3 Anfallssuppressive Medikamente bei Kindern mit AS und Epilepsie

Das mittlere Alter bei Beginn der ASM-Therapie lag bei 1,77 Jahren. Im Durchschnitt wurden Kinder mit Epilepsie im Laufe ihres bisherigen Lebens mit insgesamt 2,01 ASM behandelt; zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhielten sie im Mittel 1,21 ASM. 37,6 % aller Kinder und 17,1 % der Kinder mit Epilepsie erhielten zum Zeitpunkt der Erhebung kein ASM. 48,7 % der Kinder mit Epilepsie erhielten eine Monotherapie, 34,2 % eine Polytherapie; die höchste Rate an Polypharmakotherapie wurde in der Altersgruppe der 6- bis 10-Jährigen beobachtet. Eine therapierefraktäre Epilepsie (definiert als Versagen von zwei gut vertragenen und angemessen gewählten ASM) lag bei 34,2 % der Kinder mit AS und Epilepsie vor (Tabelle 2).

Die am häufigsten verordneten ASM waren Levetiracetam (25 %), Ethosuximid (22 %) und Valproat (21 %), gefolgt von Lamotrigin (7 %), Clobazam (7 %), Sultiam (7 %) und Cannabidiol (6 %). Auch als Erstlinien-ASM wurden am häufigsten Levetiracetam (40 %), Valproat (24 %) und Ethosuximid (15 %) eingesetzt, gefolgt von Sultiam (10 %). Andere ASM wurden selten als Ersttherapie verwendet (Abb. 2). Interessanterweise wurde Sultiam verabreicht, obwohl sich in den Krankenakten kein dokumentierter CSWS (kontinuierliche Spike-Wave-Aktivität im Tiefschlaf) fand.

Ethosuximid zeigte eine Responderrate von 78 % (> 50 % Anfallsreduktion), darunter 33 % mit > 90 % Anfallsreduktion; Valproat zeigte eine Responderrate von 75 %. Levetiracetam hatte eine Responderrate von 64 % (Abb. 3).

Belastbare Aussagen zur Wirksamkeit anderer ASM waren wegen der geringen Zahl behandelter Kinder nur eingeschränkt möglich. So erhielten 9 Kinder Cannabidiol, mit einer Responderrate von 75 % (Abb. 3).

Zur Behandlung eines NCSE bei Kindern mit AS wurden folgende Medikamente eingesetzt: Diazepam (n = 10), Valproat (n = 4), Ethosuximid (n = 3), Levetiracetam (n = 3), andere Benzodiazepine (n = 3) und sonstige (n = 3).

Tabelle 2 · Merkmale der Anwendung anfallssuppressiver Medikamente bei Kindern mit AS und Epilepsie; therapierefraktäre Epilepsie ist definiert als Einsatz von mehr als 2 ASM im bisherigen Leben des Patienten.

Merkmale der ASM-Anwendung bei Kindern mit AS und Epilepsie	Wert
Alter bei erster Medikation in Jahren, MW [KI] (SD, Spanne)	1,77 [1,388; 2,149] (± 1,366; 6)
Insgesamt eingesetzte ASM im bisherigen Leben, MW [KI] (SD, Spanne)	2,01 [1,59; 2,43] (± 1,84; 11)
Aktuell eingesetzte ASM, MW [KI] (SD, Spanne)	1,21 [1,02; 1,41] (± 0,853; 3)
Aktuell keine Medikation, n (% aller Patienten; % der Patienten mit Epilepsie)	38 (37,6 %; 17,1 %)
Monotherapie, n (% der Patienten mit Epilepsie)	37 (48,7 %)
Polytherapie, n (% der Patienten mit Epilepsie)	26 (34,2 %)
Therapierefraktäre Epilepsie, n (% der Patienten mit Epilepsie)	26 (34,2 %)

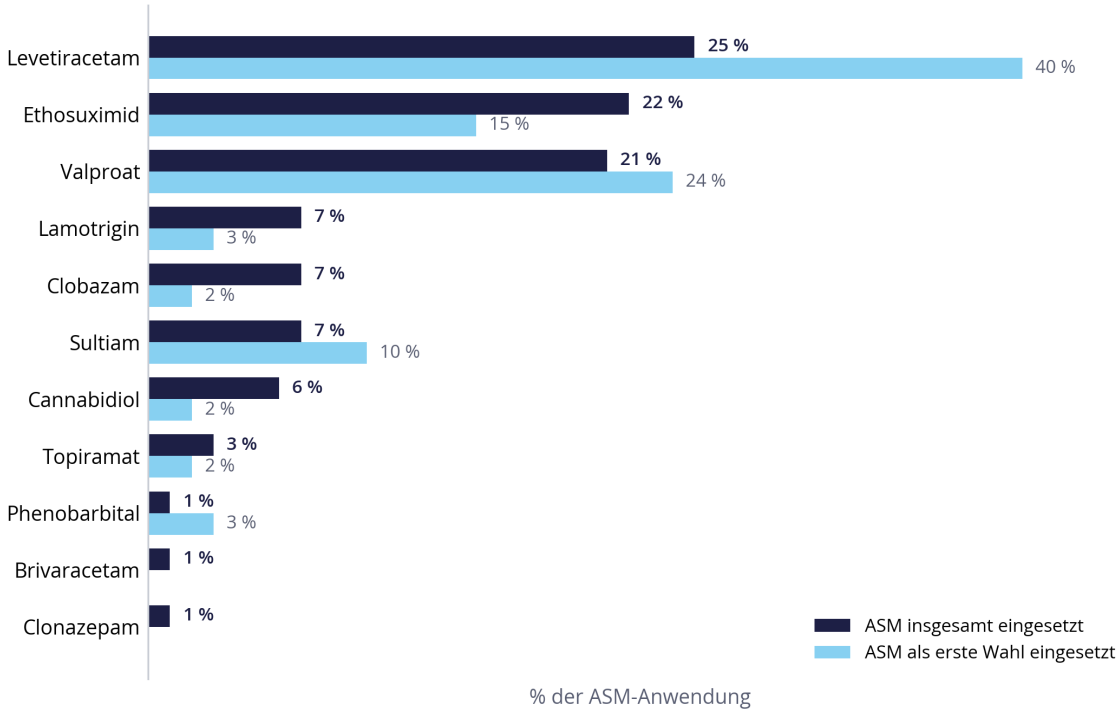

Abb. 2 · Häufigkeit der bei Kindern mit Angelman-Syndrom (AS) verordneten anfallssuppressiven Medikamente (ASM): insgesamt eingesetzte ASM und als erste Wahl eingesetzte ASM bei Kindern mit AS (in %). *Für die Übersetzung neu gezeichnet; Werte aus dem Original.*

Die Responderrate der drei am häufigsten eingesetzten ASM Ethosuximid, Levetiracetam und Valproat wurde für verschiedene Anfallsarten ausgewertet, um zu prüfen, ob die Responderrate von Ethosuximid auf die hohe Prävalenz von Absencen bei Kindern mit AS zurückzuführen ist (Tabelle 3). Ethosuximid, Valproat und Levetiracetam zeigten bei den meisten Patienten eine Anfallsreduktion von > 50 % sowohl bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen als auch bei generalisierten Absencen.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Medikation führten, unterschied sich zwischen den drei am häufigsten verordneten ASM Ethosuximid, Valproat und Levetiracetam nicht (14 %, 15 % bzw. 15 %). Mildere Nebenwirkungen entsprachen den bekannten Nebenwirkungen der jeweiligen ASM (beispielhaft seien von Eltern berichtete Nebenwirkungen genannt: gastrointestinale Beschwerden wie Reflux unter Ethosuximid, Tremor und erhöhte Leberwerte unter Valproat sowie eine Verstärkung von Verhaltensproblemen unter Levetiracetam).

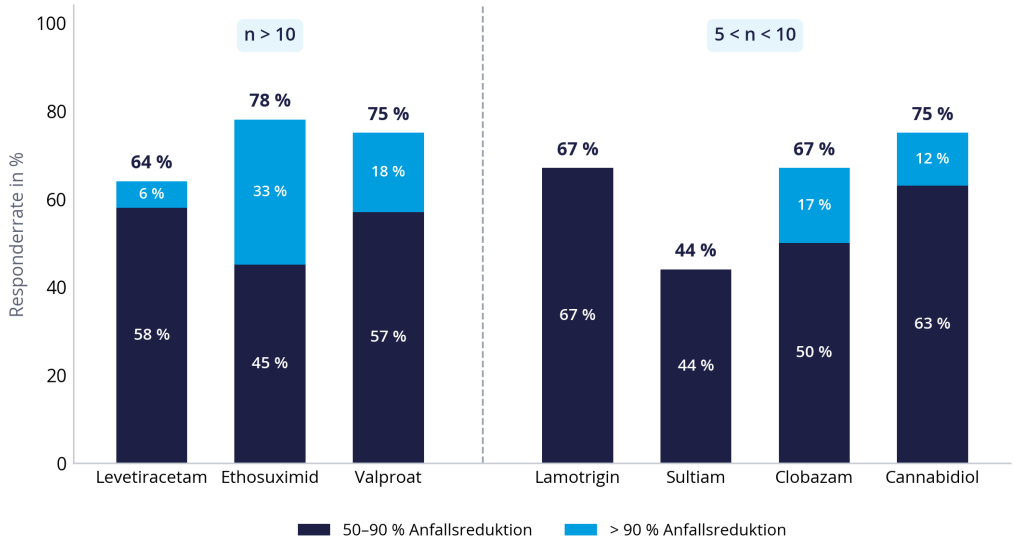

Abb. 3 · Responderrate (> 50 % Reduktion der Anfälle) der bei Kindern mit AS eingesetzten anfallssuppressiven Medikamente (einschließlich > 90 % und 50–90 % Anfallsreduktion). *Für die Übersetzung neu gezeichnet; Werte aus dem Original.*

Tabelle 3 · Anzahl der Non-Responder und Responder (> 50 % Reduktion der Anfälle) für Levetiracetam (LEV), Valproat (VPA) und Ethosuximid (ETX) bei den häufigsten Anfallsarten bei Kindern mit AS. *Abkürzungen LEV, VPA, ETX für die Übersetzung ergänzt.*

Anfallsart	LEV Non-Resp.	LEV Responder	VPA Non-Resp.	VPA Responder	ETX Non-Resp.	ETX Responder
Fokale Anfälle (n)	2	3	0	3	0	2
Generalisierte tonisch-klonische Anfälle (n)	5	18	2	11	0	9
Generalisierte Absencen (n)	3	11	0	15	2	12
Generalisierte myoklonische Anfälle (n)	1	7	0	12	1	12
Generalisierte atonische Anfälle (n)	1	3	0	9	0	7

3.4 Epilepsie in der Deletions- versus Nicht-Deletionsgruppe

In der Deletionsgruppe fand sich eine höhere Epilepsieprävalenz (84 %) als in der Nicht-Deletionsgruppe (48 %) (p = 0,009). Das mittlere Alter bei Anfallsbeginn lag in der Deletionsgruppe bei 1,59 Jahren und in der Nicht-Deletionsgruppe bei 3,18 Jahren; das Alter bei Beginn der ASM-Therapie war ähnlich (1,6 Jahre in der Deletions- gegenüber 3,0 Jahren in der Nicht-Deletionsgruppe). Kinder der Deletionsgruppe hatten eine höhere Anfallslast; mehr Kinder hatten tägliche oder wöchentliche Anfälle. Ein NCSE lag bei 31 % der Patienten der Deletionsgruppe und bei 8 % der Patienten der Nicht-Deletionsgruppe vor. Sowohl die mittlere Anzahl der im bisherigen Leben eingesetzten ASM als auch die Anzahl der aktuell eingesetzten ASM waren in der Deletionsgruppe höher. Eine Polypharmakotherapie war bei Kindern mit Epilepsie in der Deletionsgruppe häufiger (35,9 %) als in der Nicht-Deletionsgruppe (16 %). Eine therapierefraktäre Epilepsie war bei Kindern mit Epilepsie in der Deletionsgruppe häufiger (31,6 %) als in der Nicht-Deletionsgruppe (8 %). 68 % der Kinder der Nicht-Deletionsgruppe erhielten zum Zeitpunkt der Erhebung kein ASM (Tabelle 4).

Tabelle 4 · Vergleich von Epilepsie und epilepsiebezogenen Parametern in der Deletions- versus Nicht-Deletionsgruppe; die p-Werte wurden mit der Holm-Korrektur adjustiert; * statistisch signifikant.

Merkmal	Deletion	Nicht-Deletion	adj. p-Wert
Epilepsie, n (% der genetischen Untergruppe)	64 (84 %)	12 (48 %)	p = 0,009*
NCSE, n (% der genetischen Untergruppe)	24 (31 %)	2 (8 %)	p = 0,128
Anfallshäufigkeit			
täglich, n (%)	8 (13 %)	0	
wöchentlich, n (%)	7 (11 %)	1 (8 %)	
monatlich, n (%)	10 (16 %)	3 (25 %)	
alle sechs Monate, n (%)	19 (30 %)	4 (33 %)	
seltener, n (%)	19 (30 %)	4 (33 %)	
Alter bei Epilepsiebeginn in Jahren, MW [KI] (SD, Spanne)	1,59 [1,195; 1,999] (± 1,583; 8,00)	3,18 [1,623; 4,738] (± 2,316; 8,00)	p = 0,128
Alter bei erster Medikation in Jahren, MW [KI] (SD, Spanne)	1,60 [1,24; 1,976] (± 1,238; 6,00)	3,0 [1,123; 4,877] (± 1,789; 5,00)	p = 0,128
Insgesamt eingesetzte ASM im bisherigen Leben, MW [KI] (SD, Spanne)	2,19 [1,71; 2,66] (± 1,901; 11)	1,08 [0,39; 1,77] (± 1,084; 3)	p = 0,265
Aktuell eingesetzte ASM, MW [KI] (SD, Spanne)	1,3 [1,08; 1,51] (± 0,849; 3)	0,75 [0,27; 1,23] (± 0,754; 2)	p = 0,246
Aktuell keine Medikation, n (% der genetischen Untergruppe)	21 (27,6 %)	17 (68 %)	p = 0,009*
Aktuell keine Medikation bei Patienten mit Epilepsie, n (% der Patienten mit Epilepsie innerhalb der genetischen Untergruppe)	10 (15,6 %)	5 (42 %)	p = 0,265
Monotherapie, n (% der Patienten mit Epilepsie innerhalb der genetischen Untergruppe)	31 (48,4 %)	5 (42 %)	p = 0,759
Polytherapie, n (% der Patienten mit Epilepsie innerhalb der genetischen Untergruppe)	23 (35,9 %)	2 (16 %)	p = 0,634
Therapierefraktäre Epilepsie, n (% der Patienten mit Epilepsie innerhalb der genetischen Untergruppe)	24 (37,5 %)	2 (16 %)	p = 0,606

4. Diskussion

Die Prävalenz der Epilepsie bei Menschen mit AS wird in mehreren Studien mit bis zu 90 % angegeben [1], [6], [8], [7], [3]. In unserer Kohorte beobachteten wir eine niedrigere Rate von 75 %, mit höherer Prävalenz in der Deletionsgruppe (84 %) als in der Nicht-Deletionsgruppe (48 %). Die niedrigere Gesamtprävalenz in unserer Kohorte ist wahrscheinlich auf das junge mittlere Alter der Kohorte zurückzuführen; einige jüngere Kinder werden künftig noch eine Epilepsie entwickeln. Die meisten Patienten zeigen mehrere Anfallsarten – ein Befund, der sich in unserer Kohorte bestätigt: 71 % der Betroffenen zeigen mehr als eine Anfallsart [4], [6]. Die NCSE-Rate lag in unserer Kohorte bei 34 % der Patienten mit Epilepsie (bzw. 25 % aller Patienten) und steht damit im Einklang mit früheren Daten [7], [11]. Gemäß internationalen Empfehlungen schulen wir Sorgeberechtigte darin, einen NCSE zu erkennen und zu behandeln, da er sich oft mit subtilen Symptomen zeigt [11], [12]. Die ambulante Behandlung mit oralem Diazepam hat sich als gut wirksam bei wenigen Nebenwirkungen erwiesen [11].

Das mittlere Alter beim ersten Anfall lag bei 1,8 Jahren; bei den meisten Kindern begann die Epilepsie vor dem 5. Lebensjahr und bei keinem Kind nach dem 8. Lebensjahr, was mit früheren Befunden übereinstimmt [7], [3], [13], [5]. Das mittlere Alter bei Beginn der Medikation war in der Nicht-Deletionsgruppe höher (3,0 Jahre) als in der Deletionsgruppe (1,6 Jahre). Interessanterweise begannen Kinder der Nicht-Deletionsgruppe die Medikation etwas früher als zu ihrem angegebenen Alter bei Epilepsiebeginn. Dies deutet darauf hin, dass einige aufgrund auffälliger EEG-Befunde und nicht aufgrund klinischer Anfälle behandelt wurden.

Die Anfallshäufigkeit variierte stark. 11 % litten unter täglichen Anfällen. Die Mehrheit hatte jedoch monatlich oder seltener Anfälle. Das deckt sich mit neueren Daten aus den USA und steht im Gegensatz zu früheren Berichten, wonach bis zu 90 % der Patienten von früheren oder aktuellen täglichen Anfällen berichten [3], [4]. Die Analyse nach Altersgruppen ergab eine geringere Anfallslast in der älteren Altersgruppe, insbesondere bei Jugendlichen (11–17 Jahre). Dies stützt frühere Befunde aus Längsschnittstudien, wonach sich die Epilepsie vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter oft bessert [3], [14], [4]. Dennoch kann die Epilepsie bis ins Erwachsenenalter fortbestehen oder nach einer anfallsfreien Phase in der Adoleszenz erneut auftreten [15], [13].

Die mittlere Anzahl aktuell verordneter ASM bei Kindern mit AS und Epilepsie war in der Deletionsgruppe höher (1,3) als in der Nicht-Deletionsgruppe (0,75). Dies entspricht Daten aus den USA, die in der Deletionsgruppe Mittelwerte zwischen 1,5 und 1,75 ASM zeigen [3]. Eine therapierefraktäre Epilepsie war seltener als bisher berichtet. Während Valente et al. bei 84 % der Patienten eine therapierefraktäre Epilepsie fanden [4], hatten in unserer Studie 34 % der Kinder mit Epilepsie eine therapierefraktäre Epilepsie. Bemerkenswerterweise erhielten mehr als ein Drittel aller Kinder unserer Kohorte und zwei Drittel der Nicht-Deletionsgruppe kein ASM. Ein Grund könnte das junge mittlere Alter unserer Kohorte sein. Zudem nehmen manche Eltern eine geringe Anfallshäufigkeit in Kauf, weil sie mögliche Nebenwirkungen von ASM im Blick haben. Eltern ziehen es mitunter vor, Kinder mit ausschließlich fieberbedingten Anfällen mit oralem Diazepam zu behandeln und eine Dauertherapie mit ASM zu vermeiden.

Valproat wird häufig als Erstlinientherapie eingesetzt, auch wenn Bedenken wegen der Nebenwirkungen seinen Einsatz – insbesondere in den USA – verringert haben [5], [6], [7], [8]. Valproat zeigte jedoch hervorragende Responderraten: eine Anfallsreduktion von > 90 % bei 67 % der Patienten und von > 50 % bei den übrigen Patienten [8]. In unserer Kohorte zeigte Valproat eine Responderrate von 75 % und musste nur in 15 % der Fälle wegen schwerer Nebenwirkungen abgesetzt werden. Dies spricht für eine höhere Retentionsrate (Verbleib unter Therapie) als in früheren Berichten, in denen 60 % der Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Wirkungen abbrachen [8]. Eine ähnlich gute Verträglichkeit wurde in einer niederländischen Kohorte beobachtet [7]. Valproat war in unserer Kohorte das am zweithäufigsten eingesetzte Erstlinien-ASM (24 %), hinter Levetiracetam (40 %). In der Studie von Shaaya et al. war Levetiracetam das am häufigsten eingesetzte ASM und zeigte eine sehr überzeugende Wirksamkeit: 86 % der Patienten hatten eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um > 90 % [8]. Unsere Ergebnisse bestätigten diese ausgezeichnete Wirksamkeit nicht: Die Responderrate lag bei 64 %, und nur 6 % erreichten eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um > 90 %.

Ethosuximid, das bei Absencen breit eingesetzt wird und für sein günstiges Nebenwirkungsprofil bekannt ist, war in unserer Kohorte das am dritthäufigsten verordnete ASM, wurde aber häufiger eingesetzt als in großen Studien zum natürlichen Verlauf aus den USA (8 %) und den Niederlanden (15 %) [16], [6], [7]. Es zeigte mit 33 % die höchste Rate an Anfallsreduktion um > 90 %. Die Wirksamkeit auf verschiedene Anfallsarten zu beurteilen, war sehr schwierig, da viele Patienten an mehreren Anfallsarten leiden. Obwohl wir bei einigen Kindern nach Beginn mit Ethosuximid eine Reduktion generalisierter tonisch-klonischer Anfälle sahen, sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, da Ethosuximid möglicherweise als Zusatztherapie eingesetzt wurde. Ob der Einsatz von Ethosuximid auf generalisierte tonisch-klonische Anfälle ausgeweitet werden kann, bleibt zu klären. Interessanterweise wurde in einem Mausmodell mit heterozygotem Defizit des Gens für die β3-Untereinheit des $GABA_A$-Rezeptors eine positive Wirkung von Ethosuximid auf EEG-Auffälligkeiten gefunden. Der Deletionsgenotyp beinhaltet einen heterozygoten Verlust des Gens für die $GABA_A$-β3-Untereinheit, was zum schwerer betroffenen Phänotyp der Deletionsuntergruppe beitragen könnte [17], [18].

Aufgrund kleiner Fallzahlen (n < 10) sind Schlussfolgerungen zu anderen ASM (z. B. Topiramat, Lamotrigin und Cannabidiol) nur eingeschränkt möglich. Topiramat, ein in den USA breit eingesetztes ASM, wurde in unserer Kohorte selten verwendet, wahrscheinlich wegen seiner bekannten Nebenwirkungen auf Kognition und Appetit [14]. Lamotrigin – gemäß internationalen Leitlinien Mittel der ersten Wahl bei fokaler und Mittel der

zweiten Wahl bei generalisierter Epilepsie – wurde nur in einigen Fällen verordnet. In einer Fallserie mit fünf Patienten mit refraktären Anfällen zeigte Lamotrigin als Zusatztherapie überzeugende Effekte [19]. Lamotrigin wirkt als Natriumkanalblocker, verstärkt in vitro aber auch die Expression der $GABA_A$-β3-Untereinheit [20]. Es könnte bei Kindern mit AS in refraktären Fällen als Zusatztherapie erwogen werden.

In unserer Kohorte zeigte sich ein wachsendes Interesse an therapeutischem Cannabidiol; neun Patienten erhielten Cannabidiol. Die Responderrate von 75 % war mit der der anderen verordneten ASM vergleichbar. Cannabidiol ist zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsie beim Dravet-Syndrom und beim Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen, und präklinische Daten deuten auf ein Potenzial beim AS hin [21], [22], [23]. Ein Fallbericht über die erfolgreiche Behandlung eines NCSE mit Cannabidiol nach Versagen von Valproat und Levetiracetam ist vielversprechend; es sind jedoch weitere klinische Studien nötig, um Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern mit AS zu beurteilen [24].

Diese Studie hat mehrere Limitationen. Die Daten wurden retrospektiv über einen Zeitraum von bis zu 16 Jahren erhoben, was die interne Validität beeinträchtigen könnte. Die Kinder mit AS wurden nicht nach Schweregrad-Scores oder Ergebnissen neuropsychologischer Testungen stratifiziert. Die Anfälle wurden gemäß ILAE klassifiziert. Der Anteil nicht klassifizierter Anfallsarten war hoch, und viele Patienten zeigten mehrere Anfallsarten. Die Effekte einzelner ASM ließen sich nicht isolieren, und synergistische Effekte einer Polytherapie konnten nicht ausgewertet werden. Ethosuximid zeigte eine überzeugende Anfallsreduktionsrate. Ob dies jedoch seine bekannte Wirksamkeit bei generalisierten Absencen widerspiegelt oder auf eine mögliche Wirksamkeit bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen hinweist, muss weiter untersucht werden. Mildere Nebenwirkungen wurden nicht strukturiert und vollständig erfasst. Folglich wurde in dieser Studie nur die Rate schwerer Nebenwirkungen betrachtet, die zum Absetzen des ASM führten; die Gesamtrate an Nebenwirkungen wird dadurch unterschätzt. Da Eltern aus verschiedenen Behandlungszentren im deutschsprachigen Raum ihre Kinder im Angelman-Zentrum München vorstellten und über den ASM-Einsatz bei ihren Kindern berichteten, fehlten häufig Angaben zu Dosierungen und Serumspiegeln; diese konnten daher in dieser klinischen Studie nicht berichtet werden. Da unsere klinische Studie kein prospektives Längsschnittdesign hat, schränkt das Fehlen von Längsschnittdaten Schlussfolgerungen über den natürlichen individuellen Verlauf der Erkrankung ein. Um die Überlegenheit eines ASM zu klären und Erst- und Zweitlinienbehandlungen für Kinder mit AS zu empfehlen, ist eine kontrollierte randomisierte Studie erforderlich.

5. Schlussfolgerung

In dieser Studie haben wir Daten einer Kohorte von 101 Kindern mit AS aus deutschsprachigen Ländern vorgestellt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine therapierefraktäre Epilepsie bei Kindern mit AS weiterhin eine Herausforderung darstellt, aber seltener zu sein scheint als bisher berichtet. Dies könnte die Vorteile optimierter Behandlungsstrategien widerspiegeln, die etablierte und neuere ASM kombinieren. Die hohe Abbruchrate von Valproat konnten wir nicht bestätigen, ebenso wenig stützen unsere Daten die allgemeine Skepsis von Sorgeberechtigten gegenüber seinem Einsatz. Wir fanden überzeugende Anfallsreduktionsraten für Valproat und Ethosuximid, dicht gefolgt von Levetiracetam. In künftigen Studien möchten wir der Frage nachgehen, ob der Einsatz von Ethosuximid bei Menschen mit AS über die Behandlung generalisierter Absencen hinaus ausgeweitet werden kann. Wir empfehlen, anfallssuppressive Medikamente entsprechend der individuellen klinischen Indikation und im Einklang mit internationalen Leitlinien auszuwählen. Eine engmaschige Kontrolle von Therapieansprechen und Verträglichkeit sowie eine klare Kommunikation mit den Sorgeberechtigten über mögliche Nebenwirkungen sind entscheidend, um die Therapietreue zu erhalten und das Behandlungsergebnis zu optimieren.

Erklärungen

Ethik-Genehmigung: Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (23-511) und der Technischen Universität München (2023-79-S-KK) genehmigt. Für die Studie wurde von allen Sorgeberechtigten eine schriftliche Einwilligung eingeholt. Eine Einwilligung der Sorgeberechtigten zur Veröffentlichung war nicht erforderlich.

Einwilligung zur Veröffentlichung: Alle Autorinnen und Autoren bestätigen, dass der Artikel nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Alle Autorinnen und Autoren bestätigen, dass sie die endgültige Fassung des Manuskripts gelesen und genehmigt haben. Sie bestätigen, dass sie die Richtlinien dieser Zeitschrift zur ethischen Publikation gelesen haben und dass dieser Bericht diesen Richtlinien entspricht.

Verfügbarkeit der Daten: Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie stützen, sind auf begründete Anfrage bei der korrespondierenden Autorin erhältlich.

Beiträge der Autorinnen und Autoren: Lena Manssen: Datenerhebung, Analyse und Interpretation der Ergebnisse, Verfassen des Manuskripts. Patrick Pfarrer: Datenerhebung, endgültige Freigabe des Manuskripts. Janina Gburek-Augustat: Datenerhebung, endgültige Freigabe des Manuskripts. Ilona Krey: Datenerhebung, endgültige Freigabe des Manuskripts. Leonie Nicolai: Datenerhebung, endgültige Freigabe des Manuskripts. Malin Zaddach: Datenerhebung, endgültige Freigabe des Manuskripts. Johannes R. Lemke: Datenerhebung, endgültige Freigabe des Manuskripts. Ingo Borggraefe: Analyse und Interpretation der Ergebnisse, Textbearbeitung, endgültige Freigabe des Manuskripts. Christine Makowski: Datenerhebung, Analyse und Interpretation der Ergebnisse, Textbearbeitung, endgültige Freigabe des Manuskripts.

Finanzierung: Diese Publikation wurde von der deutschen Elternvereinigung Angelman e. V. finanziert.

Interessenkonflikte: Das Angelman-Zentrum München wird von der deutschen Elternvereinigung Angelman e. V. finanziert. Das Angelman-Zentrum München (Christine Makowski und Lena Manssen) nimmt an klinischen Studien zum Angelman-Syndrom teil („Phase 3 Efficacy and Safety Study of GTX-102 in Pediatric Subjects With AS (Aspire)“, „A Study to Investigate the Pharmacokinetics (PK) and Safety and to Provide Proof of Mechanism of Alogabat in Children and Adolescents Aged 5-17 Years With Angelman Syndrome (AS) With Deletion Genotype (Aldebaran)“ und „REVEAL: A phase 3 study of ION582 in Angelman Syndrome“). Das Angelman-Zentrum München erhält Mittel von den Sponsoren dieser klinischen Studien. Christine Makowski und Lena Manssen erhalten keine persönlichen Gehälter von den Sponsoren. Das Angelman-Zentrum Leipzig wird von der deutschen Elternvereinigung Angelman e. V. finanziert. Das Angelman-Zentrum Leipzig (Janina Gburek-Augustat) nimmt an klinischen Studien zum Angelman-Syndrom teil (Phase 1: Study of Safety and Tolerability of GTX-102 in children with Angelman Syndrome; Phase 3: Long-term Extension of GTX-102 in Angelman Syndrome; Phase 3: Study of GTX-102 in Pediatric Subjects With AS (Aspire)). Das Angelman-Zentrum Leipzig erhält Mittel von den Sponsoren dieser klinischen Studien. Janina Gburek-Augustat erhält keine persönlichen Gehälter von den Sponsoren.

Danksagung: Wir danken der deutschen Elternvereinigung Angelman e. V. für ihre großartige Unterstützung.

Korrespondenz: * Korrespondierende Autorin: Lena Manssen, Division of Pediatric Neurology, Developmental Medicine and Social Pediatrics, Department of Pediatrics, Dr. von Hauner'sche Children's Hospital, University Hospital, Ludwig Maximilian University Munich, Lindwurmstraße 4, 80337 München. E-Mail-Adressen aller Autorinnen und Autoren siehe Originalartikel.

Abkürzungen

ACM	Angelman-Zentrum München (engl. Angelman Center Munich)
AS	Angelman-Syndrom
ASM	anfallssuppressives Medikament (engl. anti-seizure medication)
CSWS	kontinuierliche Spike-Wave-Aktivität im Tiefschlaf (engl. continuous spike-wave during slow-wave sleep)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
KI	95-%-Konfidenzintervall des Mittelwerts (engl. CI)
MW	Mittelwert (in den Tabellen ergänzt)
NCSE	nicht-konvulsiver Status epilepticus
SD	Standardabweichung
UPD	uniparentale väterliche Disomie
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

Hinweise zur Übersetzung

Begriffe. „Antiseizure medication (ASM)“ ist mit „anfallssuppressive Medikamente (ASM)“ übersetzt; der Begriff ersetzt in der Fachsprache zunehmend „Antiepileptika“. „Responder rate“ ist als „Responderrate“ übernommen und bezeichnet den Anteil der Kinder mit mehr als 50 % Anfallsreduktion. „Therapy-refractory“ ist mit „therapierefraktär“, „treatment-resistant“ mit „therapieresistent“ übersetzt. Wirkstoffnamen stehen in deutscher Schreibweise (z. B. Ethosuximid, Valproat, Lamotrigin, Sultiam, Topiramat).

Zahlen. Dezimalpunkte des Originals wurden in Dezimalkommas umgewandelt. Alle Zahlenwerte sind unverändert übernommen.

Unverändert gelassen wurden das Literaturverzeichnis, die Titel klinischer Studien sowie die Institutionsangaben der Autorinnen und Autoren.

Unstimmigkeiten im Original wurden nicht korrigiert, sondern wortgetreu übersetzt: (1) Die Definition therapierefraktärer Epilepsie lautet in Abschnitt 3.3 „Versagen von zwei gut vertragenen und angemessen gewählten ASM“, in der Legende zu Tabelle 2 dagegen „Einsatz von mehr als 2 ASM“. (2) Therapierefraktäre Epilepsie in Abschnitt 3.4: Deletionsgruppe 31,6 %, Nicht-Deletionsgruppe 8 %; in Tabelle 4: 24 (37,5 %) bzw. 2 (16 %). (3) Abschnitt 3.4 bezeichnet das Alter bei Therapiebeginn als „ähnlich“, obwohl die Werte 1,6 und 3,0 Jahre betragen. (4) Laut Tabelle 2 erhielten 17,1 % der Kinder mit Epilepsie aktuell keine Medikation (rechnerisch 13 Kinder); laut Tabelle 4 sind es 10 + 5 = 15 Kinder. Maßgeblich bleibt das Original.

Sprachliche Fehler im Original (z. B. „archiving“ statt „achieving“, „might have be used“) wurden sinngemäß übersetzt.

Literatur (unverändert aus dem Original)

[1] C.A. Williams, A.L. Beaudet, J. Clayton-Smith, J.H. Knoll, M. Kyllerman, L.A. Laan, et al., Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria, Am. J. Med. Genet. 140 (5) (2006) 413–418.

[2] S.S. Margolis, G.L. Sell, M.A. Zbinden, L.M. Bird, Angelman syndrome, Neurotherapeutics : JAme. Soc. Exper. NeuroTherapeutics 12 (3) (2015) 641–650.

[3] D. Cassater, M. Bustamante, L. Sach-Peltason, A. Rotenberg, M. Nespeca, W.-H. Tan, et al., Clinical characterization of epilepsy in children with angelman syndrome, Pediatr. Neurol. 124 (2021) 42–50.

[4] K.D. Valente, C.P. Koiffmann, C. Fridman, M. Varella, F. Kok, J.Q. Andrade, et al., Epilepsy in patients with angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11-13, Arch. Neurol. 63 (1) (2006) 122–128.

[5] M. Galván-Manso, J. Campistol, J. Conill, F.X. Sanmartí, Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of angelman syndrome, Epileptic Disord. 7 (1) (2005) 19–25.

[6] R.L. Thibert, K.D. Conant, E.K. Braun, P. Bruno, R.R. Said, M.P. Nespeca, et al., Epilepsy in angelman syndrome: a questionnaire-based assessment of the natural history and current treatment options, Epilepsia 50 (11) (2009) 2369–2376.

[7] K.G.C.B. Bindels-de Heus, S.E. Mous, Mt Hooven-Radstaake, B.M. van Iperen-Kolk, C. Navis, A.B. Rietman, et al., An overview of health issues and development in a large clinical cohort of children with angelman syndrome, Am. J. Med. Genet. 182 (1) (2020) 53–63.

[8] E.A. Shaaya, O.R. Grocott, O. Laing, R.L. Thibert, Seizure treatment in Angelman syndrome: a case series from the angelman syndrome clinic at Massachusetts general hospital, Epilepsy Behav. 60 (2016) 138–141.

[9] D. Samanta, S. Bhalla, S. Bhatia, A.L. Fine, B. Haridas, C. Karakas, et al., Antiseizure medications for lennox-gastaut syndrome: comprehensive review and proposed consensus treatment algorithm, Epilepsy Behav. 164 (2025) 110261.

[10] S. Beniczky, E. Trinka, E. Wirrell, F. Abdulla, R. Al Baradie, M. Alonso Vanegas, et al., Updated classification of epileptic seizures: position paper of the international league against epilepsy, Epilepsia 66 (6) (2025) 1804–1823.

[11] L. Worden, O. Grocott, A. Tourjee, F. Chan, R. Thibert, Diazepam for outpatient treatment of nonconvulsive status epilepticus in pediatric patients with Angelman syndrome, Epilepsy Behav. 82 (2018) 74–80.

[12] J. Duis, M. Nespeca, J. Summers, L. Bird, K.G.C.B. Bindels-de Heus, M.J. Valstar, et al., A multidisciplinary approach and consensus statement to establish standards of care for Angelman syndrome, Mol. Genet. Genom. Med. 10 (3) (2022) e1843.

[13] K. Pelc, S.G. Boyd, G. Cheron, B. Dan, Epilepsy in angelman syndrome, Seizure 17 (3) (2008) 211–217.

[14] D. Samanta, Epilepsy in Angelman syndrome: a scoping review, Brain Dev. 43 (1) (2021) 32–44.

[15] I. den Besten, R.F. de Jong, A. Geerts-Haages, H.T. Bruggenwirth, M. Koopmans, A. Brooks, et al., Clinical aspects of a large group of adults with Angelman syndrome, Am. J. Med. Genet. 185 (1) (2021) 168–181.

[16] F. Brigo, S.C. Igwe, S. Lattanzi, Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents, Cochrane Database Syst. Rev. 1 (1) (2021) Cd003032.

[17] T.M. DeLorey, A. Handforth, S.G. Anagnostaras, G.E. Homanics, B.A. Minassian, A. Asatourian, et al., Mice lacking the beta3 subunit of the GABAA receptor have the epilepsy phenotype and many of the behavioral characteristics of Angelman syndrome, J. Neurosci. 18 (20) (1998) 8505–8514.

[18] P. Liljelund, A. Handforth, G.E. Homanics, R.W. Olsen, GABAA receptor beta3 subunit gene-deficient heterozygous mice show parent-of-origin and gender-related differences in beta3 subunit levels, EEG, and behavior, Brain Res Dev Brain Res 157 (2) (2005) 150–161.

[19] M.H. Dion, E.J. Novotny Jr., L. Carmant, P. Cossette, D.K. Nguyen, Lamotrigine therapy of epilepsy with Angelman's syndrome, Epilepsia 48 (3) (2007) 593–596.

[20] J.F. Wang, X. Sun, B. Chen, L.T. Young, Lamotrigine increases gene expression of GABA-A receptor beta3 subunit in primary cultured rat hippocampus cells, Neuropsychopharmacology 26 (4) (2002) 415–421.

[21] R. Guerrini, C. Chiron, D. Vandame, W. Linley, T. Toward, Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: a network meta-analysis, Epilepsia Open 9 (2) (2024) 689–703.

[22] D. Samanta, M. Nath, Current and emerging pharmacotherapies in lennox-Gastaut syndrome, Expert Opin. Pharmacother. (2025).

[23] B. Gu, M. Zhu, M.R. Glass, M. Rougié, V.D. Nikolova, S.S. Moy, et al., Cannabidiol attenuates seizures and EEG abnormalities in Angelman syndrome model mice, J. Clin. Investig. 129 (12) (2019) 5462–5467.

[24] N. Pietrafusa, L. De Palma, M. Armando, T. Corsetti, F. Vigevano, N. Specchio, Successful use of cannabidiol in nonconvulsive status epilepticus in Angelman syndrome, Epilepsia Open 9 (5) (2024) 1997–1999.

Nochmals der Hinweis: KI-gestützte Übersetzung, alle Angaben ohne Gewähr. Maßgeblich ist der englische Originalartikel (https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2026.09.001), lizenziert unter CC BY 4.0. Fragen zur Behandlung bitte mit dem behandelnden ärztlichen Team besprechen.