

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik
Ärztliche Direktorin: Frau Professor Dr. I. Krägeloh-Mann**

**Epilepsie und EEG-Merkmale bei Kindern mit bilateraler
spastischer Tetraparese und definierten Läsionen im MRT**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Claudia Dorothea Zürcher
aus
Scherzingen / CH**

2006

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatterin: Frau Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. Weissert Ph. D

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Der Begriff „Zerebralparese“	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Klassifikation.....	2
1.1.3 Epidemiologie.....	2
1.2 Das MRI – Bedeutung der Bildgebung für die pathogenetische Klassifikation der Zerebralparesen.....	3
1.2.1 Läsionsmuster.....	3
1.2.2 Häufigkeit der verschiedenen Läsionsmuster.....	7
1.2.3 Klinisches Bild der Läsionsmuster und assoziierte Störungen.....	8
1.2.3.1 Ausprägung des Läsionsmusters und klinischer Schweregrad.....	8
1.2.3.2 Beinbetonte Tetraparesen.....	8
1.2.3.3 Komplette Tetraparesen.....	9
1.2.3.4 Tribetonte Tetraparesen.....	9
1.3 Epilepsie.....	9
1.3.1 Klassifikation der Epilepsien (nach der ILAE Kommission von 1989).....	9
1.3.2 Häufigkeit der verschiedenen Epilepsien	11
1.3.3 Häufigkeit einer Epilepsie bei Kindern mit Zerebralparesen	11
1.3.4 Art der Epilepsie bei Kindern mit Zerebralparesen.....	12
1.3.5 Läsionsmuster und Epilepsierisiko	13
1.4. Benigne fokale Sharp Waves und Rolando-Epilepsie	14
1.4.1 Merkmale.....	14
1.4.2 Epidemiologie und genetischer Hintergrund	17
1.4.3 Benigne fokale Sharp Waves und Epilepsie	18
1.4.4 Benigne fokale Sharp Waves und Zerebralparesen.....	19
1.5. Fragestellung	20

2. Patienten und Methoden

2.1 Auswahl der geeigneten Patienten.....	21
2.2 Auswertung der Akten	23
2.3 Befundung des MRIs und Einteilung in Gruppen.....	24
2.4 Beurteilung der Epilepsie.....	26
2.5 EEG-Befundung.....	28
2.5.1 Befundung des Einzel-EEGs.....	28
2.5.2 EEG-Verlauf / Gesamtbeurteilung.....	29
2.5.3 Definition benigner fokaler Sharp Waves.....	30
2.6 Statistik.....	30

3. Ergebnisse

3.1 Kollektiv	31
3.2 Läsionsmuster	31
3.2.1 Häufigkeit	31
3.2.2 Gestationsalter	32
3.3 Epilepsie	33
3.3.1 Häufigkeit und Korrelation mit dem Läsionsmuster	33
3.3.1.1 West-Syndrom	35
3.3.1.2 Lennox-Gastaut-Syndrom	36
3.3.2 Schweregrad der Epilepsie in Korrelation mit dem Läsionsmuster	36
3.3.2.1 Schwer verlaufende Epilepsien	38
3.3.2.2 Epilepsien mit sporadischen Anfällen	38
3.3.2.3 Kontrollierte Epilepsien	38
3.3.3 Läsionsmuster: Korrelation mit Häufigkeit und Schweregrad der Epilepsien	38
3.3.3.1 Epilepsien bei periventrikulären Läsionen	38
3.3.3.2 Epilepsien bei cortico-subcorticalen Läsionen	40
3.3.3.3 Epilepsien bei Basalganglienläsionen	41
3.3.3.4 Epilepsien bei Fehlbildungen	41
3.4 EEG-Befunde	42
3.4.1 Allgemeinveränderungen (AV)	43
3.4.2 Epilepsietypische Potentiale (ETP)	43
3.4.2.1 Kombiniertes Herd (KH)	43
3.4.2.2 Besondere bilaterale/multifokale nicht-funktionelle Muster	44
3.4.2.2.1 Hypsarrhythmie	44
3.4.2.2.2 Spike-Wave-Variant-Muster (kontinuierliche oder subkontinuierliche Spike-Slow-Waves)	45
3.4.2.2.3 Multifokale polymorphe Spike-Waves	45
3.4.3 Benigne fokale Sharp Waves	46
3.4.3.1 Auftreten in den einzelnen Gruppen	46
3.4.3.2 Benigne fokale Sharp Waves bei PVL	47
3.4.3.3 Benigne fokale Sharp Waves bei cortico-subcorticalen Läsionen	52
3.4.3.4 Benigne fokale Sharp Waves bei Basalganglienläsionen	52
3.4.3.5 Benigne fokale Sharp Waves bei Fehlbildungen	55
3.4.4 Normalbefunde	56
3.4.5 EEG-Veränderungen und Epilepsierisiko	56
3.4.5.1 Hypsarrhythmie, Spike-Wave-Variant-(Spike-Slow-Waves)-Muster und Epilepsie	56
3.4.5.2 Kombinierte Herdbefunde und Epilepsie	57
3.4.5.3 Bilaterale/multifokale polymorphe EEG-Veränderungen und Epilepsie	57
3.4.5.4 Benigne fokale Sharp Waves und Epilepsie	58
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	60

4. Diskussion	
4.1 Korrelation zwischen Läsionsmuster und Epilepsie bei bilateralen spastischen Tetraparesen.....	61
4.1.1 Epilepsie im Gesamtkollektiv.....	62
4.1.2 Epilepsie und Läsionstyp.....	63
4.2 Benigne fokale Sharp Waves bei Kindern mit bilateralen spastischen Tetraparesen.....	65
4.2.1 Häufigkeit und Korrelation mit dem Läsionsmuster.....	65
4.2.2 Topographische Korrelation zwischen der Lokalisation benigner fokaler Sharp Waves und dem Ort der Läsion; transitorisches Auftreten.....	68
4.2.3 Prognostische Bedeutung der benignen fokalen Sharp Waves für die Epilepsie.....	71
4.3 Schlussfolgerungen.....	74
5. Zusammenfassung	75
6. Anhang	
Anhang 1: MRI-Befundbogen periventrikuläre Leukomalazie	77
Anhang 2: MRI-Befundbogen cortico-subcorticale Läsionen.....	78
Anhang 3: MRI-Befundbogen Basalganglienläsionen	79
Anhang 4: Befundbogen EEG	80
7. Literaturverzeichnis	81
Danksagung	86
Lebenslauf	87

Einleitung

1.1 Der Begriff „Zerebralparese“

1.1.1 Definition

Die Gruppe der Zerebralparesen (CP, nach dem englischen Begriff „cerebral palsy“) stellt mit einer Prävalenz von ca. 2 auf 1000 Lebendgeburten die häufigste motorische Behinderung zerebraler Ursache im Kindesalter dar (48). Neben der motorischen Behinderung zeigen die Betroffenen häufig andere Behinderungen wie geistige Behinderungen, Sehstörungen und auch Epilepsien.

Da sie pathogenetisch kein einheitliches Krankheitsbild darstellen, sind im Laufe der Zeit viele verschiedene Definitionen für diesen Begriff entstanden. Erste Beschreiber waren Little (1862) und Sigmund Freud (1897) (nach Michaelis und Niemann (36)). Bis heute wird häufig eine 1964 veröffentlichte Definition von Bax zitiert. Sie beschreibt die Zerebralparese als „eine Störung von Bewegung und Haltung aufgrund eines Defektes oder einer Läsion des unreifen Gehirnes“ (1). 1990 wurde auf einer Konsensuskonferenz eine weiter entwickelte Definition erarbeitet. Danach ist die Zerebralparese ein „umbrella term“ (Anm: eine Art Überbegriff), der sich auf eine Gruppe von nicht fortschreitenden, sich aber im Verlauf oft ändernden und mit einer motorischen Beeinträchtigung einhergehenden Syndromen bezieht, die sekundär aufgrund von Läsionen oder Anomalien des Gehirns in den frühen Stadien seiner Entwicklung entstehen. (37)

Genauer und somit besser eingrenzbar kann man die Zerebralparesen als eine Gruppe von statischen Enzephalopathien definieren (47, 27), die gekennzeichnet sind durch:

- eine neurologisch klar definierbare motorische Störung (Spastik, Dyskinesie, Ataxie)
- die Entstehung vor dem Ende der Neonatalperiode (vor Ende der 4. Lebenswoche)
- das Fehlen einer Progredienz des zugrunde liegenden Prozesses

Ausgeschlossen sind also alle fortschreitenden und degenerativen Erkrankungen des Gehirns (z.B. neurometabolische Störungen), spinale Erkrankungen sowie Krankheiten des peripheren Nervensystems. Zusätzlich werden ebenso Erkrankungen ausgeschlossen, bei denen die Störung neurologisch nicht genau beschreibbar oder die Motorik nicht dauerhaft betroffen ist. Manche Autoren beziehen auch Krankheitsbilder mit ein, die nach der Neonatalzeit entstanden sind. Da diese sich aber klinisch und ätiologisch deutlich von den konnatalen Störungen unterscheiden, sollten sie nicht unter dem Begriff Zerebralparese geführt werden.

1.1.2 Klassifikation

Die Subtypen der Zerebralparesen werden neurologisch definiert als spastisch, dyskinetisch und ataktisch (37, 47). Die spastischen Formen sind mit einem Anteil von ca 90% bestimmend, etwa 60% sind bilaterale spastische Zerebralparesen (BS-CP), 30% sind unilateral (spastische Hemiparesen)(48). In Tübingen wird, zurückgehend auf Michaelis (35), eine in Bezug auf die bilaterale spastische Zerebralparese modifizierte Version angewandt (27). Folgende Formen werden hierbei unterschieden:

bilaterale spastische CP (BS-CP) = spastische Tetraparese:

- beinbetonte Tetraparese bzw. spastische Diplegie (Beine > Arme betroffen)
- komplette Tetraparese bzw. Tetraplegie (Arme \geq Beine betroffen)
- tribetonte Tetraparese (Beine und ein Arm \geq anderer Arm betroffen)
- dyskinetisch-spastische Tetraparese

Zwischen der dyskinetisch-spastischen und der vorwiegend dystonen Form der dyskinetischen Zerebralparese sind Überlappungen möglich.

1.1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz von Zerebralparesen aller Unterformen beträgt etwa 2,1 auf 1000 Lebendgeburten (48). Die spastische Form der Zerebralparese stellt die bei weitem häufigste Unterform der Zerebralparesen dar, mit einer Prävalenz von 1,8 auf 1000 Lebendgeburten. Hierbei beträgt die Prävalenz der verschiedenen Formen der bilateralen spastischen CP 1,2 auf 1000 Lebendgeburten (48).

Innerhalb der Gruppe der bilateralen spastischen CP überwiegt deutlich die beinbetonte Tetraparese mit einem Anteil von etwas weniger als zwei Dritteln. Etwa 18% haben eine komplette, 11% eine tribetonte spastische Tetraparese. Die dyskinetisch-spastische Form ist seltener mit einem Vorkommen von etwa 8% (24).

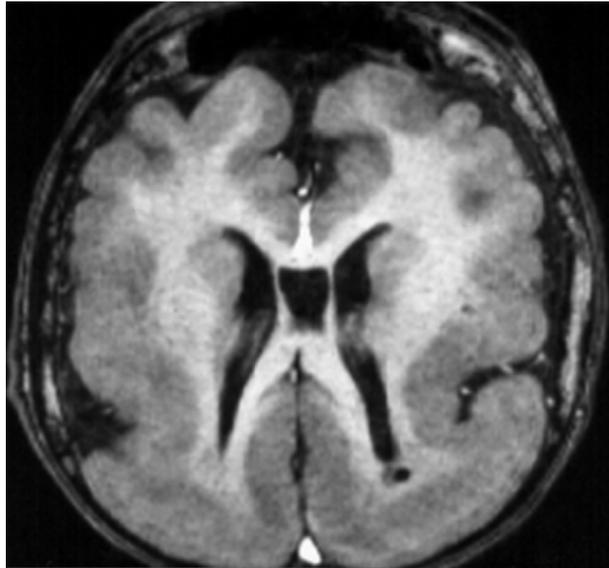
1.2 Das MRI – Bedeutung der Bildgebung für die pathogenetische Klassifikation der Zerebralpareesen

In Ergänzung zu der klinisch-phänomenologischen Einteilung wurde in den letzten Jahren durch die zunehmend differenzierte Bildgebung (Kernspintomographie) auch eine (letztlich pathogenetisch begründbare) Einteilung der Zerebralpareesen in verschiedene Läsionsmuster vorgenommen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass nicht bei allen Kindern mit CP ein kernspintomographisch fassbares morphologisches Korrelat vorliegt. Es gibt Kinder mit Normalbefunden im MRI oder unspezifischen Veränderungen. In einer repräsentativen Studie von 56 Kindern mit einer bilateralen spastischen CP liegt ihr Anteil bei 9% (25).

1.2.1 Läsionsmuster

Die frühesten definierten Schädigungsmuster des sich entwickelnden Gehirns sind die Fehlbildungen. Im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft wird die „Grobarchitektur“ des Gehirns erstellt. Zwischen der 4.-15. Schwangerschaftswoche (SSW) entstehen Migrationsstörungen wie Lissenzephalie, Pachygyrie oder Heterotopien sowie Fehlbildungen wie Anencephalie oder eine Agenesie des Corpus callosum. In der 20.-24. SSW entwickeln sich eine Hydranenzephalie, eine Schizenzephalie oder eine Polymikrogyrie, letztere kann bis zur 30. SSW entstehen. Die Ursachen sind wahrscheinlich vorwiegend genetischer Natur, vor allem bei den frühen Formen. Besonders die späteren Formen können auch erworben sein, z.B. im Rahmen von hypoxisch-ischämischen Ereignissen oder Infektionen in utero.

Abbildung 1: MRI-Schädel
FLAIR-Sequenz, axial:
Lissenzephalie
(parieto-occipital betont).

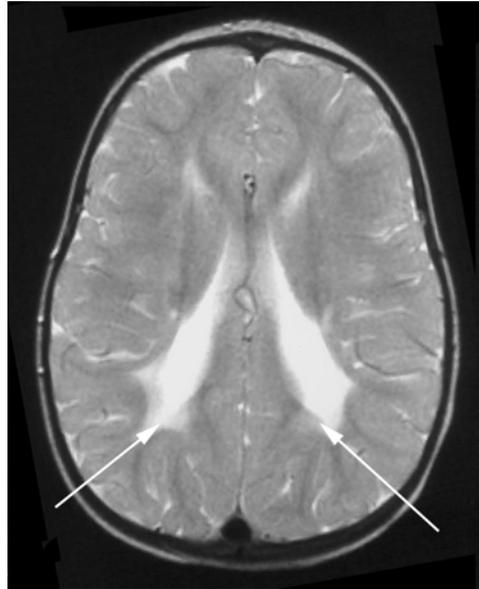


Zwischen der 24.-36. SSW ist die periventrikuläre weiße Substanz besonders vulnerabel, ein typisches Schädigungsmuster ist die periventrikuläre Leukomalazie (PVL), deren Genese als ischämisch, infektiös oder kombiniert diskutiert wird. Sie ist vereinzelt bis zur 39. SSW beschrieben.

Abbildung 2: MRI-Schädel
(Patientin P12, 3 Jahre 7 Monate);
T2-Sequenz, axial:
Ausgeprägte periventrikuläre Leukomalazie
mit Marklagerreduktion und Gliose,
deutlich posterior betont (Pfeile).
Frühgeborenes der 29. SSW mit peri- und
postnatalen Komplikationen.
Links- und armbetonte spastische Tetraparese.



Abbildung 3: MRI-Schädel
(Patientin P23, korrigiert 1 Jahr 8 Monate);
T2-Sequenz, axial:
Periventrikuläre Leukomalazie mit Gliose im
mittleren und posterioren Bereich (Pfeile) und
milder posteriorer Marklagerreduktion.
Frühgeborenes der 32. SSW nach Notsectio,
sechstägige postpartale Beatmung.
Beinbetonte spastische Tetraparese.



In ihrer leichten Form ist die PVL beim älteren Kind durch eine periventrikuläre Gliose charakterisiert, schwerere Formen zeigen zusätzlich eine Marklagerreduktion. Intraventrikuläre Blutungen, die zu sekundärer periventrikulärer Parenchymschädigung führen, sind typische Komplikationen in der 24. - 30. SSW. Diese Läsionsmuster treten vorwiegend bei Frühgeborenen auf, werden aber auch bei Reifgeborenen beschrieben (dann ist eine intrauterine Entstehung wahrscheinlich – insbesondere bei unauffälliger Neonatalperiode).

Abbildung 4: MRI-Schädel
(Patientin P10, 3 Jahre 4 Monate);
Protonenwichtung, axial:
Periventrikuläre Leukomalazie mit
ausgeprägter Gliosebildung (Pfeile) und
milder Marklagerreduktion im frontalen,
mittleren und posterioren Bereich.
Reifgeborenes der 42. SSW mit
Verdacht auf pränatale Hypoxie.
Beinbetonte spastische Tetraparese.



Ab dem Alter von 36 SSW bis zu 44 SSW ist vor allem die graue Substanz der Prädilektionsort für Schädigungen durch prä-, peri- oder postnatale hypoxisch-ischämische Ereignisse. Es entstehen parasagittale cortico-subcorticale Schädigungsmuster und Läsionen im Bereich von Basalganglien, Thalamus, perizentraler Region und Hippocampus (sie werden im Folgenden verkürzt als Basalganglienläsionen bezeichnet). Derartige Muster sind also vor allem typisch für reife oder nahezu reifegeborene Kinder. (27)

Abbildung 5: MRI-Schädel T2-Sequenz, axial (links) und coronar (rechts): Parasagittale betonte cortico-subcorticale Läsion (Schädigung des Cortex und der darunter liegenden weißen Substanz, Pfeile). Reifgeborenes mit schwerer perinataler Asphyxie. Spastische Tetraparese.

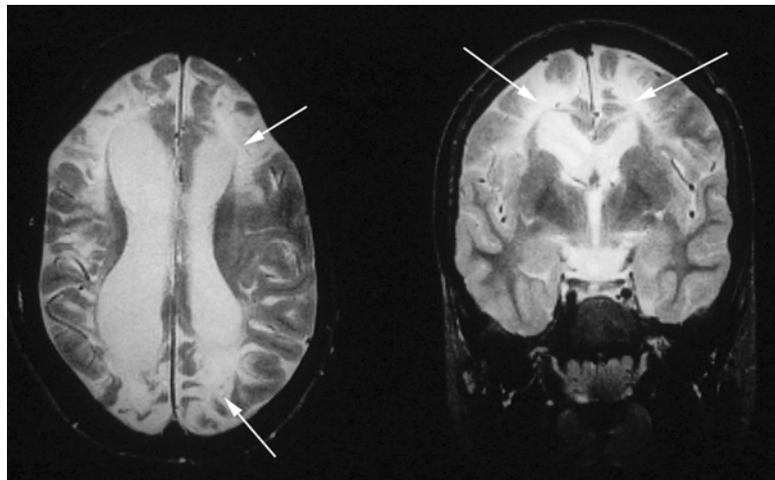


Abbildung 6: MRI-Schädel T2-Sequenz, axial: Basalganglienläsion Grad I: Links: Läsion des ventrolateralen Thalamus und des Nucleus lentiformis (Pfeile). Rechts: Keine Schädigung der perizentralen Region.

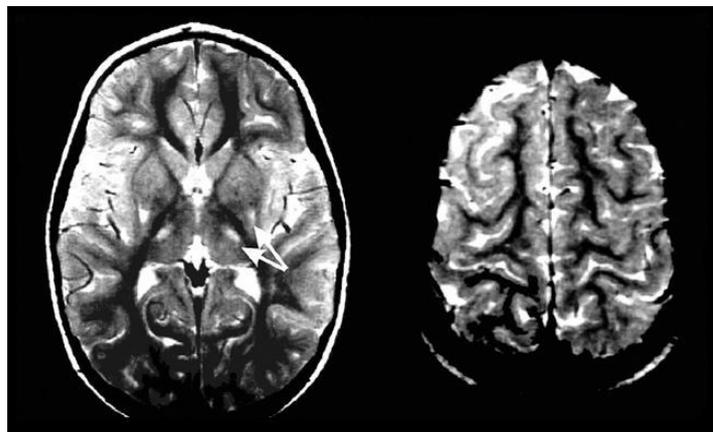


Abbildung 7: MRI-Schädel
T2-Sequenz, axial:
Basalganglienläsion Grad II:
Links: Läsion des ventrolateralen
Thalamus und des Nucleus
lentiformis (Pfeile).
Rechts: Corticale Läsion im
Bereich der Zentralregion
(Pfeile).

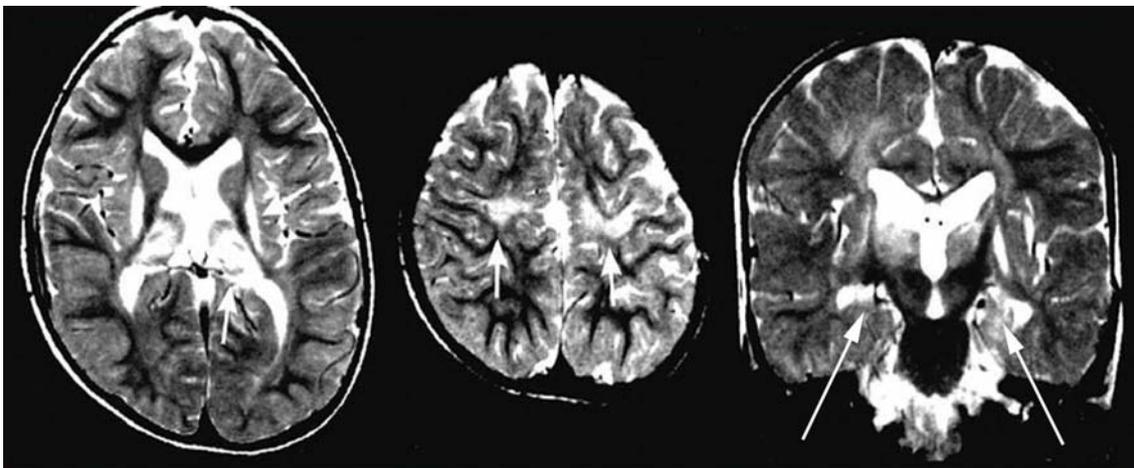
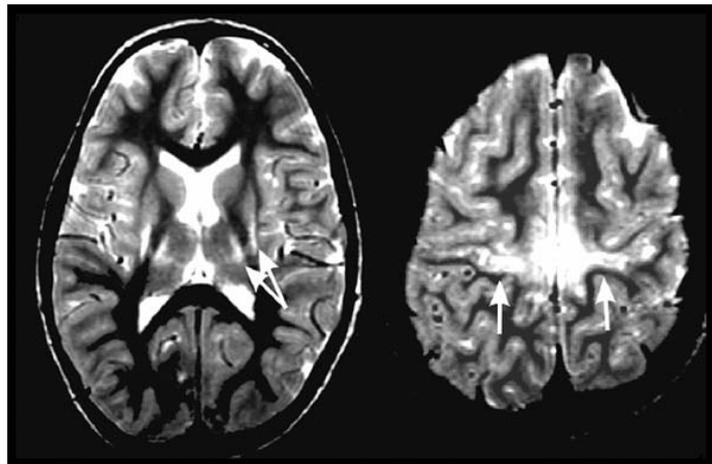


Abbildung 8: MRI-Schädel; T2-Sequenz axial (links und Mitte) und coronar (rechts):
Basalganglienläsion Grad III:
Links: Globale Schädigung des Thalamus und Läsion im Nucleus lentiformis (Pfeile). Mitte:
Corticale Läsion im Bereich der Zentralregion (Pfeile). Rechts: Hippocampusläsionen
beidseits (Pfeile).

1.2.2 Häufigkeit der verschiedenen Läsionsmuster

In der bereits erwähnten für die Bevölkerung repräsentativen Studie von 56 Kindern mit einer bilateralen spastischen Zerebralparese (25) ist die PVL mit einem Vorkommen von zwei Dritteln aller Kinder das häufigste Schädigungsmuster. 16% aller Kinder haben parasagittale cortico-subcorticale und Basalganglien-Läsionen. Bei 9% findet man Fehlbildungen. 9% der 56 Kinder weisen normale oder unspezifische MRI-Befunde auf. Unterteilt man die Kinder in Frühgeborene und Reifgeborene, so überwiegt bei den

Frühgeborenen die PVL mit 87% deutlich. Unter Reifgeborenen haben Kinder mit Fehlbildungen einen Anteil von 15%. Knapp 30% der Reifgeborenen zeigen ein Schädigungsmuster des späten 3. Trimenons, bei etwa 40% zeigt sich eine meist intrauterin erworbene PVL.

1.2.3 Klinisches Bild der Läsionsmuster und assoziierte Störungen

1.2.3.1 Ausprägung des Läsionsmusters und klinischer Schweregrad

Mehrere Studien konnten zeigen, dass das Ausmaß der körperlichen und teilweise auch der kognitiven Beeinträchtigung mit Art und Schwere des kernspintomographischen Befundes korreliert (25, 28, 53).

Kinder mit einer Hirnfehlbildung sowie mit parasagittalen, cortico-subcorticalen und Basalganglien-Läsionen sind häufig sowohl bezüglich der Motorik als auch der Kognition viel schwerer betroffen als Kinder mit einer PVL (25).

Bei Kindern mit Basalganglienläsionen und Läsionen des Thalamus findet man bei mildem Schädigungsmuster eine Tetraparese mit stark dyskinetischen Charakteristika und häufig eine normale Intelligenz oder lediglich eine leichte Lernbehinderung. Bei Läsionen größeren Ausmaßes treten zunehmend dyskinetisch-spastische und rein spastische Tetraparesen auf mit schwerer körperlicher und geistiger Behinderung (28).

1.2.3.2 Beinbetonte Tetraparesen

Beinbetonte Tetraparesen finden sich überwiegend bei einem periventrikulären Muster (42, 25). In der Matrix oberhalb und lateral der Frontalhörner der Seitenventrikel ziehen Anteile der Pyramidenbahn vorbei. Dem Ventrikel am nächsten liegen die Bahnen für die Motorik der Beine. So erklärt sich, dass kleinere und leichtere periventrikuläre Schädigungen zunächst nur oder überwiegend eine Diplegie bzw. eine beinbetonte Tetraparese verursachen. Je größer die Läsion wird, je stärker das Marklager reduziert ist, desto größere Anteile der Pyramidenbahn werden geschädigt bis hin zur kompletten Tetraparese.

Lernstörungen bis hin zur geistigen Behinderung treten bei Kindern mit beinbetonten Tetraparesen im Vergleich zu anderen Unterformen seltener auf.

Nur etwa ein Drittel dieser Kinder ist in seiner geistigen Leistungsfähigkeit eingeschränkt, ganz anders als z.B. bei kompletten Tetraparesen, hier sind knapp 90% geistig behindert (24).

1.2.3.3 Komplette Tetraparesen

Komplette Tetraparesen entstehen durch ausgeprägte Läsionsmuster. Hierbei kommen vor: eine PVL mit starker Marklagerreduktion, Fehlbildungen oder parasagittale cortico-subcorticale Schädigungen und Basalganglienläsionen. Die Kinder sind zumeist sowohl motorisch als auch im kognitiven Bereich schwer behindert (25, 42).

1.2.3.4 Tribetonte Tetraparesen

Tribetonte Tetraparesen, insgesamt selten, kommen besonders bei Frühgeborenen mit exzessiven intrazerebralen Blutungen vor (ICH Grad III und IV). Solche Blutungen resultieren nicht nur in symmetrischen sondern auch in asymmetrischen Mustern, mit Folge einer auf einer Seite stärker ausgeprägten PVL und dem Resultat einer klinisch schwerer betroffenen kontralateralen Körperhälfte (oder auch als asymmetrische Extremform eine einseitige PVL mit der klinischen Folge einer Hemiparese). Etwas mehr als zwei Drittel dieser Kinder sind geistig behindert (24).

1.3 Epilepsie

1.3.1 Klassifikation der Epilepsien (nach der ILAE Kommission von 1989)

Nach der ILAE (International League against Epilepsy) wird von einer Epilepsie gesprochen, wenn sich mehrere epileptische Anfälle (mindestens zwei) ohne vorausgehende erkennbare provozierende Ursache (z.B. Schädelhirntrauma, ZNS-Infektionen, metabolische Entgleisungen u.a.) ereignet haben. Ausgeschlossen werden hierbei Neugeborenen- und Fieberkrämpfe. Mehrere Anfälle innert 24h werden als ein einzelnes Ereignis gewertet.

Ätiologisch werden 2 Hauptgruppen unterschieden: symptomatische und idiopathische Epilepsien.

Idiopathische Epilepsien sind altersgebundene Epilepsien „aus sich selbst heraus entstehend“, mit definierten klinischen und elektroenzephalographischen Charakteristika und einer angenommenen genetischen Disposition.

Symptomatischen Epilepsien liegen eine nachweisbare strukturelle Läsion oder definierte Grunderkrankungen (metabolisch, genetisch) des ZNS zugrunde.

Der Begriff „Kryptogene Epilepsie“ beschreibt eine Epilepsie vermutlich symptomatischer Genese, bei der aber keine ZNS-Läsionen nachweisbar sind.

Weiterhin wird unterschieden in lokalisationsbezogene (=fokale) und generalisierte Epilepsien. Als generalisiert werden Epilepsien mit Anfällen bezeichnet, die keine klinischen Zeichen eines fokalen Beginns erkennen lassen und die sowohl klinisch (bilaterale Symptomatik) als auch im EEG primär eine Beteiligung beider Gehirnhemisphären zeigen. Zu den idiopathischen primär generalisierten Epilepsien gehören z.B. die Absencenepilepsie des Kindes- bzw. des Jugendalters. Das West-Syndrom und das Lennox-Gastaut-Syndrom sind Beispiele kryptogener oder symptomatischer generalisierter Epilepsien. Das West-Syndrom (Synonym: infantile Spasmen) ist eine Epilepsie des Säuglingsalters, die gekennzeichnet ist durch typische, so genannte Blitz-Nick-Salaam (BNS-)Anfälle, die charakteristischerweise in Serien auftreten. Im Intervall zeigt das EEG eine Hypsarrhythmie. Das Lennox-Gastaut-Syndrom manifestiert sich ab dem 2. Lebensjahr. Es kann als Folgeepilepsie aus einem Westsyndrom hervorgehen. Typisch ist eine Vielfalt verschiedener Anfallsformen mit tonischen und atonischen Anfällen und Absencen sowie Myoklonien, fokalen und tonisch-klonischen Anfällen. Astatistische Anfälle (Sturzanfälle) verschiedener Genese sind häufig. Im EEG ist ein Spike-Wave-Variant-(Spike-Slow-Waves)-Muster zu sehen.

Fokale Anfälle sind charakterisiert durch Zeichen eines fokalen Beginns (Sonderform: sekundäre Generalisierung). Sie resultieren aus einer umschriebenen anatomischen oder funktionellen neuronalen Aktivierung einer Region. Ein Beispiel für eine idiopathische fokale Epilepsie ist die benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes (Rolando-Epilepsie).

Zu den symptomatisch-fokalen Epilepsien zählen z.B. mesiale Temporal-lappenepilepsien.

1.3.2 Häufigkeit der verschiedenen Epilepsien

Nach einer Studie von Berg (2) zu neu aufgetretenen Epilepsien bei 613 Kindern im Alter von 4 Wochen bis 15 Jahren haben 59% eine fokale Epilepsie. Davon sind 54% symptomatischer Genese, 29% sind kryptogen, 17% sind idiopathisch.

29% der Epilepsien in diesem Kollektiv sind generalisiert, davon 71% idiopathisch und 24% kryptogen oder symptomatisch. Das West-Syndrom hat in der Gesamtheit aller auftretenden Epilepsien einen Anteil von etwa 4%, das Lennox-Gastaut-Syndrom hat einen Anteil von weniger als 1%.

12% aller Epilepsien können nicht als fokal oder generalisiert eingeordnet werden.

Insgesamt sind etwa 30% aller Epilepsien idiopathischer Genese. Die (generalisierte) Absencenepilepsie des Kindesalters mit einem Anteil von 40% und die (fokale) benigne Rolandoepilepsie mit einem Anteil von 32% kommen hierbei am häufigsten vor.

1.3.3 Häufigkeit einer Epilepsie bei Kindern mit Zerebralparesen

Zusätzlich zu der bestehenden motorischen und eventuell auch kognitiven Behinderung haben viele Kinder mit einer spastischen Tetraparese auch eine Epilepsie. Der Anteil der Kinder mit Tetraparese und Epilepsie wird in zwei epidemiologischen Studien mit 36% bzw. 40% angegeben (24, 26). Carlsson et al (8) finden in ihrer Studie (Kollektive von Hagberg et al (19,20)) eine Epilepsie bei 38% aller Kinder. Berücksichtigt man nur die Kinder mit „spastic/ataxic diplegia“, „tetraplegia“ und „dyskinetic CP“, die zusammengefasst annähernd einem Kollektiv von Tetraparesen entsprechen, haben 45% der Kinder eine Epilepsie (nicht berücksichtigt aus dem Gesamtkollektiv werden „hemiplegia“ und „simple ataxia“). Nordmark (39) findet in seiner epidemiologischen Studie zu Zerebralparesen bei 37% eine Epilepsie, berücksichtigt man wiederum nur die Unterformen „tetraplegia“, „diplegia“, „athetotic CP“ und „dystonic CP“ haben

44% der Kinder eine Epilepsie (nicht berücksichtigt werden „hemiplegia“ und „ataxia“).

Eine Studie (10) zu Epilepsien bei Zerebralpareesen berichtet über eine überzufällig häufige familiäre Epilepsiebelastung. Patienten mit einer Zerebralparese und einer Epilepsie haben eine 17fach höhere Wahrscheinlichkeit von Verwandten ersten Grades mit Epilepsien als eine neurologisch unauffällige Vergleichsgruppe ohne Epilepsie und Zerebralparese. Die Autoren schließen daraus, dass genetische Faktoren in Bezug auf das Auftreten einer Epilepsie bei Kindern mit Zerebralpareesen eine wichtige Rolle spielen könnten.

1.3.4 Art der Epilepsie bei Kindern mit Zerebralpareesen

Carlsson et al (8) finden in ihrer epidemiologischen Studie zu Epilepsien bei Kindern mit Zerebralpareesen (aller Unterformen) bei 62% aller Kinder fokale Anfälle, zum Großteil einhergehend mit sekundärer Generalisation. Ausschließlich generalisierte Anfälle kommen bei 24% der Kinder vor, 15% der Kinder haben infantile Spasmen.

Einige Autoren vergleichen die verschiedenen auftretenden Epilepsie- bzw. Anfallsformen von Kindern mit einer Zerebralparese mit denen von Kindern mit unauffälligem neurologischem Status. Es muss berücksichtigt werden, dass diese Autoren die Begriffe „Anfall“ („seizure“) und Epilepsie („epilepsy“) nicht immer genau voneinander trennen.

Kwong et al (30) findet bei 38% der Kinder mit einer Zerebralparese fokale (sekundär generalisierte Formen eingeschlossen) und bei 28% generalisierte Anfälle. 9% haben infantile Spasmen, 3% ein Lennox-Gastaut-Syndrom und 22% haben verschiedene Formen („polymorphic seizure types“) von Anfällen. Die Kinder der Kontrollgruppe ohne Zerebralpareesen haben zu 59% generalisierte und zu 39% fokale Anfälle (sekundär generalisierte eingeschlossen), 2% haben infantile Spasmen. Ein Lennox-Gastaut-Syndrom oder verschiedene Anfallsformen kommen nicht vor.

In der Studie von Hadjipanayis et al (18) haben Kinder mit Zerebralpareesen am häufigsten „generalisierte tonisch-klonische“ Anfälle (37%), nach ihren Angaben

ist es wahrscheinlich, dass einige dieser Anfälle fokal eingeleitet wurden. Am zweithäufigsten sind fokale Anfälle mit einem Anteil von 33%. Ein West-Syndrom kommt in 16% der Fälle vor. In der Kontrollgruppe dominieren die tonisch-klonischen Anfälle (s.o. bezüglich fokaler Einleitung) mit 51% stärker, 38% haben fokale Anfälle, ein West-Syndrom haben lediglich knapp 3%. In beiden Gruppen werden außerdem Absencen und myoklonische/atonische Anfälle gesondert berücksichtigt.

Die Studien sind nur in eingeschränktem Maße vergleichbar aufgrund der verschiedenen Zusammensetzungen der Kollektive einerseits und aufgrund der differierenden Einordnung verschiedener Anfallsformen/Epilepsien andererseits.

Zusammenfassend treten bei Kindern mit Zerebralpareesen im Vergleich zu Kindern mit normalem neurologischem Status gehäuft Epilepsien auf. Hierbei kommen vor allem Epilepsien fokaler Genese, aber auch schwere Epilepsieformen wie das West-Syndrom / infantile Spasmen und das Lennox-Gastaut-Syndrom vor. Die meisten Anfälle der Kinder mit Zerebralpareesen sind fokalen Ursprungs, die oft mit einer sekundären Generalisierung einhergehen.

1.3.5 Läsionsmuster und Epilepsierisiko

Nach Krägeloh-Mann et al (26) kommen bei Kindern mit einer spastischen Tetraparese und einer Epilepsie viel häufiger schwere Läsionen (PVL mit ausgeprägter Marklagerreduktion, cortico-subcorticale Muster und Fehlbildungen) vor als bei Kindern mit einer Tetraparese ohne Epilepsie (93% vs. 38%). Auch Kinder ohne sichtbare kortikale Defekte, aber mit ausgeprägter Marklagerreduktion, haben ein erhöhtes Risiko für die Manifestation einer Epilepsie.

Okumara et al (43) finden in ihrer Studie zur Epilepsie bei Kindern mit spastischen Zerebralpareesen in Korrelation zu den im Kernspintogramm auftretenden Läsionsmustern folgende Ergebnisse: 50% der Kinder mit Fehlbildungen haben eine Epilepsie, 52% der Kinder mit „term-type injury“ (u.a. „full term border-zone infarct“, „bilateral basal ganglia-thalamic lesion“) und 18% der Kinder mit „preterm-type injury“ (PVL, „post-hemorrhagic porencephaly“).

Carlsson et al (8) beschreiben ein häufigeres Auftreten von Epilepsien bei Kindern mit Fehlbildungen (50%) und „grey matter damage“ (51%) als bei Kindern mit „white matter damage“ (24%) (Kollektiv mit CP aller Unterformen).

Die Art und Ausprägung einer cerebralen Läsion beeinflusst das Auftreten einer Epilepsie. Dazu gibt es insgesamt nur wenig Daten (siehe oben), die aber zeigen, dass durch eine MR-tomographische Einordnung der Läsion eine Prognose bezüglich der Manifestation einer Epilepsie möglich sein könnte. Dies soll in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht werden.

Zusätzlich gibt es jedoch Hinweise darauf, dass nicht alle Epilepsien von Kindern mit Hirnläsionen die typischen Zeichen symptomatischer Epilepsien aufweisen. In mehreren Fallberichten wurden EEG-Merkmale benigner fokaler Epilepsien bei Kindern mit Hirnläsionen beschrieben. Hierzu soll im Folgenden die häufigste benigne fokale Epilepsie des Kindesalters genauer erläutert werden.

1.4 Benigne fokale Sharp Waves und Rolando-Epilepsie

1.4.1 Merkmale

In den 1950er Jahren wurden erstmals von Gibbs und Gibbs, Gastaut und Nayrac und Beaussart typisch konfigurierte Spikes bzw. Sharp Waves beschrieben (nach Lüders et al (33)), die die Merkmale benigner fokaler Sharp Waves aufweisen. Nayrac und Beaussart charakterisieren außerdem 1958 zum ersten Mal das damit einhergehende klinische Bild der Rolando-Epilepsie. Die hierfür typischen hemifazialen Anfälle sind schon sehr viel länger bekannt: Sie wurden erstmalig 1597 von dem Arzt Martin Rulandus beschrieben (50). Der Name „Rolando“ aber geht vermutlich zurück auf den italienischen Anatom und Physiologen Luigi Rolando (1773-1831).

Die Rolando-Epilepsie manifestiert sich im Alter von 2-3 - 13 Jahren, in etwa 75% der Fälle zwischen 5 und 10 Jahren. Verschiedene Anfallsformen kommen vor:

„Klassische“ fokale Anfälle mit folgenden Charakteristika:

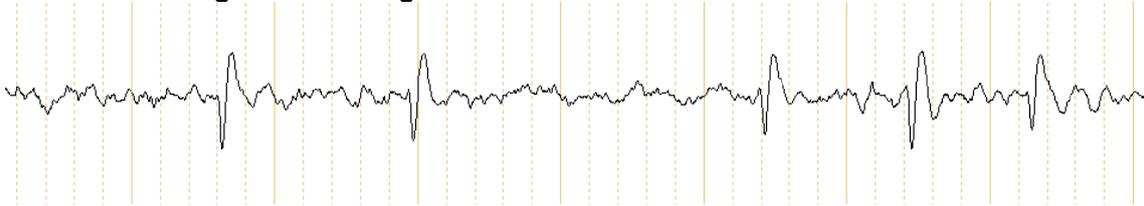
- (somato)sensorische fokale Anfälle mit unilateralen Parästhesien, in die Zunge, Lippen, Mundschleimhaut und Wangen einbezogen sind
- unilaterale tonische, klonische und tonisch-klonische Anfälle der Gesichtsmuskulatur, der Lippen und Pharynxmuskulatur
- eine Sprechstörung (Dysarthrie, Anarthrie) durch Beteiligung der Larynxmuskulatur
- verstärkter Speichelfluß durch eine Dysphagie
- Dauer unter 2 Minuten
- erhaltenes Bewusstsein

Diese Anfälle können sich auf den gleichseitigen Arm, seltener auch auf das Bein ausbreiten („Hemi-Grand-Mal-Anfall“). Ebenso können im Verlauf eines Anfalls mit oben genannten Charakteristika eine Bewusstseinsstörung und terminales Erbrechen sowie eine sekundäre Generalisierung in Form eines tonisch-klonischen „grand-mal“ Anfalls auftreten. Tagsüber kommen überwiegend „klassische“ fokale Anfälle vor. Bewusstseinsverlust im Verlauf eines fokalen Anfalls, Erbrechen nach dem Anfall und sekundäre Generalisierung in Form eines tonisch-klonischen Anfalls werden nahezu ausschließlich nachts beobachtet. Die bei weitem häufigste Anfallsform sind nächtliche Anfälle mit sekundärer tonisch-klonischer Generalisierung. (32,33).

Definitionsgemäß wird bei Steilabläufen im EEG mit einer Dauer von < 80 ms von Spikes, bei Graphoelementen mit einer Dauer von 80 - 200 ms von Sharp Waves gesprochen. Im Bezug auf die für die Rolando-Epilepsie typischen Steilabläufe werden die Begriffe „rolandische Spikes“ und „rolandische Sharp Waves“ jedoch synonym verwendet. Bei rolandischen Spikes oder benignen fokalen Sharp Waves handelt es sich um prominente negative Sharp Waves (50-100ms), denen jeweils eine hochfrequente niedrigamplitudige positive Welle vorausgeht bzw. drei weitere positive oder negative Wellen folgen (five-component-sharp wave). Die letzte langsame positive Welle wird normalerweise von schnelleren Wellen überlagert und ist daher bei einer niedrigen Amplitude schwierig zu erfassen. Eine Generalisierung der Sharp Waves geht einher mit

zunehmenden Amplituden, insbesondere bei der dritten und fünften Komponente.

Abbildung 9: typische mehrphasige, monomorphe benigne fokale Sharp Waves bei normaler unterlagernder Hintergrundaktivität:



Die Form der benignen fokalen Sharp Waves ist auch abhängig vom Ort des Auftretens. Okzipital und frontal zeigt sich eine ausgeprägte langsame Welle. Im Wachzustand treten sie häufig in Clustern auf, im Schlaf erfahren sie eine deutliche Aktivierung. Diese „klassische Struktur“ kann auch verloren gehen, z.B. bei einer starken Generalisierung, während des Schlafs und durch Medikamenteneffekte. Die Dauer einzelner Spikes oder Wave Komponenten kann sich verringern, sie können gruppiert ohne zwischengeschaltete langsame Wellen vorkommen oder die langsamen Wellen können zu generalisierten kontinuierlichen Sharp Slow Waves aktiviert werden. Gewöhnlicherweise treten sie in der zentrotemporalen Region auf, im Verlauf kommt jedoch oft ein Fokus-Shift vor, d.h., sie wandern vor allem nach temporal, parietal und okzipital, seltener auch nach frontal. Eine Multifokalität ist häufig. Die benignen fokalen Sharp Waves kommen altersabhängig vor, sie werden vor allem im Alter von 2 bis 10 Jahren beobachtet. Auch die Lokalisation der Spikes scheint altersabhängig zu sein, vor dem 4. Geburtstag überwiegen parieto-okzipitale Foci, während um das 8. Lebensjahr eher midtemporale Herde zu sehen sind. (13).

Als nahezu pathognomonisch für benigne fokale Sharp Waves wird ihre bipolare Verteilung (tangentialer Dipol) angesehen, mit einem midtemporalen-zentralen negativen Pol und einem positiven in der frontopolaren Region. Es wird spekuliert, dass diese spezielle Form der Verteilung darauf beruht, dass die Sharp Waves durch zwei horizontale Dipole entstehen, wobei der Generator an der isopotentialen Linie zwischen den beiden Polen lokalisiert ist. Danach wäre dieser Generator der Spikes in der Tiefe der Sulci bzw. an der Basis der

rolandischen oder der sylvischen Fissur einschließlich der Inselregion gelegen. Ein Anfallsursprung in dieser Region würde zu kontralateralen hemifazialen Symptomen führen, dem klassischen Anfallstyp bei Rolando-Epilepsien. Die Hintergrundaktivität in EEGs mit benignen fokalen Sharp Waves wird im Allgemeinen als normal beschrieben (33). Dies dient als zusätzliches Unterscheidungsmerkmal zu symptomatisch-fokalen Epilepsien; bei diesen besteht häufig neben einem Fokus mit epilepsietypischen Potentialen entweder eine Allgemeinveränderung im Sinne einer Verlangsamung der Grundaktivität und/oder eine umschriebene Verlangsamung der Hintergrundaktivität im Bereich des Herdes.

1.4.2 Epidemiologie und genetischer Hintergrund

Das Vorkommen benigner fokaler Sharp Waves im EEG ist nicht automatisch mit dem Auftreten einer Epilepsie assoziiert. Sie können auch bei völlig gesunden Kindern im EEG gefunden werden. Für die Prävalenz des Auftretens benigner fokaler Sharp Waves im EEG gesunder Kinder werden verschiedene Zahlen angegeben: Eeg-Olofsson et al (15) finden in einer Studie bei 1,9% von 743 gesunden Kindern im Alter von 1 bis 15 Jahren fokale Sharp Waves. Cavazzuti et al (9) kommen in einer großen Studie mit 3726 gesunden Schulkindern im Alter von 6-13 Jahren auf einen Anteil von 2,4%. Untersucht man Geschwister von Kindern mit Rolando-Epilepsie, so findet man bei ihnen überzufällig häufig ebenfalls Sharp Waves im EEG. Doose et al (13) beschreiben in ihrem Übersichtsartikel hierzu mehrere Studien: Die Häufigkeitsangaben von benignen fokalen Sharp Waves bei Geschwistern von Kindern mit einer benignen fokalen Epilepsie variieren von 6% über 11% (im Alter von 2-10 Jahren) bis 34% bzw. 36% (11, 14, 21, 5-7). Bei genauerer Durchsicht erweisen sich jedoch die Daten von Bray und Wisner (5-7) in Bezug auf das Kollektiv als problematisch, da die angegebenen 36% Geschwister sowie Kinder der untersuchten Patienten mit einbeziehen und außerdem eine Verbindung zwischen den typischen fokalen Anfällen mit entsprechenden EEG-Veränderungen im Kindesalter zu erwachsenen Angehörigen mit psychomotorischen Anfällen hergestellt wird.

Okubo (40) untersucht in einer repräsentativen Kohorte von 1057 gesunden Kindern Geschwister von Kindern mit benignen Sharp Waves (ohne Anfälle). 5,3% der Geschwister haben ebenfalls fokale Sharp Waves. Das Auftreten benigner fokaler Sharp Waves bei Geschwisterkindern unterstreicht die genetische Komponente dieser Form von EEG-Veränderung.

Neubauer et al (38) finden in Kopplungsanalysen Hinweise auf eine Verbindung zwischen dem Auftreten einer benignen Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes (Rolando-Epilepsie) und einer Mutation in einer Region auf dem Chromosom 15q14.

1.4.3 Benigne fokale Sharp Waves und Epilepsie

Nur ein geringer Prozentsatz der Kinder mit benignen fokalen Sharp Waves hat auch gleichzeitig epileptische Anfälle. Eine genaue Angabe ist schwierig zu machen, da Studien über EEG-Veränderungen meistens im Zusammenhang mit einer Population von klinisch auffälligen Kindern erstellt werden, in der Kinder mit epileptischen Anfällen überrepräsentiert sind. Bei Kindern mit epileptischen Anfällen werden außerdem häufiger EEG-Kontrollen durchgeführt als bei gesunden Kindern. Damit ist die Wahrscheinlichkeit auch höher, EEG-Veränderungen zu entdecken. So ist die Angabe von 8,8% von Lüders et al (33) durch Berechnungen, basierend auf der Prävalenz von Sharp Wave Foci und der benignen Fokalepilepsien in der Normalpopulation nach Meinung von Doose et al (13) vermutlich zu hoch angesetzt. Cavazzuti et al (9) finden in einer Follow-up Studie von Schulkindern mit Sharp Wave Foci nur bei 2,2% manifeste epileptische Anfälle. Blume (4) erhält in einer epidemiologisch basierten Schätzung zur Häufigkeit epileptischer Anfälle bei Kindern mit fokalen Sharp Waves mit einem Anteil von 1,75% eine ähnlich niedrige Zahl.

Die häufigste Form der Epilepsie mit benignen fokalen Sharp Waves ist die Rolando-Epilepsie. Weitere fokale Epilepsien mit guter Prognose und benignen Spikes sind z.B. die benigne Epilepsie mit okzipitalen Paroxysmen (mit Late-Onset-(Gastaut)- und Early-Onset-(Panayiotopoulos)-Variante) sowie die atypische benigne fokale Epilepsie (häufig frontale Spikes) (13).

1.4.4 Benigne fokale Sharp Waves und Zerebralpareesen

Lange Zeit galt es für die Diagnose einer Rolando-Epilepsie als zwingend, dass ein normaler neurologischer Befund und eine unauffällige Bildgebung vorliegen. Diese Ansicht ist jedoch im Lauf der Jahre vermehrt in die Diskussion geraten. So beschreiben verschiedene Autoren das Auftreten von benignen fokalen Sharp Waves bei Kindern mit einer Läsion des Gehirns, unter ihnen auch Kinder mit „cerebral palsy“ (u.a. Van der Meji et al (49), Lüders et al (33), Santanelli et al (44), Degen et al (12), Wohlrab et al (51), Stephani und Doose (46)).

Verschiedene Möglichkeiten eines Zusammenspiels einer Hirnläsion und einer genetischen Disposition, die zum Auftreten benigner fokaler Sharp Waves führt, werden diskutiert:

a) Eine genetische Disposition, erkennbar am Auftreten benigner fokaler Sharp Waves, und eine Hirnläsion kommen zufällig gleichzeitig bei einem Individuum vor. Beide Komponenten haben keinen gegenseitigen Einfluss.

b) Die Hirnläsion ist Ursache des Auftretens von Sharp Waves und einer eventuellen Epilepsie. In diesem Fall handelt es sich folglich um „läsionelle“ Sharp Waves, die lediglich das Aussehen benigner fokaler Sharp Waves haben, nicht aber deren Charakteristika mit der damit verbundenen guten Prognose aufweisen („Phänokopien“). Eine sich manifestierende Epilepsie wäre in diesem Fall eine rein läsionelle, symptomatische Epilepsie mit wesentlich schlechterer Prognose in Bezug auf die Kontrollierbarkeit der Anfälle.

c) Die genetische Disposition und die Hirnläsion beeinflussen sich gegenseitig: Eine Hirnläsion begünstigt das Auftreten benigner fokaler Sharp Waves und auch einer benignen fokalen Epilepsie. Umgekehrt könnte eine genetische Disposition die Manifestation einer läsionellen Epilepsie begünstigen. Das Zusammenwirken beider Komponenten führt zu einer Senkung der Krampfschwelle. In diesem Fall müssten benigne fokale Sharp Waves überzufällig häufig bei Kindern mit Tetraparesen vorkommen.

1.5 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Charakterisierung der Epilepsien bei Kindern mit bilateralen spastischen Tetraparesen unter besonderer Berücksichtigung von Läsionsmustern und EEG-Befunden.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Welche Korrelation besteht zwischen Läsionsmuster und Epilepsiemanifestation bei Kindern mit spastischen Tetraparesen?
2. Kommen in den EEGs von Kindern mit spastischen Tetraparesen benigne fokale Sharp Waves vor? Wenn ja:
 - a) Gibt es eine Korrelation zum Läsionstyp?
 - b) Gibt es eine topographische Korrelation zwischen der Lokalisation der Sharp Waves und dem Ort der Läsion?
 - c) Hat das Vorkommen benigner fokaler Sharp Waves eine prognostische Bedeutung für den Epilepsieverlauf?

2. Patienten und Methoden

2.1 Auswahl der geeigneten Patienten

- Bilaterale spastische Zerebralparese Jahrgang 1988-1998
Alle Patienten der Jahrgänge 1988 bis 1998 der Abteilung Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie der Universitätskinderklinik Tübingen mit einer spastischen Tetraparese werden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Anhand von Listen mit Befundkodierungen werden berücksichtigt: Symmetrische spastische Tetraparese, Diplegie, beinbetonte Tetraparese und dyskinetische Zerebralparese. Weiterhin wird die elektronische Datenbank der EEG-Ambulanz nach dem Schlagwort „Tetraparese“ durchsucht. Um eventuelle Lücken, die durch die Umstellung von schriftlicher auf elektronische Datenverarbeitung entstanden sind, zu schließen, werden zusätzlich die Statistikbücher der EEG-Ambulanz der Jahre 1990 – 1997 auf Kinder abgesehen, die entweder explizit den Befund einer Tetraparese aufweisen und zusätzlich noch jene, die bei bestimmten, anderen Befundbeschreibungen eine Tetraparese aufweisen könnten, wie z.B. „perinatale Asphyxie“, „Hirnblutung“ und „Hirnfehlbildung“. Anschließend wird anhand der Akten überprüft, ob tatsächlich eine spastische Tetraparese vorliegt.

Die Jahrgänge 1988 bis 1998 werden gewählt, da ein Kind im Laufe des Jahres 2001, in dem die Akten erstmals ausgewertet worden sind, aufgrund der Auswahlkriterien bereits 3 Jahre alt sein musste. Jüngere Jahrgänge als 1998 sieden also aus. Da Papier-EEGs per Gesetz nur 10 Jahre aufgehoben werden müssen, konnte man keine älteren Jahrgänge als 1988 einschließen. Bei diesen Jahrgängen ist nicht mehr zu gewährleisten, dass alle EEGs der Kinder ab dem Alter von 3 Jahren noch im Archiv vorhanden sind. Weiterhin ist das Vorliegen einer Kernspintomographie erforderlich. In den 1980er Jahren war die Kernspintomographie als bildgebendes diagnostisches Mittel noch nicht so sehr flächendeckend verbreitet, so dass viele Kinder aufgrund fehlender Kernspintomographien hätten ausgeschlossen werden müssen.

Im beschriebenen Kollektiv finden sich 303 Kinder mit einer spastischen Tetraparese.

Folgende engere Einschlusskriterien werden für die vorliegende Studie festgelegt:

- EEG im Alter von über 3 Jahren vorhanden
Ein EEG im Alter von über drei Jahren ist notwendig aufgrund des altersabhängigen Auftretens der benignen fokalen Sharp Waves. Normalerweise kommen diese in der Regel frühestens etwa ab dem vollendeten zweiten Lebensjahr vor (siehe Lüders et al (33), Doose et al (13)).
- MRI des Schädels vorhanden
Der Befund muss einen Hinweis auf eine definierte Läsion aufweisen, die das Auftreten einer spastischen Tetraparese erklären kann.
- Die Akte muss Informationen geben können über das Vorhandensein und den Verlauf einer Epilepsie sowie über die Form der Parese und über weitere neurologische Diagnosen.

Alle Kinder mit einer Tetraparese, die nach der Neonatalzeit erworben wurde, werden von der vorliegenden Studie ausgeschlossen, damit ist eine postnatal entstandene CP ausgeschlossen. Dies gilt ebenso für Kinder mit neurometabolischen / neurodegenerativen Erkrankungen.

Kinder mit einer bilateralen spastischen CP, die kernspintomographisch keine die Spastik erklärende Fehlbildung oder Läsionsmuster aufweisen, werden ausgeschlossen, da sie zur Beantwortung der oben genannten Fragen nicht herangezogen werden können.

Zwei Kinder werden ausgeschlossen, da die jeweiligen Läsionen nicht eindeutig zuzuordnen sind. Es handelt sich um ein Kind der 35+1 Schwangerschaftswoche (SSW) mit einer isolierten Thalamusläsion durch intrauterine Hypoxie bei Herz-Kreislauf-Stillstand der Mutter in der 28. SSW und um ein Frühgeborenes der 30. SSW einer Zwillingschwangerschaft mit einer intrauterinen Thromboembolie bei Verdacht auf feto-fetales Transfusions-

syndrom und dem intrauterinen Fruchttod des 2. Zwillings in der 29. SSW. Das MRI zeigt eine Hydranenzephalie.

200 der 303 Kinder des ursprünglichen Kollektivs haben kein EEG im Alter von über 3 Jahren. 30 Kinder haben als Bildgebung nur eine Computertomographie, 5 Kinder haben keinerlei Bildgebung des Schädels. 16 Kinder weisen im MRI Befund keine Läsion auf, die das klinische Bild der Tetraparese erklären könnte.

So können 50 Kinder in die vorliegende Studie eingeschlossen werden.

2.2 Auswertung der Akten

Folgende Informationen werden der Akte entnommen:

- Erhebung der Stammdaten, des Verlaufs von Schwangerschaft und Geburt, hierbei insbesondere das Gestationsalter, den APGAR-Score, den pH der Nabelarterie, die Notwendigkeit und Dauer einer Beatmung und das Auftreten einer Sepsis, Neugeborenenkrämpfen oder anderer Komplikationen. Soweit vorhanden werden Informationen zum Vorkommen von epileptischen Anfällen und Epilepsie in der Familie erfasst.
- Erhebung einer genaueren Beschreibung der Tetraparese: Seitenbetonung, Spastik und Tonus von Extremitäten und Rumpf, Schweregrad durch die Angabe, ob freies Sitzen und Stehen im Alter von 3 Jahren möglich ist. Auflistung weiterer neurologischer Befunde.
- Beschreibung aller epileptischen Anfälle, auch von Fieberkrämpfen, Beschreibung der Art der Anfälle, der Dauer und Häufigkeit sowie
- Auflistung der antiepileptischen Medikation im Verlauf.
- Auflistung der vorhandenen EEG-Befunde, Zusammenstellung der schriftlichen Befunde.
- Der schriftliche MRI-Befund des untersuchenden Radiologen wird als Vorbereitung zur Nachbefundung ebenfalls in die Datenerhebung übernommen.

2.3 Befundung der MRIs und Einteilung in Gruppen

Um eine einheitliche Befundung zu gewährleisten, wurde das Auswerteschema nach Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Abteilung für Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie der Universitätskinderklinik Tübingen) und Prof. Flodmark (Department of Neuroradiology, Karolinska Hospital, Stockholm) verwendet (siehe Anhang). Diese Auswertebögen wurden im Rahmen einer europäischen multizentrischen Studie (The European Cerebral Palsy Study) zur Untersuchung der Ursachen der Zerebralparese entwickelt.

Die Läsionsmuster werden in vier verschiedene Gruppen eingeteilt und folgendermaßen befundet:

- **Periventriculäre Läsionen:** Beurteilung und Beschreibung der topographischen Lage einer periventriculären Gliose und einer Reduktion des Marklagers (periventriculäre Leukomalazie), Beurteilung einer Beteiligung des Corpus callosum, einer eventuellen Asymmetrie der Läsion, Beurteilung des Cerebellums und der Myelinisierung. Beschreibung ausgeprägter Formen in Form einer multizystischen Enzephalopathie.

Das Ausmaß der Marklagerreduktion wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt: Die Wertung „2“ wird gegeben, wenn die Läsion bis zum Kortex reicht und keine U-Fasern mehr vorhanden sind. Die Wertung „1“ beschreibt eine Marklagerreduktion, bei der noch U-Fasern zu sehen sind. Wertung „0“ wird gegeben, wenn keine Marklagerreduktion zu beobachten ist.

Die Gruppe mit periventriculären Läsionen wird im weiteren Verlauf nach dem Ausmaß der Läsion weiter unterteilt, als Unterscheidungsmerkmal dient der Grad der Marklagerreduktion: Als „globale, ausgeprägte“ Marklagerreduktion wird eine Marklagerreduktion sowohl in der anterioren, der mittleren und der posterioren Region gewertet. Eine „umschriebene“ Marklagerreduktion ist eine Reduktion des Marklagers in nur einer oder zwei der oben genannten Regionen. Bei asymmetrischen Läsionen ist jeweils die schwerer betroffene Hemisphäre ausschlaggebend.

- **Cortico-subcorticale Läsionen:** Beschreibung der topographischen Lage der Läsion, der eventuellen Lage in einem Randgebiet der Gefäßversorgung („Wasserscheide“), z.B. parasagittal, Beurteilung einer eventuellen

Asymmetrie der Läsion, das Vorhandensein einer subcorticalen Schädigung ohne Beteiligung des Cortex sowie Beurteilung des Cerebellums. Beschreibung ausgeprägter Schädigungen in Form einer multizystischen Enzephalomalazie.

- **Basalganglienläsionen:** Beschreibung der Läsionen der Basalganglien und der damit eventuell assoziierten Schädigung des Hippocampus bzw. der Sulcus- centralis-Region, Beurteilung des Cerebellums und einer eventuellen Asymmetrie der Läsion.

Folgende Einteilungen werden verwendet (nach Krägeloh-Mann et al (28)):

Schweregrad („overall pattern“)

- | | |
|-----|--|
| I | Beteiligung des Putamens und des ventrolateralen („focal“) Thalamus |
| II | Beteiligung des Putamens, des ventrolateralen („focal“) Thalamus und des Sulcus centralis |
| III | Beteiligung des Putamens, des gesamten („global“) Thalamus, des Sulcus centralis und des Hippocampus |

- **Fehlbildungen:** Beschreibung der Fehlbildung, Unterteilung in corticale Fehlbildungen und anderweitige Formen, Beschreibung eventuell vorhandener zusätzlicher Läsionen im Bereich des Cortex, der Basalganglien, des Mesenzephalons, des Corpus callosum, des Cerebellums oder subcortical, Beurteilung der Myelinisierung

Alle MRIs der Kinder mit den verschiedenen Läsionsmustern wurden nachbefundet. Von den Kindern mit Fehlbildungen wurden diejenigen Bilder angeschaut, bei denen anhand des schriftlichen Befundes keine eindeutige Abgrenzung zu einem läsionellen Muster möglich war. Dies war bei 4 Patienten der Fall. Die Bilder wurden in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann und Herrn Dr. Wolff standardisiert nach den oben beschriebenen Schemata befundet. Die Beurteilung erfolgte blind in Bezug auf Anamnese, Klinik und EEG-Befunden des Kindes.

Die MRIs zweier Kinder mit einer periventrikulären Läsion konnten nicht nachbefundet werden, da die Bilder nicht mehr aufzufinden waren. Bei beiden Kindern konnte daher die Läsion nicht quantifiziert werden.

2.4 Beurteilung der Epilepsie

Mit den aus den Akten erhobenen Daten und anhand der EEG-Befunde wird beschrieben:

- Bekannter Anfallszeitraum
- Klassifikation der Anfälle und der Epilepsie:

nach der Klassifikation der ILAE (22):

Fokale Anfälle sind charakterisiert durch Zeichen eines fokalen Beginns (Sonderform: sekundäre Generalisierung). Sie resultieren aus einer umschriebenen anatomischen oder funktionellen neuronalen Aktivierung einer Region.

Als generalisiert werden diejenigen Anfälle bezeichnet, die keine klinischen Zeichen eines fokalen Beginns erkennen lassen und sowohl klinisch (bilaterale Symptomatik) als auch im EEG primär eine Beteiligung beider Gehirnhemisphären zeigen (bilaterale epilepsietypische Potentiale). Beispiele sind: generalisierte tonisch-klonische Anfälle, Absencen, bilaterale Myoklonien.

Als Epilepsie gewertet wird das Auftreten von mindestens zwei unprovzierten (afebriler Zustand, kein unmittelbar vorausgehendes Schädeltrauma, Intoxikation oder zerebrale Infektion) Anfällen jenseits der Neonatalperiode. Gelegenheitsanfälle wie Fieberkrämpfe werden registriert. Es werden generalisierte (mit generalisierten Anfällen), fokale (mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung) und nicht-klassifizierbare Epilepsien (Vorkommen von fokalen und primär generalisierten Anfällen) unterschieden.

Sonderformen:

West-Syndrom (infantile Spasmen): Epilepsie des Säuglingsalters, die gekennzeichnet ist durch typische, so genannte Blitz-Nick-Salaam (BNS-)

Anfälle, die charakteristischerweise in Serien auftreten. Im Intervall zeigt das EEG eine Hypsarrhythmie.

Lennox-Gastaut-Syndrom: Manifestation ab dem 2. Lebensjahr. Typisch ist eine Vielfalt verschiedener Anfallsformen mit tonischen und atonischen Anfällen und Absencen sowie Myoklonien, fokalen und tonisch-klonischen Anfällen. Astatiche Anfälle (Sturzanfälle) verschiedener Genese sind häufig. Im EEG ist ein Spike-Wave-Variant-(Spike-Slow-Waves)-Muster zu sehen.

- Schweregrad: es werden definiert:
 - Zustand nach
 - Epilepsie: über 1 Jahr anfallsfrei ohne antiepileptische Medikation
 - Kontrolliert: über 1 Jahr anfallsfrei mit antiepileptischer Medikation
 - Sporadisch: < 1 Anfall pro Monat mit antiepileptischer Medikation
 - Schwer: > 1 Anfall pro Monat mit antiepileptischer Medikation

Zur Einteilung des Schweregrades wird jeweils der aktuelle Zeitraum gewertet (entsprechend den oben genannten Definitionen). Die Leitlinien für epidemiologische Studien zu Epilepsien der ILAE von 1993 (23) schlagen eine Einteilung in eine aktive Epilepsie und Epilepsie in Remission (unterteilt in Remission mit / ohne antiepileptische Medikation) vor. Sie setzen jedoch eine Nachbeobachtungszeit von mindestens fünf Jahren voraus. Dies kann für die vorliegende Studie aufgrund zu jungen Alters mancher beobachteter Kinder nicht übernommen werden. Die in dieser Studie vorgenommene Einteilung der Schweregrade lehnt sich an Wiklund und Uvebrandt (52) und an Eriksson und Koivikko (16) an.

Die Familienanamnese bezüglich Epilepsien ist nicht systematisch bei allen Patienten erfragt worden, wie die Durchsicht der Akten ergab. So kann für das vorliegende Kollektiv keine Aussage zu dieser Fragestellung gemacht werden.

2.5 EEG-Befundung

2.5.1 Befundung des Einzel-EEGs

Ein Großteil der vorliegenden 543 EEGs ist im Rahmen dieser Studie neu beurteilt worden. Nicht nachbefundet worden sind EEGs mit einem dokumentierten Normalbefund sowie EEGs, die im ursprünglichen schriftlichen Befund ausschließlich eindeutig beschriebene, nicht-funktionelle EEG-Veränderungen aufweisen (z.B. eine Hypsarrhythmie). EEGs der Neonatalzeit haben keinen Einfluss auf die Gesamtbeurteilung eines Verlaufs. Die Nachbefundung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Wolff. Alle EEGs wurden schematisiert beurteilt nach dem im Anhang abgebildeten Befundbogen. Die Beurteilung erfolgte blind in Bezug auf das Schädigungsmuster und die klinische Situation des Kindes.

Folgende Merkmale werden bei jedem nachbefundeten EEG erfasst und beurteilt:

- Alter und Bewusstseinszustand des Kindes bei der Ableitung, klinisch sichtbare Anfälle
- Getrennt rechts- und linkshemisphärisch:
 - Grundaktivität
 - Auftreten einer Verlangsamung
 - Auftreten epilepsietypischer Potentiale
 - Beschreibung der Morphe und der Lokalisation des/der Herde(s), das Auftreten von Serien, eine Aktivierung im Schlaf und die Häufigkeit des Auftretens:
 - +++ : mehr als 5 Sharp Waves pro 10 s
 - ++ : 1-5 Sharp Waves pro 10 s
 - + : weniger als 1 Sharp Wave pro 10 s
 - Auftreten eines kombinierten Herdes
- Bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer Herde rechts wie links, (z.B. rechts und links temporal) wird vermerkt, ob die Herde voneinander unabhängig sind.

2.5.2 EEG-Verlauf / Gesamtbeurteilung

- Erfassung der Anzahl der EEGs des Patienten und der Altersspanne, in der die Ableitungen durchgeführt wurden
- Erfassung von:
 - Allgemeinveränderungen
 - Unspezifischen Herdbefunden
 - Bilateralen multifokalen epilepsietypischen Potentialen
 - Fokalen epilepsietypischen Potentialen (kombinierter Herdbefund)
 - Funktionellen (benignen fokalen) Sharp Waves
- Bei Vorliegen benigner fokaler Sharp Waves wird zusätzlich in einem gesonderten Schema pro Patient erfasst:
 - Anzahl der EEG-Ableitungen mit benignen fokalen Sharp Waves
 - Altersspanne, in der benigne fokale Sharp Waves auftreten
 - Lokalisation der einzelnen Foci im Verlauf
 - Maximale Häufigkeit der einzelnen Foci im Verlauf (Beschreibung analog der Bewertung der Häufigkeit der epilepsietypischen Potentiale im Einzel-EEG)
 - Auftreten von Serien der einzelnen Foci im Verlauf
 - Auftreten einer Schlafaktivierung des jeweiligen Fokus im Verlauf
 - Vorhandensein eines Fokus-Shiftes: Änderung der Lokalisation eines Fokus im Verlauf

2.5.3 Definition benigner fokaler Sharp Waves

Analog zu den in der Einleitung beschriebenen Charakteristika (nach Lüders et al (33), Doose et al (13)) werden folgende Sharp Waves als benigne fokale Sharp Waves gewertet:

- Typisches, meist deutlich biphasisch konfiguriertes Graphoelement, unabhängig von seiner Lokalisation
- Monomorphes = stereotypes Aussehen
- Normale Hintergrundaktivität in diesem Bereich
- Aktivierung im Schlaf
- Häufig periodisches oder serielles Auftreten
- Nachweis eines Fokus-Shifts im Verlauf
- Spontanes Verschwinden im Verlauf, (d.h. transitorisches Phänomen)

Der Begriff „benigne fokale Sharp Waves“ wird in der vorliegenden Studie anlehnend an die zitierte Literatur verwendet. Dies bedeutet jedoch nicht per se, dass die in der Studie beschriebenen epilepsietypischen Potentiale tatsächlich „benigne“ (funktionelle, nicht-läsionsgebundene, transitorische, wenig epileptogene) Charakteristika haben. Die in der Literatur ebenfalls häufig verwendeten Begriffe „zentrotemporale Spikes“ und „Rolandische Spikes“ beinhalten Assoziationen (Lokalisation, bestimmte Form einer Epilepsie), die für die vorliegende Studie als noch weniger geeignet erscheinen.

2.6 Statistik

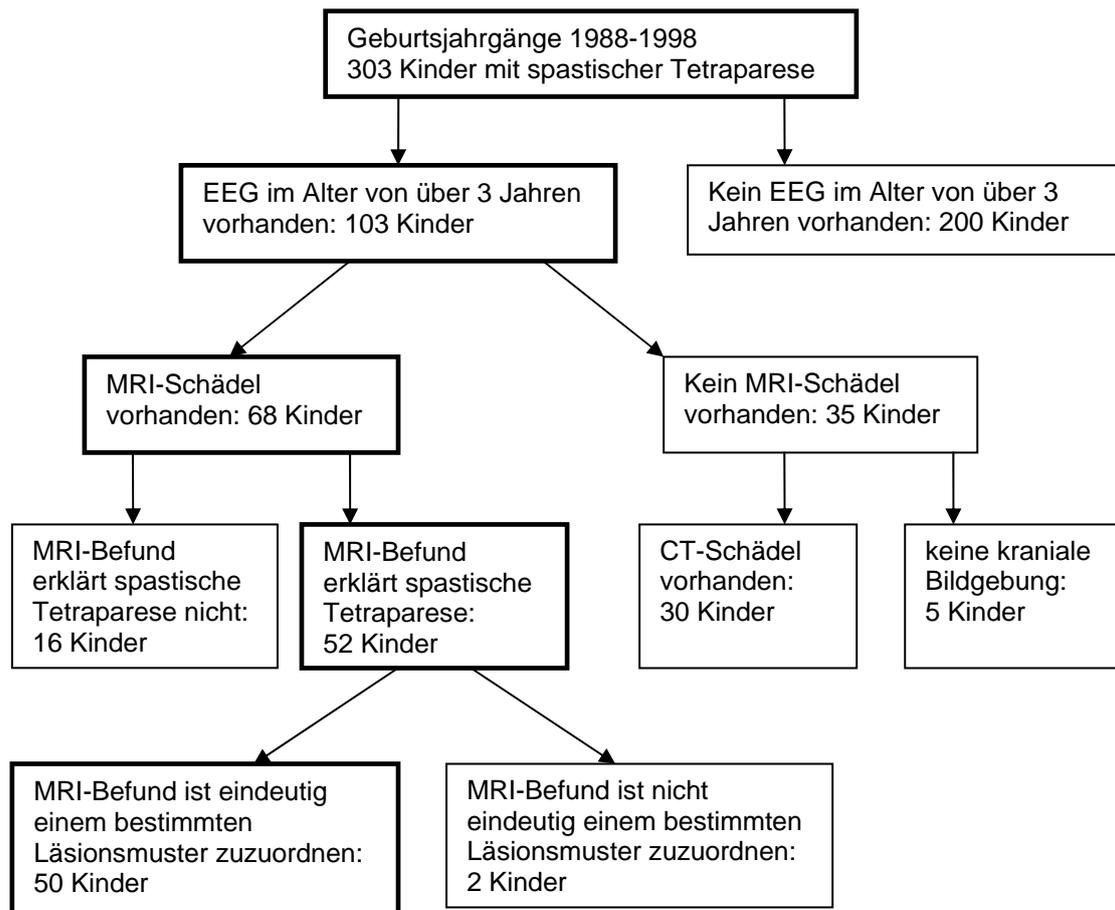
Zur Überprüfung der statistischen Unabhängigkeit einiger Ergebnisse wird der Chi-Quadrat-Test für Vierfelder-Tafeln verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Kollektiv

Das Kollektiv der Studie wird folgendermaßen aus dem Gesamtkollektiv der 303 Kinder mit spastischer Tetraparese der Jahrgänge 1988-1998 gefunden:

Abbildung 10: Vom Gesamtkollektiv der Kinder mit spastischen Tetraparesen der Jahrgänge 1988-1998 zum untersuchten Kollektiv der vorliegenden Studie



3.2 Läsionsmuster

3.2.1 Häufigkeit

Folgende Läsionsmuster finden sich im untersuchten Kollektiv (N = 50):

- Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), N = 26 (52%), Patienten P1-26
- Cortico-subcorticale Läsionen (CSL), N = 6 (12%), Patienten C1-6
- Basalganglienläsionen (BGL), N = 7, (14%), Patienten B1-7
- Fehlbildungen (FB), N = 11 (22%), Patienten F1-11

Ein Kind hat eine Mischform aus einer cortico-subcorticalen Läsion und einer Läsion der Basalganglien und des Sulcus centralis. Aufgrund des Vorherrschens der cortico-subcorticalen Läsion wird es der Gruppe mit cortico-subcorticalen Läsionen zugeteilt.

3.2.2 Gestationsalter

27 Kinder (54%) sind Frühgeborene mit einem Gestationsalter unterhalb von 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW), 23 Kinder (46%) sind Reifgeborene mit einem Gestationsalter ab der 38. SSW (ab 37+1 SSW).

Tabelle 1: Verteilung der Läsionsmuster im Zusammenhang mit dem Gestationsalter

Legende: PVL = periventriculäre Leukomalazie, CSL = cortico-subcorticale Läsionen, BGL = Basalganglienläsionen, FB = Fehlbildungen

	PVL	CSL	BGL	FB	Gesamt
Frühgeborene N (%)	23 (85)	1 (4)	0	3 (11)	27 (100)
Reifgeborene N (%)	3 (13)	5 (22)	7 (30)	8 (35)	23 (100)

PVL: 23 der 26 Kinder mit einer PVL (88,5%) sind Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 25 und 36 Wochen. 3 von 26 Kindern (11,5%) mit einer PVL sind Reifgeborene: Die Patientin P6 hatte nach komplikationsloser Spontangeburt mit 37+4 SSW nach unauffälliger Schwangerschaft der Mutter am 9. Lebenstag eine Korrektur-OP eines Truncus arteriosus communis mit ASD und VSD mit intraoperativem Kreislaufstillstand. Patient P25 ist nach unauffälliger Schwangerschaft geboren, anamnestisch komplikationsloser Perinatalverlauf. Patientin P10 ist in der 42. SSW komplikationslos spontan geboren.

CSL: 5 der 6 Kinder mit einer CSL sind Reifgeborene. Ein Kind (Pat. C5) ist in der Woche 35 geboren.

BGL: Alle Kinder mit Basalganglienläsionen sind Reifgeborene.

FB: 8 von 11 Kindern mit einer Fehlbildung sind Reifgeborene. 3 Kinder sind Frühgeborene der Woche 34 (1 Kind) bzw. der Woche 36 (2 Kinder). Bei der Patientin F3 wurde die Geburt in der Woche 36 eingeleitet aufgrund mangelnden Wachstums nach intrauterinem Tod eines Zwillinges in der 19. SSW. Patientin F4 ist bei frühzeitigen Wehen der Mutter in der Woche 36 komplikationslos spontan als 2. Zwilling geboren. Das dritte

Kind (Pat. F10) stammt aus einer Schwangerschaft nach intracytoplasmatischer Spermieninjektion (Beginn als Zwillingschwangerschaft mit 2 Embryonen).

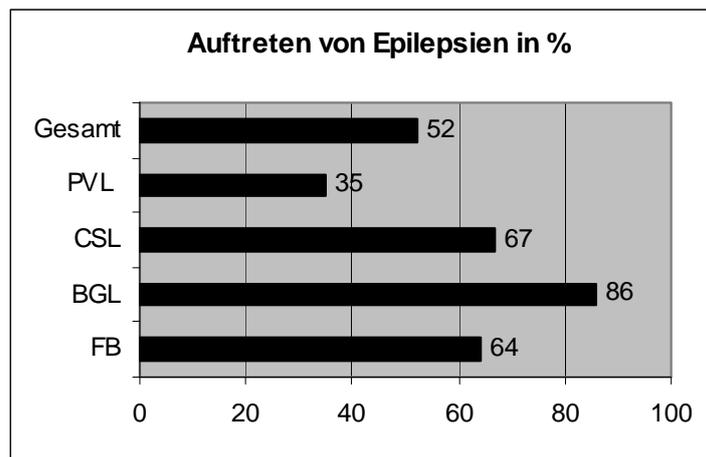
3.3 Epilepsie

3.3.1 Häufigkeit und Korrelation mit dem Läsionsmuster

Insgesamt haben 52% (26 von 50) aller Kinder eine Epilepsie. Folgendes Diagramm gibt eine Übersicht über die Häufigkeit von Epilepsien in den einzelnen Gruppen:

Abbildung 11: Häufigkeit einer Epilepsie bei den verschiedenen Läsionsmustern

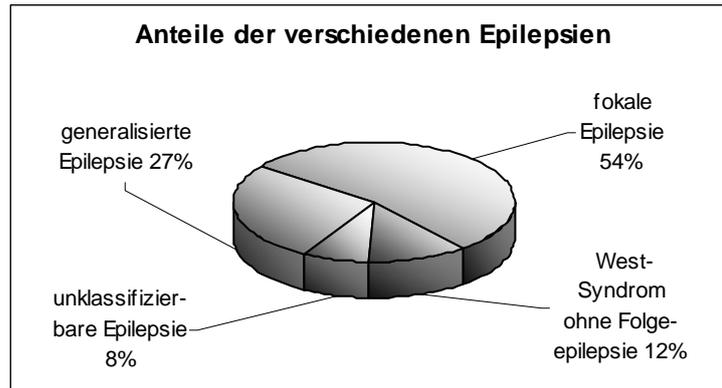
Legende: Gesamt = alle Kinder mit einer Epilepsie im Kollektiv (N = 26);
PVL = periventrikuläre Leukomalazie, CSL = cortico-subcorticale Läsionen,
BGL = Basalganglienläsionen, FB = Fehlbildungen



Kinder mit Basalganglienläsionen (BGL) haben am häufigsten eine Epilepsie (6 von 7 Kindern). Bei Kindern mit cortico-subcorticalen Läsionen kommt bei 4 von 6 Kindern, bei Kindern mit Fehlbildungen kommt bei 7 von 11 Kindern eine Epilepsie vor. Periventrikuläre Läsionen (PVL) sind bei 9 von 26 Kindern mit einer Epilepsie assoziiert.

Folgende Epilepsietypen oder (-Syndrome) lassen sich im Kollektiv der Kinder mit einer Epilepsie unterscheiden (genannt wird jeweils die zuletzt beschriebene Epilepsie):

Abbildung 12: Häufigkeit verschiedener Epilepsieformen im Kollektiv (N = 26)



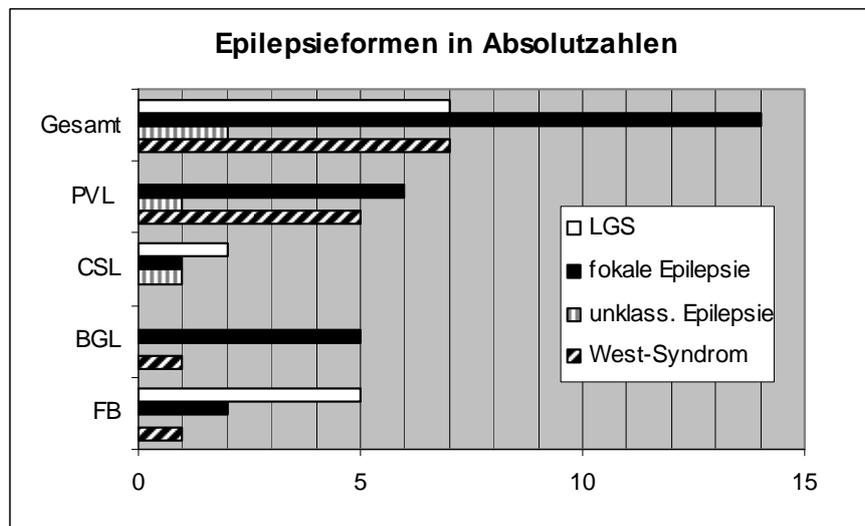
Über die Hälfte der Kinder (N=14, 54%) hat eine fokale Epilepsie, 7 Kinder (27%) haben eine generalisierte Epilepsie, 3 Kinder (12%) haben ein (isoliertes) West-Syndrom ohne Folgeepilepsie, 2 (8%) Kinder haben nicht klassifizierbare Epilepsien.

3 Kinder (cortico-subcorticale Läsion, N=1; periventrikuläre Läsion, N=2) haben isolierte Fieberkrämpfe (Patienten C4, P17, P20).

Bezogen auf die Läsionsmuster ergibt sich folgende Verteilung (das Auftreten eines West-Syndroms wird in seiner Gesamtheit gesondert gezeigt, unabhängig davon, ob eine Folgeepilepsie auftritt → teilweise doppelte Erfassung eines Kindes):

Abbildung 13: Häufigkeit verschiedener Epilepsieformen und Läsionsmuster

Legende: Gesamt = alle Kinder mit einer Epilepsie im Kollektiv, N = 26;
 PVL = periventrikuläre Leukomalazie, CSL = cortico-subcorticale Läsionen,
 BGL = Basalganglienläsionen, FB = Fehlbildungen; LGS = generalisierte Epilepsie in Form eines Lennox-Gastaut-Syndroms, unklass. Epilepsie = unklassifizierbare Epilepsie



PVL: 9 Kinder von 26 (35%) haben eine Epilepsie. Davon haben 6 eine fokale Epilepsie (2 dieser 6 Kinder hatten zunächst ein West-Syndrom), 2 haben ein West-Syndrom ohne nachfolgende Anfälle, ein Kind (Pat. P2) hat eine unklassifizierbare Epilepsie (Zustand nach West-Syndrom, dann gemischt fokale/generalisierte Epilepsie mit Extensorenspasmen, Absencen, generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und fokalen Anfällen mit einseitigen Kloni und vegetativen Symptomen).

CSL: 4 von 6 Kindern haben eine Epilepsie. Zwei davon haben eine generalisierte Epilepsie (Lennox-Gastaut-Syndrom). Ein Kind hat eine fokale Epilepsie (Pat. C2) und ein weiteres Kind (Pat. C6) hat eine unklassifizierbare Epilepsie (initial generalisierte Epilepsie mit Myoklonien, später Übergang in eine fokale Epilepsie).

BGL: 6 von 7 Kindern haben eine Epilepsie. 5 davon haben eine fokale Epilepsie, ein Kind (Pat. B3) hat ein West-Syndrom ohne nachfolgende Anfälle.

FB: 7 von 11 Kindern haben eine Epilepsie. Davon haben 5 Kinder ein Lennox-Gastaut-Syndrom (3 Lissenzephalie / 2 Pachygyrie, ein Kind davon (Pat. F4) mit Lissenzephalie hat initial ein West-Syndrom), 2 Kinder haben eine fokale Epilepsie (1 komplexe Fehlbildung (Pat. F11) und 1 komplexe Fehlbildung mit Schizenzephalie und umschriebener cortico-subcorticaler Läsion (Pat. F5)). Die 4 Kinder ohne Epilepsie haben folgende Fehlbildungen: 2 Holoprosenzephalie, 1 Schizenzephalie, 1 Lissenzephalie.

3.3.1.1 West-Syndrom

Bei 7 der 26 (27%) Kinder manifestiert sich die Epilepsie als West-Syndrom. Darunter sind 5 Kinder mit einer PVL, ein Kind mit einer Basalganglien-Läsion und eines mit einer Fehlbildung. Bei 3 der 7 Kinder folgen auf das West-

Syndrom keine weiteren Anfälle (Pat. P6, Beobachtungsende 3 Jahre 8 Monate, zu diesem Zeitpunkt 2 Jahre anfallsfrei unter antiepileptischer Medikation, Pat. P18, Beobachtungsende mit 5 Jahren 6 Monaten, zu diesem Zeitpunkt seit knapp 4 Jahren anfallsfrei ohne antiepileptische Medikation und Pat. B3, Beobachtungsende mit 5 Jahren 9 Monaten, seit Ende des ersten Lebensjahres anfallsfrei unter antiepileptischer Medikation).

Tabelle 2: West-Syndrom bei den verschiedenen Läsionsmustern und auftretende Folgeepilepsien

Legende: PVL = periventriculäre Leukomalazie, CSL = cortico-subcorticale Läsionen, BGL = Basalganglienläsionen, FB = Fehlbildungen;
 Gesamt = alle Kinder im Kollektiv mit einem West-Syndrom,
 fokale/general. Epilepsie m. Spasmen = fokale/generalisierte Epilepsie mit Spasmen

	PVL	CSL	BGL	FB	Gesamt
West-Syndrom	N = 5	N=0	N = 1	N = 1	N = 7
Folge-epilepsien	2 fokale Epilepsie 1 fokale/general. Epilepsie m. Spasmen 2 keine Folgeanfälle		keine Folgeanfälle	Lennox-Gastaut-Syndrom	

3.3.1.2 Lennox-Gastaut-Syndrom

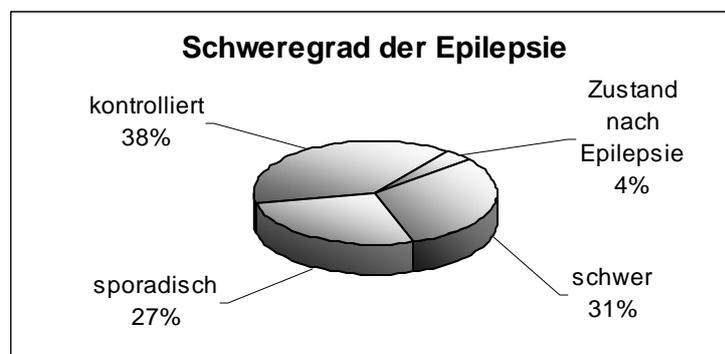
7 Kinder haben ein Lennox-Gastaut-Syndrom. Zwei davon haben eine cortico-subcorticale Läsion, die weiteren fünf Kinder gehören alle zur Gruppe der Fehlbildungen und haben alle eine Lissenzephalie/Pachygyrie.

3.3.2 Schweregrad der Epilepsie in Korrelation mit dem Läsionsmuster

Bei der Gesamtheit aller 26 Kinder, die eine Epilepsie haben, findet sich die untenstehende Verteilung von Schweregraden:

Abbildung 14: Schweregrad der auftretenden Epilepsien im Kollektiv

Legende: Zustand nach Epilepsie: > 1 Jahr anfallsfrei ohne antiepileptische Medikation,
 Kontrolliert: > 1 Jahr anfallsfrei mit antiepileptischer Medikation,
 Sporadisch: < 1 Anfall pro Monat mit antiepileptischer Medikation,
 Schwer: mehr als 1 Anfall pro Monat mit antiepileptischer Medikation



Ein großer Anteil aller auftretenden Epilepsien ist kontrolliert. 27% haben sporadisch Anfälle, 31% der Kinder haben einen schweren Epilepsieverlauf.

Wie sich die Schweregrade innerhalb der einzelnen Gruppen verteilen, zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 3: Schweregrad der Epilepsie bei den verschiedenen Läsionsmustern

Legende: Gesamt = alle Kinder mit einer Epilepsie im Kollektiv, PVL = periventriculäre Leukomalazie, CSL = cortico-subcorticale Läsionen, BGL = Basalganglienläsionen, FB = Fehlbildungen;
 Zustand nach Epilepsie: > 1 Jahr anfallsfrei ohne antiepileptische Medikation,
 Kontrolliert: > 1 Jahr anfallsfrei mit antiepileptischer Medikation,
 Sporadisch: < 1 Anfall pro Monat mit antiepileptischer Medikation,
 Schwer: mehr als 1 Anfall pro Monat mit antiepileptischer Medikation

	PVL	CSL	BGL	FB	Gesamt
Kinder mit Epilepsie (N)	9	4	6	7	26
Schwer	1	4	0	3	8
Sporadisch	3	0	2	2	7
Kontrolliert	4	0	4	2	10
Zustand nach Epilepsie	1	0	0	0	1

Da der Schweregrad der Epilepsien vom Alter des Kindes abhängen könnte, wird in folgender Tabelle die Altersverteilung des Follow-Up mit den einzelnen Epilepsieschweregraden in Relation gesetzt. Das mediane Alter des Follow-Up ist bei den Kindern mit kontrollierten Epilepsien etwas höher als bei den schwer verlaufenden Epilepsien und Epilepsien mit sporadischen Anfällen:

Tabelle 4: EEG-Follow-Up bei den verschiedenen Epilepsieschweregraden

Legende: 4:5 J = 4 Jahre und 5 Monate; 6:2,5 J = 6 Jahre und 2,5 Monate etc.

	Schwer	Sporadisch	Kontrolliert
Follow-Up bis: jüngstes - höchstes Alter	4:5 J – 13:4 J	3:8 J – 10:5 J	3:8 J – 11:1 J
Median	6:2,5 J	6:1 J	7:9 J

Das einzige Kind mit Zustand nach Epilepsie ist bis zum Alter von 5 Jahren 6 Monaten nachbeobachtet worden und ist zu diesem Zeitpunkt seit knapp 4 Jahren anfallsfrei ohne antiepileptische Medikation. Es ist in oben stehender Tabelle bei den kontrollierten Epilepsien eingeordnet worden.

3.3.2.1 Schwer verlaufende Epilepsien

Bei 4 Kindern mit einer cortico-subcorticalen Läsion und 3 Kindern mit Fehlbildungen (Lissenzephalie (Pat. F2, F4) und Schizenzephalie (Pat. F5) kombiniert mit weiteren cerebralen Fehlbildungen (Balkenmangel, Fehlbildung des Cerebellums, Arachnoidalzyste, partielle Falxhypoplasie) und einem cortico-subcorticalen Defekt in der Area striata) verläuft die Epilepsie schwer. Ein weiteres Kind mit einer PVL (Pat. P2) hat eine ausgeprägte Marklagerschädigung mit Einbeziehung des darüberliegenden Cortex. In der Gruppe der Basalganglienläsionen kommen schwere Epilepsien nicht vor.

3.3.2.2 Epilepsien mit sporadischen Anfällen

Epilepsien mit sporadischen Anfällen bestehen bei 7 Kindern. Drei davon gehören zur Gruppe mit PVL, zwei haben eine Basalganglienläsion (MRI: Schweregrad III) und zwei eine Fehlbildung (Lissenzephalie/Pachygyrie).

3.3.2.3 Kontrollierte Epilepsien

Die größte Anzahl der Kinder mit einer Epilepsie (11 von 26) haben eine kontrollierte bzw. inaktive (1 Kind) Epilepsie. 4 Kinder davon haben eine Basalganglienläsion (MRI Schweregrad II: 3 Kinder, Schweregrad III: 1 Kind). 4 Kinder haben eine PVL und 2 Kinder eine Fehlbildung (Pachygyrie bzw. noduläre Heterotopie und Polymikrogyrie).

3.3.3 Läsionsmuster: Korrelation mit Häufigkeit und Schweregrad der Epilepsien

3.3.3.1 Epilepsien bei periventrikulären Läsionen

Folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der 24 von 26 Patienten mit einer PVL, deren MRI Bilder verblindet nachbefundet werden konnten.

Tabelle 5: MRI-Befund, Auftreten einer Epilepsie und Epilepsieschweregrad bei Kindern mit einer PVL

Legende: Marklagerreduktion: 2: Reduktion des Marklagers, U-Fasern nicht mehr vorhanden,
 1: Reduktion des Marklagers, U-Fasern noch vorhanden,
 0: keine Marklagerreduktion;

Epilepsie: +++: schwer, ++: sporadisch, +: kontrolliert, 0: Zustand nach Epilepsie, -: keine Epilepsie;
 West-Syndrom: +: vorhanden, -: nicht vorhanden

Patient:	MRI-Befund: Marklagerreduktion in der posterioren – mittleren- anterioren Region	Schweregrad der Epilepsie	West-Syndrom
P1	2-1-2	+	+
P2	2-1-2	+++	+
P3	2-1-2	-	-
P4	2-1-1	-	-
P5	2-1-1	+	-
P6	2-1-1	+	+
P7	2-1-1	-	-
P8	2-1-1	++	-
P9	2-1-1	++	+
P10	1-1-1	+	-
P11	2-0-0	-	-
P12	2-0-0	-	-
P13	1-1-0	-	-
P14	1-1-0	-	-
P15	1-1-0	-	-
P16	1-1-0	++	-
P17	1-1-0	-	-
P18	1-1-0	0	+
P19	1-1-0	-	-
P20	1-0-0	-	-
P21	1-0-0	-	-
P22	1-0-0	-	-
P23	1-0-0	-	-
P24	1-0-0	-	-

Kinder mit globalem Marklagerverlust (d.h. anteriore, mittlere und posteriore Region betroffen, „schwere PVL“, Patienten P1-10) haben häufiger eine Epilepsie (7 von 10, 70%) als Kinder mit weniger ausgeprägtem, umschriebenem Marklagerverlust (höchstens 2 Regionen betroffen, „leichte PVL“, Patienten P11-24, Epilepsie bei 2 von 14, 14%).

Diese Beobachtung ist statistisch hochsignifikant (Chi-Quadrat-Test für Vierfelder-Tafeln: $p < 0,01$).

Tabelle 6: Vierfelder-Tafel: Auftreten einer Epilepsie bei Kindern mit leichter und mit schwerer PVL

Legende: PVL leicht = PVL mit umschriebener Marklagerreduktion,
PVL schwer = PVL mit globaler Marklagerreduktion

	PVL leicht	PVL schwer	Summe
Epilepsie	2	7	9
Keine Epilepsie	12	3	15
Summe	14	10	24

Chi-Quadrat-Test:
p = 0,005

Bei einem der beiden Kinder (Pat. P18) mit Epilepsie und umschriebener Marklagerreduktion („leichter“ PVL) ist die Epilepsie inaktiv. Patientin P2 ist das Kind mit ausgeprägtem Substanzverlust und corticaler Beteiligung. Es hat als einziges Kind in der Gruppe der PVL eine schwere Epilepsie.

3.3.3.2 Epilepsien bei cortico-subcorticalen Läsionen

Tabelle 7: MRI-Befund, Auftreten einer Epilepsie und Epilepsieschweregrad bei Kindern mit einer cortico-subcorticalen Läsion

Legende: Cortico-subcorticale Läsion: 1: vorhanden 0: nicht vorhanden;
Asymm: = Asymmetrie (der Läsion), li = links, re = rechts;
Epilepsie: +++: schwer, ++: sporadisch, +: kontrolliert, -: keine Epilepsie

Patient	MRI-Befund Cortico-subcorticale Läsion im Bereich der frontalen-parietalen-okzipitalen Region	Schweregrad Epilepsie
C1	1-1-0	+++
C2	1-1-1	+++
C3	1-1-1 Asymm: Li>>Re parietal u. okzipital	-
C4	1-1-1 Asymm: Re>Li	-
C5	0-1-1	+++
C6	0-1-1	+++

Tritt bei Kindern mit einer cortico-subcorticalen Läsion eine Epilepsie auf, so verläuft sie schwer. Zwei Kinder (Pat. C1, C5) haben ein Lennox-Gastaut-Syndrom, ein Kind (Pat. C2) eine fokale Epilepsie und ein weiteres (Pat. C6) eine unklassifizierbare Epilepsie, die initial generalisiert ist und in eine fokale Epilepsie übergeht.

3.3.3.3 Epilepsien bei Basalganglienläsionen

Tabelle 8: MRI-Befund, Auftreten einer Epilepsie und Epilepsieschweregrad bei Kindern mit Basalganglienläsionen

Legende: MRI: I Läsion im Bereich des Putamens und des ventrolateralen Thalamus,
 II Läsion im Bereich des Putamens, des ventrolateralen Thalamus und des Sulcus centralis,
 III Läsion im Bereich des Putamens, des gesamten Thalamus, des Sulcus centralis und des Hippocampus;
 Epilepsie: +++: schwer, ++: sporadisch, +: kontrolliert, -: keine Epilepsie

Patient Nr:	MRI-Schweregrad:	Schweregrad der Epilepsie
B1	III	++
B2	III	++
B3	III	+
B4	II	+
B5	II	+
B6	II	+
B7	I	-

Drei Kinder sind dem Schweregrad Stufe III im MRI zugeordnet worden. Zwei davon haben eine Epilepsie mit sporadischen Anfällen, eines hat eine kontrollierte Epilepsie. Drei weitere Kinder mit Schweregrad Stufe II im MRI-Befund haben ebenfalls kontrollierte Epilepsien. Das einzige Kind mit einer Basalganglienläsion ohne Epilepsie (Pat. B7) hat im MRI Schweregrad Stufe I und einen Normalbefund im EEG. Schwere Epilepsien kommen nicht vor.

3.3.3.4 Epilepsien bei Fehlbildungen

Die Gruppe der 11 Kinder mit Fehlbildungen ist heterogen. Von 6 Kindern mit einer Lissenzephalie/Pachygyrie haben zwei eine schwere, zwei eine sporadische und eines eine kontrollierte Epilepsie. Diese 5 Kinder haben alle eine symptomatisch generalisierte Epilepsie in Form eines Lennox-Gastaut-Syndroms. Ein Kind mit einer Lissenzephalie hat keine Anfälle. Von 2 Kindern mit einer Schizenzephalie hat eines (Pat. F5) eine schwere fokale Epilepsie (zusätzlich zur Schizenzephalie hat es weitere Malformationen, u.a. im Kleinhirn, sowie einen cortico-subcorticalen Defekt). Das zweite Kind (Pat. F3) hat keine Epilepsie. Ein weiteres Kind (Pat. F11) mit einer Polymikrogyrie/nodulären Heterotopie hat eine kontrollierte fokale Epilepsie. 2 Kinder mit einer Holoprosenzephalie haben keine Epilepsie.

3.4 EEG-Befunde

Insgesamt wurden 543 EEGs beurteilt, pro Kind wurden 1 bis 32 EEGs abgeleitet, der Median beträgt 9 EEGs pro Kind.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die EEG-Daten:

Tabelle 9: EEG-Follow-Up des Kollektivs:

Legende: PVL = periventriculäre Leukomalazie, CSL = cortico-subcorticale Läsionen, BGL = Basalganglienläsionen, FB = Fehlbildungen; 0:1 J = 0 Jahre 1 Monat, 10:7 J = 10 Jahre 7 Monate etc.

	PVL	CSL	BGL	FB	Gesamt:
Anzahl der Kinder (N):	26	6	7	11	50
EEGs pro Kind (Median):	1-32 (6)	8-22 (11)	2-25 (10)	1-25 (15)	1-32 (9)
Dauer der Beobachtung:	0:1 – 10:7 J	1:1 – 12:3 J	3:0 – 9:2 J	2:1 – 7:11 J	0:1 – 12:3 J
Follow-Up ≥ 3 Jahre (N):	17	5	7	8	37
Kinder mit nur einem EEG (N):	3	0	0	1	4

In der Gruppe der PVL wurden im Median weniger EEGs abgeleitet als in den anderen Gruppen. Wie zuvor bereits dargestellt, haben diese Kinder auch seltener eine Epilepsie als die Kinder der anderen 3 Gruppen. Alle 4 Einzel-EEGs stammen von Kindern ohne Epilepsie. Bei Kindern ohne Anfälle wurden nur sporadisch EEG-Kontrollen durchgeführt. Dies veranschaulicht auch folgende Tabelle:

Tabelle 10: Anzahl der EEG-Ableitungen in Abhängigkeit des Auftretens einer Epilepsie

	N =	Anzahl EEGs	Arithmetisches Mittel EEGs pro Kind
Kinder mit Epilepsie	26	N = 410	15,8
Kinder ohne Epilepsie	24	N = 133	5,5
Gesamt	50	N = 543	10,9

Insgesamt haben 43 der 50 Kinder pathologische EEG-Befunde. Bei 40 Kindern treten epilepsietypische Potentiale auf, bei weiteren 3 Kindern findet man eine Allgemeinveränderung ohne epilepsietypische Potentiale im EEG.

3.4.1 Allgemeinveränderungen (AV)

Eine Allgemeinveränderung bezeichnet eine Veränderung des Grundrhythmus des EEGs, meist in Form einer diffusen Verlangsamung. Bei insgesamt 17 der 50 Kinder (34%) wird eine zeitweilige oder permanente AV gefunden. Postiktale EEGs werden nicht gewertet.

Bei Kindern mit cortico-subcorticalen Läsionen und Fehlbildungen kommt eine AV bei 5 von 6 bzw. 8 von 11 Kindern vor. In den Gruppen der PVL und der Basalganglienläsionen tritt eine Allgemeinveränderung bei 3 von 26 bzw. 1 von 7 Kindern auf. Die drei Kinder mit PVL haben eine globale Marklagerreduktion (Pat. P1 mit 2-1-2, P5 mit 2-1-1 und P7 mit 2-1-1, Zahlenangaben beschreiben das Ausmaß der Marklagerreduktion wie in Tabelle 5). Das Kind mit einer Basalganglienläsion (Pat. B3) ist im MRI Schweregrad III zugeordnet worden.

Bei Kindern mit Fehlbildungen, insbesondere mit Lissenzephalie/Pachygyrie, wird häufig eine AV in Form von so genannten „pathologischen Rhythmen“, einer hochamplitudigen Grundaktivität, gefunden. Bei allen 6 Kindern mit einer Lissenzephalie oder Pachygyrie in der vorliegenden Studie kommen diese Rhythmen vor.

3.4.2 Epilepsietypische Potentiale (ETP)

3.4.2.1 Kombiniertes Herd (KH)

Der Begriff „kombinierter Herd“ beschreibt eine Kombination aus einer umschriebenen fokalen Verlangsamung und darin eingestreute epilepsietypische Potentiale (Spikes, Sharp Waves). Ein derartiger Befund zeigt sich in den EEGs von 8 der 50 Kinder (16%).

5 Kinder haben eine PVL. 4 davon haben an mindestens einer Stelle eine ausgeprägte Marklagerreduktion. (Pat. P1, 2-1-2; P6, 2-1-1; P9, 2-1-1; P12, 2-0-0, Zahlenangaben beschreiben die Marklagerreduktion wie in Tabelle 5). Die Herde sind teilweise über einen langen Zeitraum ableitbar, teilweise treten sie vorübergehend und auch ihre Lokalisation wechselnd auf. Das fünfte Kind mit einer PVL (Pat. P16, 1-1-0) hat eine umschriebene Marklagerreduktion. Sein kombinierter Herdbefund tritt ausschließlich kurz nach dem Anfallsereignis auf, anderweitig ist das EEG unauffällig.

2 Kinder haben eine cortico-subcorticale Läsion, bei beiden tritt der kombinierte Herdbefund vorübergehend auf (Patienten C2 und C3).

Bei einem Kind mit einer Polymikrogyrie und nodulärer Heterotopie (Pat. F11), kommt ebenfalls ein kombinierter Herdbefund vor.

Die Kinder im Kollektiv mit Basalganglienläsionen haben keine kombinierten Herdbefunde.

3.4.2.2 Besondere bilaterale/multifokale nicht-funktionelle EEG-Muster

17 der 50 Kinder (34%) zeigen bilaterale/multifokale ETPs.

3.4.2.2.1 Hypsarrhythmie

Bei 7 von 50 Kindern (14%) findet man vorübergehend im EEG eine Hypsarrhythmie im Rahmen eines West-Syndroms.

5 Kinder haben eine PVL. Davon haben 4 eine globale Marklagerschädigung (Pat.: P1, 2-1-2; P2, 2-1-2; P6, 2-1-1; P9, 2-1-1, Zahlenangaben beschreiben Marklagerreduktion wie in Tabelle 5).

Das Kind P1 hat zunächst multifokale Spikes im EEG. Der Befund verändert sich Ende des ersten Lebensjahres zu einer Hypsarrhythmie. Im weiteren Verlauf findet man rechts frontal einen fast kontinuierlich auftretenden kombinierten Herdbefund.

Bei den Patienten P2, P6, und P9 kommen nach der Hypsarrhythmie im weiteren EEG-Verlauf benigne fokale Sharp Waves vor (siehe unten).

Ein Kind mit einer leichteren Marklagerschädigung (Pat. P18, 1-1-0) hat anamnestisch ein West-Syndrom, das auswärts diagnostiziert und behandelt wurde.

Ein Kind mit einer Basalganglienläsion, Schweregrad II (Pat. B3) hat ebenfalls eine Hypsarrhythmie. Später treten im EEG benigne fokale Sharp Waves auf (siehe unten).

Weiterhin findet sich eine Hypsarrhythmie im Alter von 6 bis 19 Monaten bei einem Kind mit einer Lissenzephalie (Pat. F4). Im weiteren Verlauf verändert sich der Befund zu einem Spike-Wave-Variant-(Spike-Slow-Waves)-Muster.

3.4.2.2.2 Spike-Wave-Variant-Muster (kontinuierliche oder sub-kontinuierliche Spike-Slow-Waves)

7 von 50 Kindern (14%) haben ein Spike-Wave-Variant-(Spike-Slow-Waves)-Muster im EEG. Zwei Kinder davon haben eine cortico-subcorticale Läsion. Die weiteren fünf Kinder haben alle eine Fehlbildung (3 Lissenzephalie, 2 Pachygyrie). Bei Kindern mit Basalganglienläsionen bzw. mit einer PVL kommt dieses EEG-Muster nicht vor. Keines der Kinder mit einem Spike-Wave-Variant-(Spike-Slow-Waves)-Muster hat im Verlauf benigne fokale Sharp Waves.

3.4.2.2.3 Multifokale polymorphe Spike-Waves

PVL: P7, 2-1-1 hat multifokale Spike-Waves, Polyspikes und eine Verlangsamung, der Befund normalisiert sich im Alter von etwa dreieinhalb Jahren.

P12, 2-0-0 hat beidseitig parietal und okzipital multifokale polymorphe Spikes mit einer selten auftretenden Verlangsamung. In verschiedenen Regionen treten zeitweise kombinierte Herdbefunde auf. Dieser Befund normalisiert sich bis zur letzten EEG-Ableitung im Alter von 4 Jahren und 8 Monaten nicht.

Bei P26 treten im Alter von 4 bis 9 Monaten multifokale polymorphe Sharp Waves auf, dann normalisiert sich der Befund bis zum Alter von 2 Jahren und 3 Monaten, ab diesem Zeitpunkt treten benigne fokale Sharp Waves auf.

Weiterhin haben die Patienten P1, P2 und P9 in ihren EEGs vorübergehend multifokale polymorphe Spikes. Ihre EEG-Verläufe werden an anderer Stelle beschrieben.

CSL: Ein Kind (C6) hat vorübergehend im Alter von 13 Monaten bis zum Alter von 3 Jahren und 4 Monaten bilateral frontale Sharp Waves. Sehr viel später, ab dem Alter von 7 Jahren und 5 Monaten treten benigne fokale Sharp Waves auf.

BGL: Ein Kind (B4) hat bis zum Alter von 4 Monaten multifokale Sharp Waves. Später, ab dem Alter von 4 Jahren und 4 Monaten findet man benigne fokale Sharp Waves im EEG.

FB: Das Kind F3 mit beidseitiger parietaler Schizenzephalie hat in allen vorhandenen EEG-Ableitungen multifokale (parietal betont) hoch-amplitudige rhythmische Sharp Waves. Das Kind F5 mit einer komplexen Fehlbildung (Schizenzephalie rechts okzipital, weiteren Fehlbildungen sowie einem cortico-subcorticalen Defekt in der linken Area striata) hat in allen EEGs biphasische Sharp Waves links fronto-zentral und parieto-okzipital vermischt mit Theta-Wellen.

3.4.3 Benigne fokale Sharp Waves

Benigne fokale Sharp Waves treten bei 25 der 50 Kinder (50%) auf. Sie werden in EEGs im Alter von 1 Jahr 5 Monaten bis zum Alter von 13 Jahren 4 Monaten gefunden. Bei 2 Kindern kommen in langen EEG-Verläufen nur einmal vorübergehend benigne fokale Sharp Waves vor (Pat. P4 und P19).

Die benignen fokalen Sharp Waves treten sowohl ausschließlich, als auch in Kombination mit anderen, nicht-funktionellen, epilepsietypischen Potentialen (ETPs) auf. Bei 16 der 25 Kinder (64%) mit benignen fokalen Sharp Waves findet man ausschließlich diese Veränderung im EEG. Bei 9 Kindern (36%) treten im EEG sowohl benigne fokale (funktionelle) als auch nicht-funktionelle epilepsietypische Veränderungen (Mischform) auf.

3.4.3.1 Auftreten in den einzelnen Gruppen

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht:

Tabelle 11: Auftreten benigner fokaler Sharp Waves und EEG-Follow-Up bei den verschiedenen Läsionsmustern

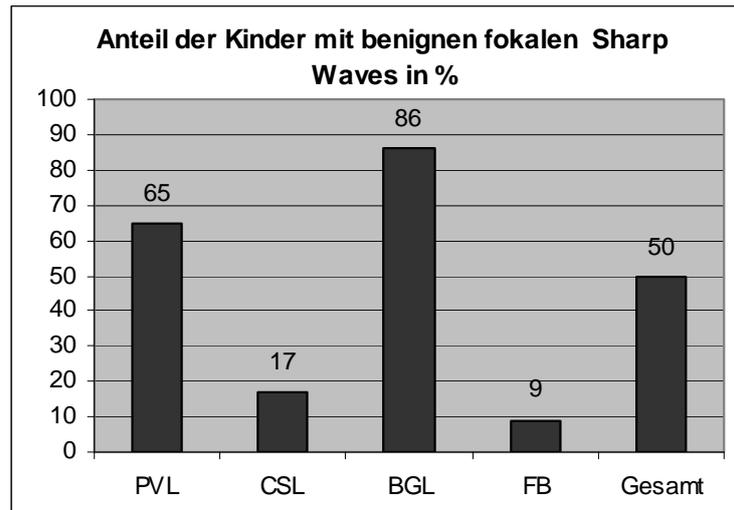
Legende: PVL = periventrikuläre Leukomalazie, CSL = cortico-subcorticale Läsionen, BGL = Basalganglienläsionen, FB = Fehlbildungen; 1:5 J = 1 Jahr und 5 Monate; 3:1,5 J = 3 Jahre und 1,5 Monate etc.; ben. / benigne fok. ShW = benigne fokale Sharp Waves

Anzahl Kinder gesamt (N)	PVL (26)	CSL (6)	BGL (7)	FB (11)	Gesamt (50)
Anzahl Kinder mit ben. fok. ShW, N (%)	17 (65)	1 (17)	6 (86)	1 (9)	25 (50)
Altersspanne der EEGs mit benignen fok. ShW	1:5 - 10:7 J	7:5 - 13:4 J	2:0 - 11:1 J	3:0 - 7:5 J	1:5 J - 13:4 J
Einmalige Ableitung von benignen fokalen ShW	5 Kinder 3:0, 3:4, 3:8, 7:5 und 9:0 J	-	1 Kind 3:8 J	-	6 Kinder 3:0, 3:4, 2x 3:8, 7:5 und 9:0 J

Das folgende Diagramm zeigt die Häufigkeit benigner fokaler Sharp Waves in den einzelnen Gruppen.

Abbildung 15: Häufigkeit benigner fokaler Sharp Waves bei den verschiedenen Läsionsmustern (prozentualer Anteil der Patienten)

Legende: PVL = periventrikuläre Leukomalazie, CSL = cortico-subcorticale Läsionen, BGL = Basalganglienläsionen, FB = Fehlbildungen; Gesamt = alle Kinder im Kollektiv



3.4.3.2 Benigne fokale Sharp Waves bei PVL

Benigne fokale Sharp Waves finden sich in dieser Gruppe bei 17 von 26 Kindern (65%). Folgende Tabelle gibt eine Übersicht:

Tabelle 12: Benigne fokale Sharp Waves im Zusammenhang mit Lokalisation und Ausprägung des MRI- Befundes bei Kindern mit einer PVL

Legende: MRI-Befund: post.-mitt.-ant. Region = posteriore – mittlere – anteriore Region;
 2 = Reduktion des Marklagers, U-Fasern nicht mehr vorhanden; 1 = Reduktion des Marklagers, U-Fasern noch vorhanden; 0 = keine Marklagerreduktion; - = MRI konnte nicht nachbefundet werden;
 ben. fok. ShW = benigne fokale Sharp Waves; Lokalisation der Foci: F = frontal, Z = zentral, P = parietal, T = temporal, O = okzipital, ZP = zentroparietal etc.; re = rechts, li = links;
 Fokus-Shift: + = vorhanden; - = nicht vorhanden, bei nur einem EEG mit benignen fokalen Sharp Waves kann hierzu keine Aussage gemacht werden (keine Angabe)

Patient :	MRI-Befund: Marklagerreduktion in post.-mitt.-ant. Region	Alter bei EEG (Jahre:Monate)	Alter bei EEG m. ben. fok. ShW (Jahre:Monate)	Lokalisation der Foci	Fokus- Shift
P1	2-1-2	0 – 7:9	-		
P2	2-1-2	0:1 - 5:11	4:7 - 5:11	O re Z li, O li, ZT li	+
P3	2-1-2	0:1 – 6:1	-		
P4	2-1-1	0:3 - 10:10	nur 7:5	Z re	
P5	2-1-1	1:5 - 8:7	1:5 -8:7	P re , ZT li ZP li, Z li	+
P6	2-1-1	0 - 3:8	3:8	TP re, P li	
P7	2-1-1	0:8 – 3:8	-		
P8	2-1-1	4:8 - 6:1	5:2 - 6:1	PO re, FZ li	+
P9	2-1-1	0:9 - 7:8	5:3 - 7:8	O re, Z re FT li, ZP li	+
P10	1-1-1	0:11 - 10:7	2:10 - 10:7	ZP re, ZP li	-
P11	2-0-0	3:4	3:4	T re	
P12	2-0-0	0 – 4:8	-		
P13	1-1-0	4:1 - 5:3	4:1 - 5:3	O re O li, ZT li	-
P14	1-1-0	2:9 - 9	9	Z re, Z li	
P15	1-1-0	0:2 – 3:2	-		
P16	1-1-0	5:10 – 6:4	-		
P17	1-1-0	1:7 - 3:10	1:7 - 1:10	ZP re	-
P18	1-1-0	2:9 - 5:6	2:9 - 5:6	O re, O li	-
P19	1-1-0	0:5 - 5:3	3	PO re	
P20	1-0-0	0:11 - 10	7:5 – 10	TP re ZP li, O li	+
P21	1-0-0	7:2	-		
P22	1-0-0	6:4 - 6:5	6:4 - 6:5	FZ re FZ li, ZP li	+
P23	1-0-0	1:11 – 3:3	-		
P24	1-0-0	5:11	-		
P25	-	2:5 - 10:7	2:5 - 10:7	P re, Z re ZP li	+
P26	-	0:4 - 3:9	2:3 J - 3:9	Z li	-

Ein Großteil der beobachteten benignen fokalen Sharp Waves liegt in der zentrotemporalen / zentroparietalen / temporoparietalen Region. Okzipitale Herde sind seltener, frontale Herde kommen am wenigsten vor. Bei zwei Patienten (P4 und P19) treten nur in jeweils einem EEG transitorisch benigne fokale Sharp Waves auf. Weitere 7 Kinder haben im Verlauf einen Fokus Shift.

7 von 10 Kindern (70%) mit einer globalen Marklagerschädigung (Pat. P1 - P10) haben benigne fokale Sharp Waves. 4 der 7 Kinder (57%) haben ausschließlich diese Form epilepsietypischer Potentiale (Pat. P4, P5, P8 und P10).

Im Folgenden soll zum besseren Verständnis der Thematik ein typisches Fallbeispiel beschrieben werden:

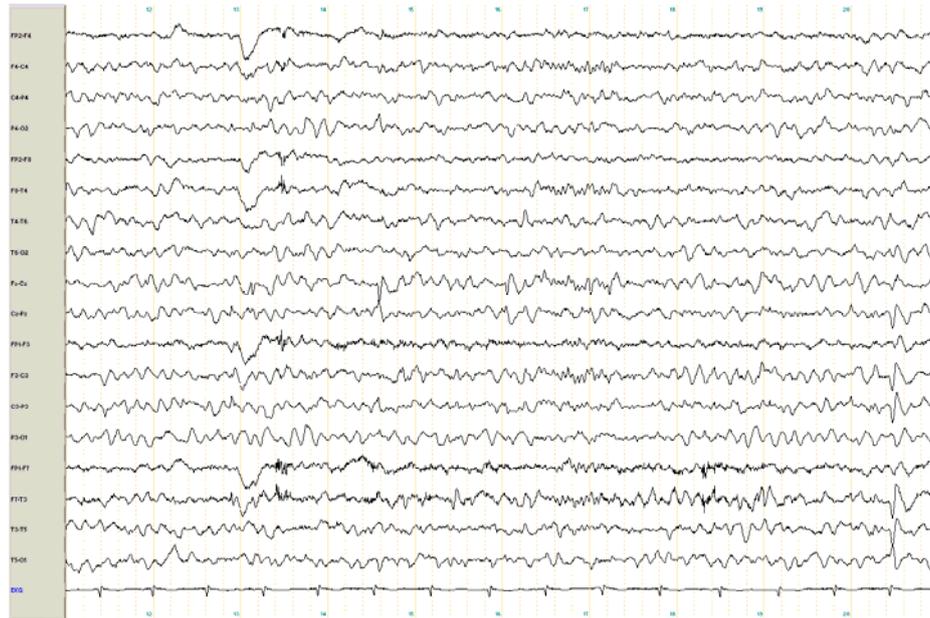
Fall 1: Patient P5

Anamnese + Klinik: Frühgeborenes der 36. SSW bei vorzeitigen Wehen der Mutter, zuvor unauffälliger Schwangerschaftsverlauf. Hausgeburt, Apgarwerte sind nicht bekannt. Das Kind wird kurz nach der Geburt zyanotisch und ateminsuffizient, Intubation durch herbeigerufenen Notarzt und Verlegung in eine Kinderklinik, nachfolgende sechstägige Beatmung. Bein- und rechtsbetonte spastische Tetraparese.

MRI-Befund: Periventrikuläre Leukomalazie, symmetrische Läsion mit Gliose in der anterioren, mittleren und posterioren Region sowie einer globalen Marklagerreduktion in allen Bereichen mit Betonung der posterioren Region.

EEG + Epilepsie: Im Alter von korrigiert 16 Monaten erstmals benigne fokale Sharp Waves. Mit 3 Jahren 2 Monaten erster afebriler nächtlicher tonisch-klonischer epileptischer Anfall mit nachfolgendem Erbrechen. Im Verlauf Einstellung auf Carbamazepin, gute Kontrolle der Epilepsie. Bis zum Beobachtungsende im 9. Lebensjahr sind im EEG weiterhin benigne fokale Sharp Waves zu sehen, ein Fokus-Shift tritt auf.

**Abbildung 16: EEG des Patienten P5 im Alter von 7 Jahren 5 Monaten
Bipolare Längsreihe, 10 μ V/mm, 0,1 s, 120 Hz
Benigne fokale Sharp Waves zentral und zentrotemporal links, normale
Hintergrundaktivität**



Bei 3 der 7 Kinder mit globaler Marklagerschädigung und benignen fokalen Sharp Waves kommen zusätzliche Muster vor: Pat. P2, P6 und P9 mit globaler Marklagerreduktion haben ein West-Syndrom mit Hypsarrhythmie im Säuglingsalter und im weiteren Verlauf zunächst transitorisch kombinierte Herdbefunde (P6 + P9) sowie multifokale polymorphe Spikes (P2 + P9). Im 4. (P6), bzw. 5. (P2), bzw. ab dem 6. (P9) Lebensjahr zeigen sich im EEG benigne fokale Sharp Waves. Patientin P4 ist unter Therapie mit Valproat seit dem 2. Lebensjahr bis zum Beobachtungsende im vierten Lebensjahr anfallsfrei. Patient P9 hat bis zum Beobachtungsende im 8. Lebensjahr, zuletzt unter Monotherapie mit Carbamazepin sporadische fokale Anfälle, teils mit sekundärer Generalisierung. Patientin P2 hat zum Beobachtungsende im 6. Lebensjahr unter Polytherapie eine schwer verlaufende gemischt fokale / generalisierte Epilepsie mit Extensorenspasmen.

Bei den Kindern mit einer geringeren Marklagerschädigung (P11 - P24) kommen bei 8 von 14 (57%) benigne fokale Sharp Waves vor. Von diesen 8

Kindern (Patienten P11, P13, P14, P17, P18, P19, P20 und P22) haben 7 (87,5%) ausschließlich diese Form von epilepsietypischen Veränderungen.

Hierzu ein weiteres typisches Fallbeispiel:

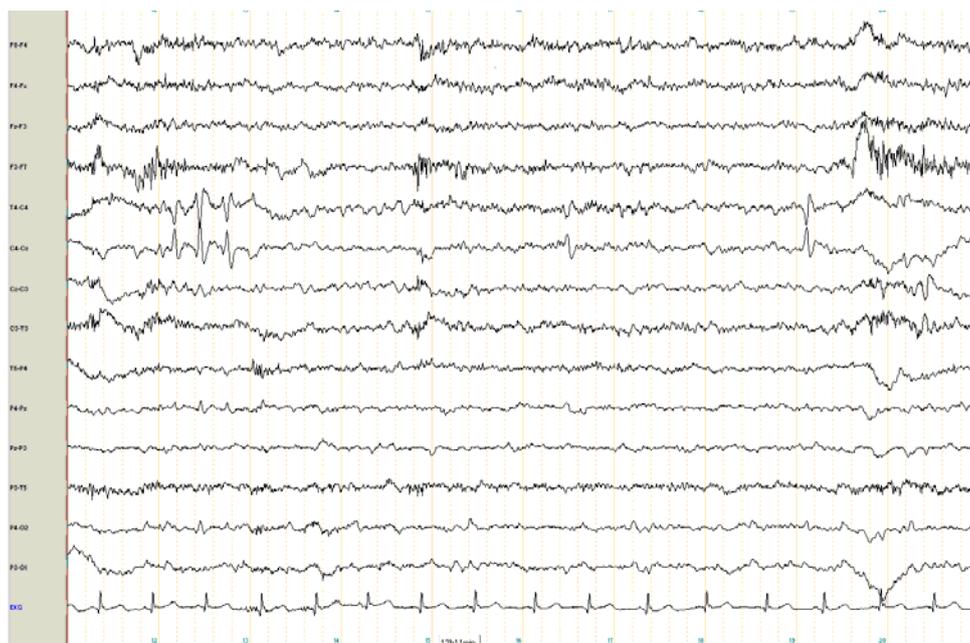
Fall 2: Patient P14

Anamnese + Klinik: Frühgeborenes der 29. SSW nach Sectio bei vorzeitigem Wehen und vorzeitigem Blasensprung der Mutter, Apgarwerte nicht bekannt, postpartal dreitägige Beatmung, im weiteren Verlauf neonatale Sepsis und nekrotisierende Enterokolitis. Beinbetonte spastische Tetraparese.

MRI-Befund: Periventrikuläre Leukomalazie, symmetrische Läsion mit Gliose im Bereich der anterioren, mittleren und posterioren Region sowie einer umschriebenen Marklagerreduktion im mittleren und posterioren Bereich.

EEG + Epilepsie: EEG im Alter von 2 Jahren und 9 Monaten unauffällig, im Alter von 9 Jahren zeigen sich rechts und links zentral zwei unabhängige Foci mit benignen fokalen Sharp Waves. Keine epileptischen Anfälle bekannt. Keine antikonvulsive Medikation.

**Abbildung 17: EEG des Patienten P14 im Alter von 9 Jahren
Querreihe, 10 μ V/mm, 0,1 s, 35 Hz
Benigne fokale Sharp Waves zentral rechts und links, normale Hintergrundaktivität**



3.4.3.3 Benigne fokale Sharp Waves bei cortico-subcorticalen Läsionen

1 von 6 Kindern (17%) mit einer bilateralen parietalen und okzipitalen cortico-subcorticalen Läsion (Pat. C6) hat im Verlauf benigne fokale Sharp Waves. Daneben bestehen weitere, nicht-funktionelle epilepsietypische Potentiale. Das Kind hat eine schwer verlaufende Epilepsie mit zunächst generalisierten, später fokalen Anfällen.

3.4.3.4 Benigne fokale Sharp Waves bei Basalganglieläsionen:

Bei 6 von 7 Kindern (86%) mit Basalganglieläsionen treten benigne fokale Sharp Waves auf. 3 Kinder haben im MRI den Läsionsschweregrad III zugeordnet, weitere 3 Kinder Läsionsschweregrad II. Die EEGs von Patient B7 (Läsionsschweregrad I) sind normal.

Tabelle 13: Benigne fokale Sharp Waves und Ausprägung des MRI-Befundes bei Kindern mit Basalganglieläsionen

Legende: MRI: I Läsion im Bereich des Putamens und des ventrolateralen Thalamus,
 II Läsion im Bereich des Putamens, des ventrolateralen Thalamus und des Sulcus centralis,
 III Läsion im Bereich des Putamens, des gesamten Thalamus, des Sulcus centralis und des Hippocampus;
 Ben. fok. ShW = benigne fokale Sharp Waves,
 F = frontal, T = temporal, P = parietal, O = okzipital, Z = zentral, TP = temporoparietal etc.,
 re = rechts, li = links;
 Fokus-Shift: + = vorhanden, - : nicht vorhanden; bei nur einem EEG mit benignen fokalen Sharp Waves kann hierzu keine Aussage gemacht werden (keine Angabe)

Patient Nr.	MRI-Schweregrad	Periode EEG-Ableitungen (Jahre:Monate)	Periode Auf-treten v. ben. fok. ShW (Jahre:Monate)	Lokalisation der Foci	Fokus-Shift
B1	III	2 - 5 J	2 - 5 J	TP re, Z re, O re, ZT li, O li, FZ li	+
B2	III	0:3 - 3:8 J	3:8 J	P re, ZT li	
B3	III	0:2 - 5:9 J	3:6 - 5:9 J	TP re, ZP li	-
B4	II	0 - 6:3 J	4:4 - 6:3 J	Z re, O li	-
B5	II	1:11 - 11:1 J	2:7 - 11:1 J	ZP re, ZT re, O re, FT re ZT li	+
B6	II	0 - 4:10 J	3:10 - 4:10 J	P, Z, PO, und T re, PO, ZP,Z und ZT li	+

Alle Kinder mit einer Läsion der perizentralen Region (Schweregrad II und III) haben benigne fokale Sharp Waves. Alle Kinder haben Sharp Waves im Bereich der Zentralregion, in der auch die corticale Schädigung liegt. Die Foci

sind nicht auf diese Region beschränkt: Die Patienten B1, B4 und B5 haben auch okzipital benigne fokale Sharp Waves.

4 Kinder (Pat. B1, B2, B5, B6) mit den Schweregraden II und III haben ausschließlich benigne fokale Sharp Waves und keine weiteren Veränderungen im EEG.

Hierzu ein weiteres typisches Fallbeispiel:

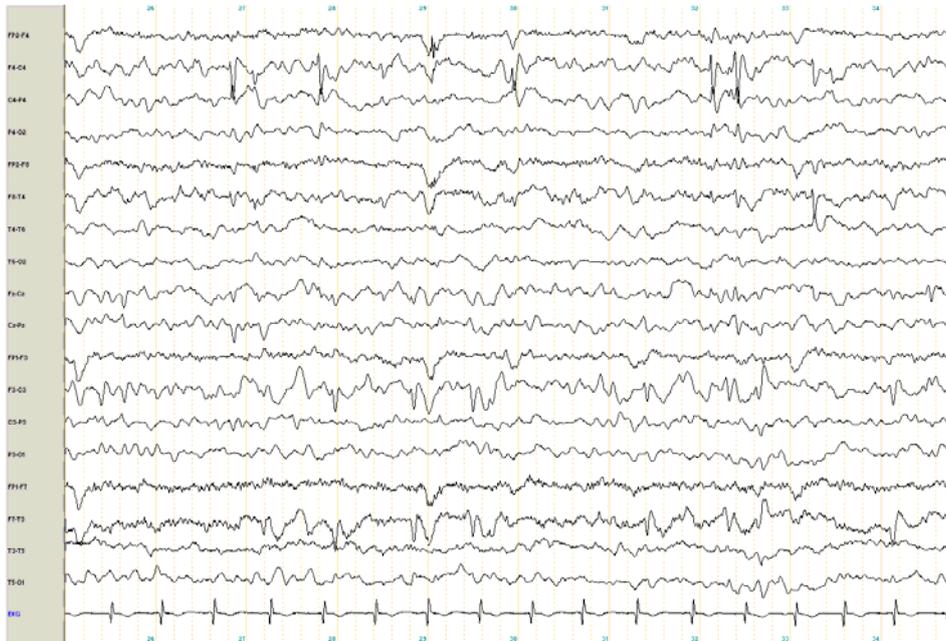
Fall 3: Patient B6

Anamnese + Klinik: Reifgeborenes Kind der 40. SSW. Bei Geburtsstillstand nach mehreren Versuchen mit Saugglocke und Forceps und zunehmenden Dezelerationen im CTG Durchführung einer Notsectio. Kurzzeitige Maskenbeatmung postpartal. Apgar: 2/7/9, pH Nabelschnurarterie: 6,85. Grünes Fruchtwasser bei Leukozytose der Mutter. Auftreten von Neugeborenenkrämpfen ab dem ersten Lebenstag, Einstellung auf Phenobarbital. Beinbetonte spastische Tetraparese.

MRI-Befund: Basalganglienläsion Schweregrad II: Läsionen beidseits im Bereich des Putamens, des Thalamus und linksseitig des Sulcus centralis

EEG+Epilepsie: In den neonatalen EEGs zeigt sich zunächst eine hypersynchrone Aktivität, die bereits mit 8 Wochen nicht mehr nachweisbar ist. Mit 5 Monaten wird bei Anfallsfreiheit die Medikation ausgeschlichen. Das Kind bleibt ohne antikonvulsive Therapie anfallsfrei. Mit 3 Jahren 10 Monaten tonisch-klonischer Anfall, im EEG sind nun benigne fokale Sharp Waves zu sehen. Sie treten in allen weiteren EEG-Ableitungen auf, ein Fokus-Shift ist zu beobachten (in der linken Hemisphäre von parietookzipital über zentroparietal nach zentral und schließlich zentrotemporal, in der rechten Hemisphäre von parietal nach zentral, im weiteren Verlauf mit einem zusätzlichen parietookzipitalen Herd, schlussendlich nach zentral und temporal). Nach Beginn einer Carbamazepintherapie kommen keine weiteren Anfälle bis zum Beobachtungsende im 6. Lebensjahr mehr vor.

**Abbildung 18: EEG des Patienten B6 im Alter von 5 Jahren 4 Monaten
Bipolare Längsreihe, 10 μ V/mm, 0,3 s, 15Hz
Multifokale benigne Sharp Waves zentral und temporal rechts und zentrotemporal links, einzelne rhythmische Thetawellen links zentrotemporal, normale Hintergrundaktivität**



2 Kinder mit benignen fokalen Sharp Waves haben zusätzliche EEG-Befunde: Patient B3 hat bereits kurz nach der Geburt Neugeborenenkrämpfe, im EEG zunächst ein Suppression-Burst-Muster und im Anschluss eine Hypsarrhythmie mit klinischen BNS-Anfällen. Im weiteren Verlauf bleibt eine leichte Allgemeinveränderung in Form von Theta- bzw. Delta-Aktivität bestehen, vorübergehend treten polymorphe Sharp Waves auf. Ab dem Alter von 3 Jahren 6 Monaten bis zum Beobachtungsende mit 5 Jahren 9 Monaten findet man im EEG funktionelle benigne fokale Sharp Waves. Nach Abklingen des West-Syndroms treten unter Therapie mit Vigabatrin und Valproat, zuletzt unter Monotherapie mit Valproat keine weiteren Anfälle mehr auf.

Patient B4 hat schwer beherrschbare Neugeborenenkrämpfe ab dem ersten Lebensstag, Dauertherapie mit Phenobarbital. Bis zum Alter von 4 Monaten sind im EEG multifokale polymorphe Sharp Waves zu sehen. Im weiteren Verlauf zeigt sich zunächst keine hypersynchrone Aktivität. Es treten seltene Anfälle bei einem Ausschleichversuch des Phenobarbitals im Alter von 2 Jahren, im Alter

von 4 Jahren bei Fieber und ein fokaler Anfall mit 6 Jahren auf. Im weiteren Verlauf kommen keine Anfälle mehr vor. Ab dem Alter von 4 Jahren 4 Monaten treten im EEG benigne fokale Sharp Waves auf, welche bis zum Beobachtungsende im 9. Lebensjahr weiterhin zu finden sind. Die Phenobarbitaltherapie wird wegen schlechter Verträglichkeit von Carbamazepin weitergeführt.

3.4.3.5 Benigne fokale Sharp Waves bei Fehlbildungen

Bei 1 von 11 Kindern mit einer Fehlbildung treten benigne fokale Sharp Waves auf:

Fall 4: Patient F11

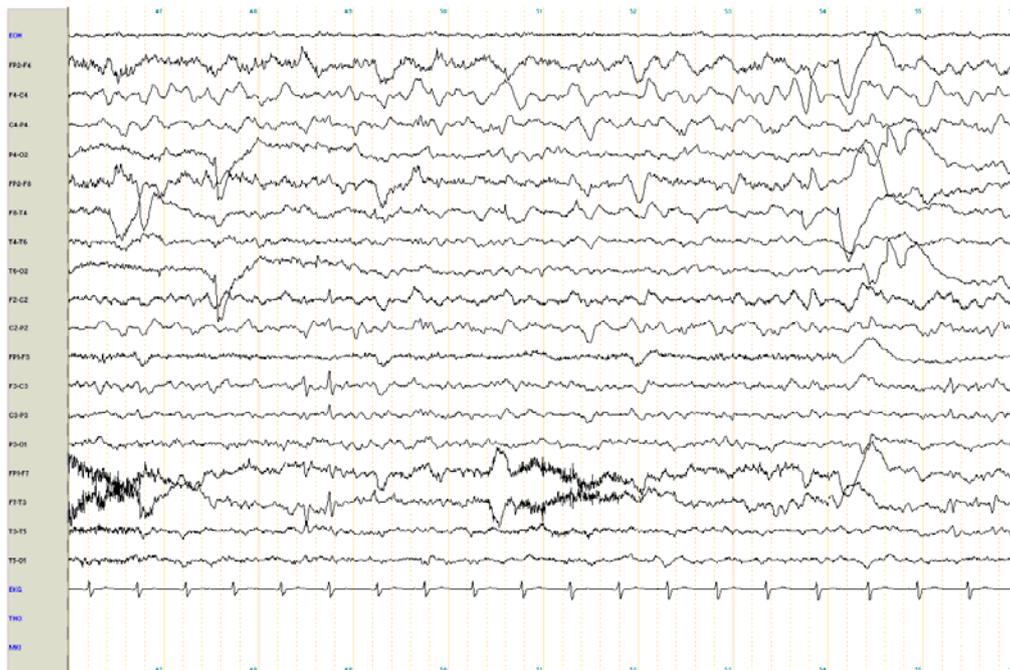
Anamnese + Klinik: Reifgeborenes Kind der 39. SSW, Apgar 9/10/10. Linksbetonte spastische Tetraparese.

MRI-Befund: Migrationsstörung in Form einer Polymikrogyrie rechts frontoparietal sowie einer nodulären Heterotopie rechts periventrikulär.

EEG + Epilepsie: Anamnestisch am 14. Lebenstag epileptischer Anfall bei Fieber, in der Folge Einstellung auf Phenobarbital.

Beginn des Follow-Up im Alter von 3 Jahren. Es treten fokale Anfälle mit Augenverdrehen und Zuckungen des linken Armes und des linken Beines auf. Im EEG sind linksseitig benigne fokale Sharp Waves zu sehen, außerdem besteht parallel ein kombinierter Herdbefund rechts im Bereich der Fehlbildung. Unter einer Monotherapie mit Valproat seltene Anfälle. Mit knapp 5 Jahren viele Anfallsserien über mehrere Tage, Umstellung der antikonvulsiven Therapie bei zusätzlicher akuter Hepatitis B-Infektion auf Vigabatrin. Hierauf kaum Anfälle. Mit etwa 6 Jahren Status epilepticus mit tonisch-klonischen Anfällen, Beginn einer Kombinationstherapie mit Vigabatrin und Phenytoin. Das Kind bleibt hierauf anfallsfrei bis zum Beobachtungsende mit 11 Jahren. (Ausnahme: Entzugsanfälle bei Ausschleichen des Vigabatrins mit 9 Jahren). Im EEG sind ab dem Alter von 9 Jahren temporoparietal rechts benigne fokale Sharp Waves ohne unterlagernde Verlangsamung zu sehen, die benignen Sharp Waves der linken Seite sind verschwunden.

**Abbildung 19: EEG des Patienten F11 im Alter von 7 Jahren 5 Monaten
Bipolare Längsreihe, 10µV/mm, 0,3 s, 35 Hz
Benigne fokale Sharp Waves zentrotemporal links bei normaler Hintergrundaktivität,
kombinierter Herdbefund frontal rechts im Bereich der Fehlbildung**



3.4.4 Normalbefunde

7 der 50 Kinder (14%) haben ausschließlich normale EEGs. 5 Kinder haben eine PVL (Pat. P3, P15, P21, P23 und P24). 4 davon haben eine umschriebene Marklagerreduktion. Ein Kind mit einer milden Basalganglienläsion (Pat.B7, MRI Schweregrad I) und ein Kind mit einer Holoprosenzephalie haben ebenfalls unauffällige EEG-Ableitungen.

3.4.5 EEG-Veränderungen und Epilepsierisiko

3.4.5.1 Hypsarrhythmie, Spike-Wave-Variant-(Spike-Slow-Waves)-Muster und Epilepsie

Die 14 Kinder, bei denen im EEG eine Hypsarrhythmie oder/und Spike-Slow-Waves auftreten, haben alle eine Epilepsie.

Hypsarrhythmie

Alle 7 Kinder mit einer Hypsarrhythmie haben ein West-Syndrom. Drei dieser Kinder haben keine Folgeanfälle (Follow-up bis zum Alter von 5 Jahren 9

Monaten (Pat. B3), 3 Jahren 8 Monaten (Pat. P6) und 5 Jahren 6 Monaten (Pat. P18)), davon zwei mit Medikation und eines ohne Medikation (Pat. P18). Zwei weitere Kinder entwickeln im Anschluss direkt bzw. im Intervall an das West-Syndrom eine fokale Epilepsie (kontrolliert (Pat. P1) bzw. sporadisch (Pat. P9)). Bei zwei Kindern geht das West-Syndrom über in ein Lennox-Gastaut-Syndrom (Kind mit Lissenzephalie, Pat. F4) bzw. in eine fokale/generalisierte Epilepsie mit Spasmen (Pat. P2).

Spike-Waves-Variant-(Spike-Slow-Waves)-Muster

Die 7 Kinder mit einem Spike-Wave-Variant-(Spike-Slow-Waves)-Muster im EEG haben ein Lennox-Gastaut-Syndrom. Bei vier Kindern verläuft die Epilepsie schwer (bei allen täglich mehrfach Anfälle), bei zwei Kindern treten sporadisch Anfälle auf, bei einem weiteren Kind ist die Epilepsie zuletzt nach verschiedenen Mehrfachkombinationen kontrolliert unter der Therapie mit Phenobarbital und Valproat.

3.4.5.2 Kombinierte Herdbefunde und Epilepsie

6 der 8 Kinder mit einem kombinierten Herdbefund im EEG (permanent oder vorübergehend) haben eine Epilepsie. 3 Kinder haben ein West-Syndrom, das bei zwei Kindern in eine fokale Epilepsie übergeht (Schweregrad: kontrolliert und sporadisch, Pat. P1 und P9). Das dritte Kind hat keine Folgeanfälle unter Therapie (Pat. P6). Drei Kinder haben eine fokale Epilepsie. Die Epilepsien sind kontrolliert (Pat. F11), sporadisch (Pat. P16) und schwer (Pat. C2). Zwei Kinder haben, soweit nachbeobachtet (4.-5. Lebensjahr), keine Anfälle (Pat. P12 und Pat. C3).

3.4.5.3 Bilaterale/multifokale polymorphe EEG-Veränderungen und Epilepsie

4 der 10 Kinder mit polymorphen epilepsietypischen Potentialen haben keine Epilepsie (Pat. P7, P12, P26) bis zum 4.-5. Lebensjahr bzw. 9. Lebensjahr (Pat. F3) (Beobachtungsende). Die Patienten P1, P2 und P9 haben im Säuglingsalter ein West-Syndrom, das bei zwei Kindern (P1 und P9) in eine fokale Epilepsie übergeht mit kontrolliertem bzw. sporadischem Verlauf. Bei P2 tritt eine schwer

verlaufende unklassifizierbare Epilepsie (fokale und generalisierte Anfälle) mit Spasmen auf. Pat. C6 hat eine schwere generalisierte Epilepsie mit Myoklonien, die später in eine fokale Epilepsie übergeht (Beobachtungsende 13 Jahre 4 Monate). Pat. B4 hat eine kontrollierte fokale Epilepsie (Beobachtungsende 6 Jahre 3 Monate). Pat. F5 hat eine schwer verlaufende fokale Epilepsie (Beobachtungsende 9 Jahre)

3.4.5.4 Benigne fokale Sharp Waves und Epilepsie

Bei 25 von 50 Kindern kommen benigne fokale Sharp Waves vor. 16 der 25 Kinder haben ausschließlich diese Veränderung im EEG. Bei 7 dieser 16 Kinder manifestiert sich eine Epilepsie. Im statistischen Vergleich tritt bei Kindern mit ausschließlich benignen fokalen Sharp Waves im EEG signifikant seltener (Chi-Quadrat-Test $p < 0,05$) eine Epilepsie auf als bei Kindern mit anderen epilepsietypischen Potentialen (ETPs) im EEG (19 von 24, teilweise findet man zusätzlich auch benigne fokale Sharp Waves).

Tabelle 14: Vierfelder-Tafel: Auftreten einer Epilepsie bei Kindern mit ausschließlich benignen fokalen Sharp Waves und Kindern mit anderen epilepsietypischen Potentialen

Legende: ETPs = epilepsietypische Potentiale, Mischform: benigne fokale Sharp Waves und andere ETPs

	Nur benigne fokale Sharp Waves im EEG	Anderer ETPs und Mischformen im EEG	Summe
Epilepsie	7	19	26
Keine Epilepsie	9	5	14
Summe	16	24	40

Chi-Quadrat-Test:
p = 0,021

10 aller 25 Kinder (40%) mit benignen fokalen Sharp Waves haben keine Epilepsie. Von den 15 der 25 Kinder (60%) mit Epilepsie haben 9 Kinder einen kontrollierten, 4 Kinder einen sporadischen und 2 Kinder einen schweren Verlauf. Insgesamt tritt also bei 2 von 25 Kindern (8%) mit benignen fokalen Sharp Waves eine schwer verlaufende Epilepsie mit mehr als einem Anfall pro Monat auf. Beide Kinder haben zusätzlich andere epilepsietypische Potentiale im EEG (Mischform).

Die folgende Tabelle zeigt noch einmal alle Kinder mit einer Epilepsie im Überblick in Korrelation mit Läsion, Schweregrad der Epilepsie, Auftreten benigner fokaler Sharp Waves und anderen EEG-Veränderungen.

Tabelle 15: Epilepsieschweregrad, Läsion und EEG-Veränderungen aller 26 Kinder mit einer Epilepsie im Überblick

Legende: Schweregrad Epilepsie: +++ = schwer, ++ = sporadisch, + = kontrolliert, 0 = Zustand nach Epilepsie, - = keine Epilepsie;
 MRI-PVL: ++ = Marklagerreduktion in der posterioren, mittleren und anterioren Region, + = Marklagerreduktionen in der posterioren (obligat) und teilweise in der mittleren Region;
 MRI-BGL: +++ = ausgeprägt, ++ = mittel, + = mild (analog Schweregrade Tabelle Nr. 8);
 MRI-CSL: + = Läsion, 0 = keine Läsion in der frontalen – parietalen – okzipitalen Region;
 MRI-FB: L = Lissenzephalie, P = Pachygyrie, S + and. = komplexe Fehlbildung mit Schizenzephalie und umschriebener cortico-subcorticaler Läsion, P + NH = Polymikrogyrie und noduläre Heterotopie;
 Benigne fokale Sharp Waves: + = vorhanden; - = nicht vorhanden
 Andere EEG-Muster: H = Hypsarrhythmie, mpS = multifokale polymorphe Spikes (-Waves), (t) = transitorisch, KH = kombinierter Herdbefund, AV = Allgemeinveränderung, BS = Burst-Suppression-Muster, (p)SW = (polymorphe) Sharp Waves, SWV = Spike-Wave-Variant-(Spike-Slow-Waves)-Muster, bifrontale SW = bilateral-synchrone frontale Sharp Waves, T = Thetawellen

PVL:	Schweregrad Epilepsie:	MRI-PVL:	Benigne fokale Sharp Waves	Andere EEG-Muster
P2	+++	++	+	H, mpS (t)
P8	++	++	+	-
P9	++	++	+	H, mpS (t), KH (t)
P16	++	+	-	KH (t)
P1	+	++	-	mpS (t), H, KH, AV
P5	+	++	+	AV (t)
P6	+	++	+	H, KH (t)
P10	+	++	+	-
P18	0	+	+	H

CSL:	Schweregrad Epilepsie:	MRI-CSL:	Benigne fokale Sharp Waves	Andere EEG-Muster
C1	+++	+ - - - 0	-	SWV, AV
C2	+++	+ - - - +	-	KH (t), AV
C5	+++	0 - - - +	-	SWV, AV
C6	+++	0 - - - +	+	bifrontale SW (t), bifrontale T

BGL:	Schweregrad Epilepsie:	MRI-BGL:	Benigne fokale Sharp Waves	Andere EEG-Muster
B1	++	+++	+	-
B2	++	+++	+	-
B3	+	+++	+	BS, H, pSW (t), AV
B4	+	++	+	mpS (t)
B5	+	++	+	-
B6	+	++	+	-

FB:	Schweregrad Epilepsie:	MRI-FB:	Benigne fokale Sharp Waves	Andere EEG-Muster
F2	+++	L	-	SWV, AV
F4	+++	L	-	H, SWV, AV
F5	+++	S+ and.	-	SW, T
F8	++	P	-	SWV, AV
F9	++	L	-	SWV, AV
F7	+	P	-	SWV, AV
F11	+	P + NH	+	KH, AV

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Epilepsie kommt bei Kindern mit einer PVL bei 9 von 26, bei Kindern mit Basalganglienläsionen bei 6 von 7, bei Kindern mit cortico-subcorticalen Läsionen bei 4 von 6 und bei Kindern mit Fehlbildungen bei 7 von 11 Kindern vor. 7 von 10 Kindern (70%) mit einer PVL mit ausgeprägter, globaler Marklagerreduktion haben eine Epilepsie, bei den Kindern mit umschriebener Marklagerreduktion sind es 2 von 14 (14%). Bei allen 6 Kindern mit Basalganglienläsionen des Schweregrades II und III (Beteiligung der perizentralen Region) tritt eine Epilepsie auf.

Ein großer Anteil aller Epilepsien im Kollektiv ist kontrolliert (38%). Schwer verlaufende Epilepsien kommen bei Kindern mit cortico-subcorticalen Läsionen und Fehlbildungen sowie bei einem Kind mit einer sehr stark ausgeprägten Form der PVL vor.

Die Mehrzahl (54%) der Kinder hat eine fokale Epilepsie. 7 von 26 Kindern (27%) mit einer Epilepsie haben ein West-Syndrom, drei Kinder davon (mit einer PVL bzw. Basalganglienläsion) haben keine Folgeanfälle. Bei 7 Kindern tritt ein Lennox-Gastaut-Syndrom auf, sie haben entweder cortico-subcorticale Läsionen oder Fehlbildungen.

Benigne fokale Sharp Waves kommen bei 25 von 50 Kindern (50%) vor. Sie treten bei 17 von 26 Kindern (65%) mit einer PVL, bei 1 von 6 Kindern mit cortico-subcorticalen Läsionen, bei 6 von 7 Kindern mit Basalganglienläsionen und bei 1 von 11 Kindern mit einer Fehlbildung auf. Alle Kinder mit einer Basalganglienläsion und benignen fokalen Sharp Waves haben eine Läsion im Bereich der perizentralen Region. Die Lokalisation der Herde liegt nicht immer im Bereich der Läsion. 12 der 25 Kinder mit benignen fokalen Sharp Waves haben im Verlauf einen Fokus-Shift. Bei 2 Kindern kommen in langjährigen EEG-Verläufen nur kurzzeitig vorübergehend benigne fokale Sharp Waves vor. 16 Kinder haben ausschließlich benigne fokale Sharp Waves im EEG. Bei 7 davon tritt eine Epilepsie auf, bei keinem ist der Verlauf schwer. Im Vergleich zu den Kindern mit anderen epilepsietypischen Potentialen manifestiert sich bei Kindern mit benignen fokalen Sharp Waves als einziges ETP signifikant seltener eine Epilepsie.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Charakterisierung der Epilepsien bei definierten Läsionsmustern bei Kindern mit spastischen Tetraparesen unter besonderer Berücksichtigung bestimmter EEG-Merkmale, den benignen fokalen Sharp Waves.

4.1 Korrelation zwischen Läsionsmuster und Epilepsie bei bilateralen spastischen Tetraparesen

Im vorliegenden Kollektiv finden sich folgende Läsionsmuster: Periventrikuläre Leukomalazie (PVL): 52%, cortico-subcorticale Läsionen: 12%, Basalganglienläsionen: 14%, Fehlbildungen: 22%. Im Vergleich zu epidemiologischen Daten kommen periventrikuläre Läsionen (PVL) im vorliegenden Kollektiv etwas seltener vor, Reifgeborenenmuster und besonders Fehlbildungen dagegen häufiger. In Krägeloh-Manns (et al) epidemiologischer Studie (25) haben 66% der Kinder eine PVL, 16% der Kinder Reifgeborenenmuster und 9% Fehlbildungen.

Das vorliegende Kollektiv repräsentiert Kinder mit spastischen Tetraparesen und definierten Hirnläsionen. Im Gegensatz zu einem epidemiologischen Kollektiv von Kindern mit spastischen Tetraparesen werden Kinder ohne tetraparese-erklärende Läsion nicht mit einbezogen. Kinder mit periventrikulären Läsionen haben insgesamt seltener eine Epilepsie als Kinder mit anderen Läsionsmustern, wodurch weniger EEG-Daten vorhanden sind. Da die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie EEG-Daten fordern, sind Kinder ohne Epilepsie unterrepräsentiert, dies trifft vor allem für Kinder mit PVL zu. Zudem werden MRIs bei Frühgeborenen, die neonatal typische Veränderungen (Ventrikelerweiterung) im Ultraschall aufweisen und im weiteren Verlauf ein typisches klinisches Bild (beinbetonte spastische Tetraparese) zeigen, insgesamt seltener und auch später durchgeführt. So könnten die Verschiebungen in Bezug auf die Häufigkeit der einzelnen Läsionsmuster im Vergleich zu epidemiologischen Daten erklärt werden.

4.1.1 Epilepsie im Gesamtkollektiv

Im vorliegenden Kollektiv haben 52% (26 von 50) der Kinder eine Epilepsie. Diese Zahl liegt über den von Krägeloh-Mann et al gefundenen Werten (aus epidemiologischen Studien) von 36% bzw. 40% bei Kindern mit spastischen Tetraparesen (24, 26). Auch andere Autoren geben einen kleineren Anteil von Kindern mit Epilepsien an (jeweils unter Berücksichtigung derjenigen Kinder, die annähernd einem Tetraparesekollektiv entsprechen): Nordmark (39) findet bei 44% eine Epilepsie, Hadjipanayis (18) bei 39% und Carlsson et al (8) bei 45%. Die Diskrepanz dieser Zahlen zur vorliegenden Studie erklärt sich vermutlich durch die festgelegten Einschlusskriterien, die eine Überrepräsentation von Kindern mit einer Epilepsie zur Folge haben. Die verschiedenen Kollektive einzelner Studien über Kinder mit Zerebralparesen sind sehr heterogen zusammengesetzt. Um eine etwas bessere Vergleichbarkeit zum vorliegenden Kollektiv zu gewährleisten, werden, wenn möglich, nur Kinder mit einer „tetraplegia“ und „diplegia“ sowie „dyskinetic“, „dystonic“ oder „athetotic“ CP berücksichtigt, vor allem, um Kinder mit Hemiparesen sowie mit „hypotonic oder atactic CP“ oder „mixed forms“ auszuschließen. In der Literatur gibt es bislang wenig Daten, die sich auf MR-definierte Läsionen beziehen, so dass diesbezüglich nur wenige Vergleichsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

14 von 26 (54%) Kindern mit Epilepsie im vorliegenden Kollektiv haben eine fokale Epilepsie. Bei 7 Kindern (27%) besteht ein Lennox-Gastaut-Syndrom, 7 Kinder (27%) haben ein West-Syndrom.

Carlsson et al (8) beschreiben bei 26 von 38 Kindern (68%) mit „tetraplegia“, „diplegia“ oder „dyskinetic CP“ fokale Anfälle (z.T. mit sekundärer Generalisation). 12 Kinder (32%) haben ausschließlich generalisierte Anfälle (hierzu werden typische und atypische Absencen, generalisierte tonisch-klonische Anfälle, tonische, atonische und myoklonische Anfälle gerechnet). 5 Kinder (13%) haben infantile Spasmen.

Krägeloh-Mann et al (26) finden bei 11% der Kinder mit spastischen Tetraparesen ein West-Syndrom. In Kollektiven mit CP aller Unterformen beschreiben Hadjipanayis et al (18) ein West-Syndrom bei 16% der Kinder und

Kwong et al (30) bei 9%. 3% des Kollektivs von Kwong et al haben ein Lennox-Gastaut-Syndrom.

In der Literatur werden auftretende Anfälle/Epilepsien nicht einheitlich beschrieben. Insbesondere sekundär generalisierte Anfälle werden teilweise unter fokalen Anfällen bzw. Epilepsien, teilweise gesondert oder aber gemeinsam mit primär generalisierten Anfällen/Epilepsien aufgeführt. Hieraus resultieren mitunter erhebliche Schwankungen bei den Häufigkeitsangaben einzelner Anfallsformen/Epilepsien.

4.1.2 Epilepsie und Läsionstyp

Kinder mit einer PVL haben deutlich seltener eine Epilepsie (9 von 26 Kindern) als Kinder mit Basalganglienläsionen (6 von 7 Kindern), cortico-subcorticale Läsionen (4 von 6 Kindern) und Fehlbildungen (7 von 11). Dies ist pathogenetisch gut nachvollziehbar, da die drei letztgenannten Muster eine Beteiligung des Cortex mit einschließen (die Kinder mit einer Basalganglienläsion und einer Epilepsie haben alle einen MRI-Schweregrad II oder III mit Beteiligung des zentralen Cortex).

Krägeloh-Mann et al (26) finden bei Kindern mit einer spastischen Tetraparese und einer Epilepsie viel häufiger (93%) schwere Läsionen (dazu zählen eine PVL mit ausgeprägter Läsion des Marklagers, cortico-subcorticale Läsionen und Fehlbildungen des Gehirns) als bei Kindern mit einer spastischen Tetraparese ohne Epilepsie (schwere Läsionsmuster bei 38%).

In der Studie von Okumara et al (43) zu Kindern mit spastischen Zerebralpareesen haben 50% der Kinder mit Fehlbildungen, 52% der Kinder mit „term-type injury“ und 18% der Kinder mit „preterm-type injury“ eine Epilepsie.

Carlsson et al (8) beschreiben Ähnliches für Zerebralpareesen aller Unterformen: 50% (10 von 20) der Kinder mit Fehlbildungen, 51% (27 von 53) der Kinder mit „grey matter damage“ und 24% (8 von 34) der Kinder mit „white matter damage“ haben eine Epilepsie.

Sowohl Okumara als auch Carlsson beziehen nicht nur Kinder mit spastischen Tetraparesen mit ein. Die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie begünstigen Kinder mit Epilepsie. Dass Kinder mit einer PVL deutlich seltener

eine Epilepsie haben als Kinder mit anderen Läsionsmustern, wird aber in allen Studien übereinstimmend berichtet.

In der vorliegenden Studie haben von den Kindern mit einer PVL diejenigen mit einer schweren PVL (globale, stark ausgeprägte Marklagerreduktion) signifikant häufiger eine Epilepsie als Kinder mit einer leichten PVL (umschriebene Marklagerreduktion). Ausgedehnte Marklagerschädigungen scheinen also mit einer höheren Epileptogenität einher zu gehen. Dies könnte einen Hinweis auf eine assoziierte corticale Störung darstellen. Marin-Padilla (34) beschreibt in seiner Studie zu Läsionen der weissen Substanz nach perinataler Hirnschädigung eine veränderte funktionelle und strukturelle Entwicklung der über der Läsion gelegenen grauen Substanz. Ursächlich wird diese Beobachtung auf die gestörten Afferenzen und Efferenzen (durch Schädigung des Marklagers) zu und von der grauen Substanz zurückgeführt. Der Autor postuliert, dass klinisch-neurologische Folgen nach perinataler Schädigung der weissen Substanz (wie eine Epilepsie und „cerebral palsy“) eine direkte Folge der beobachteten Veränderungen in der grauen Substanz sind.

10 von 26 Kindern (38%) mit einer Epilepsie sind seit mindestens einem Jahr unter antiepileptischer Medikation anfallsfrei („kontrollierte Epilepsie“), ein Kind (4%) ist ohne Medikation über mehrere Jahre anfallsfrei („Zustand nach Epilepsie“). Von diesen Kindern haben fünf eine PVL und vier eine Basalganglienläsion. Schwer verlaufende Epilepsien kommen nur bei Kindern mit cortico-subcorticalen Läsionen, Fehlbildungen und einer PVL mit ausgeprägter Marklagerreduktion und Beteiligung des Cortex vor. Bei Kindern mit Basalganglienläsionen scheint der Schweregrad der Läsion die Schwere des Epilepsieverlaufs zu beeinflussen (MRI-Schweregrad II: drei Kinder mit kontrollierter Epilepsie, MRI-Schweregrad II: zwei Kinder mit sporadischen Anfällen, ein Kind mit kontrollierter Epilepsie).

Das Spektrum der Epilepsien unterscheidet sich bei den verschiedenen Läsionsmustern. Symptomatische generalisierte Epilepsien in Form eines Lennox-Gastaut-Syndroms kommen nur bei Kindern mit Fehlbildungen (5 von 7

Kindern mit Epilepsie) und cortico-subcorticalen Läsionen (2 von 4 Kindern mit Epilepsie) vor. Fokale Epilepsien treten vor allem bei Kindern mit einer PVL (6 von 9 Kindern mit Epilepsie) und Basalganglienläsionen (5 von 6 Kindern mit Epilepsie) auf. Ein West-Syndrom kommt bei 7 Kindern vor. 5 haben eine PVL, in 4 von 5 Fällen mit globaler Marklagerreduktion (schwere PVL). Auch Okumara et al (41) beschreiben ein häufiges Auftreten eines West-Syndroms bei Kindern mit einer PVL: 7 von 27 Kindern (26%) mit einer PVL haben ein West-Syndrom. Bei allen diesen Kindern ist die Läsion ausgeprägt („severe“).

3 der Kinder (2 PVL, 1 Basalganglienläsion) mit Westsyndrom in der vorliegenden Studie haben keine Folgeanfälle bei allerdings relativ kurzer Nachbeobachtungszeit (bis ins 4.-6. Lebensjahr).

Carlsson et al (8) berichtet ebenfalls, dass zwar alle 8 Kinder mit infantilen Spasmen (bei Zerebralparesen verschiedener Unterformen) zunächst Folgeanfälle entwickeln, zwei Kinder jedoch später anfallsfrei sind (eines nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff; das andere letztlich ohne antiepileptische Medikation). 3 der 8 Kinder haben eine Fehlbildung, eines eine peri/neonatale ZNS-Infektion und 4 „grey matter damage“ als Zerebralparese-erklärende Läsion. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wird kein Kind mit einer PVL und einem West-Syndrom beschrieben.

Schwere Folgeepilepsien nach einem West-Syndrom haben in der vorliegenden Studie lediglich zwei Kinder (ein Kind mit Lissenzephalie, ein Kind PVL mit ausgeprägter (schwerer) Marklagerreduktion).

4.2 Benigne fokale Sharp Waves bei Kindern mit bilateralen spastischen Tetraparesen

4.2.1 Häufigkeit und Korrelation mit dem Läsionsmuster

Im vorliegenden Kollektiv finden sich benigne fokale Sharp Waves in den EEGs von 50% aller Kinder. Somit kommt dieses Merkmal sehr viel häufiger vor als aufgrund epidemiologischer Daten zu erwarten wäre: Eeg Olofsson et al (15) untersuchen 743 gesunde Kinder im Alter von 1 bis 15 Jahren und finden benigne fokale Sharp Waves bei 1,9% aller Kinder. Cavazzuti et al (9) untersuchen 3726 gesunde Schulkinder im Alter von 6-13 Jahren und finden

einen Anteil von Kindern mit benignen fokalen Sharp Waves von 2,4%. Es ist unwahrscheinlich, dass eine derartige Differenz zwischen epidemiologischen Daten und dem vorliegenden Kollektiv alleine durch den Bias der Einschlusskriterien verursacht wird. Vielmehr kann postuliert werden, dass eine kausale Verbindung zwischen Hirnläsion und benignen fokalen Sharp Waves besteht.

Besonders häufig kommen benigne fokale Sharp Waves im vorliegenden Kollektiv bei Kindern mit einer PVL (17 von 26 Kindern, 65%) und mit Basalganglienläsionen (6 von 7 Kindern) vor. Der Schweregrad der PVL scheint keinen Einfluss auf das Auftreten benigner fokaler Sharp Waves zu haben: Sie kommen mit ähnlicher Häufigkeit (7 von 10 vs. 8 von 14 Kindern) bei ausgeprägter, globaler Marklagerreduktion wie bei leichter, umschriebener PVL vor. Kinder mit vorwiegend corticalen Läsionen (cortico-subcorticalen Läsionen und Fehlbildungen) haben nur in einer kleinen Minderheit benigne fokale Sharp Waves. Sie treten dabei in Kombination mit ausgeprägten anderweitigen EEG-Veränderungen auf.

Bei Kindern mit Basalganglienläsionen scheint die zentrale Cortextbeteiligung eine Rolle zu spielen: alle Kinder mit MRI-Schweregrad II und III haben benigne fokale Sharp Waves, bei dem Kind mit MRI-Schweregrad I (ohne Beteiligung der Zentralregion) kommt dieses EEG-Merkmal nicht vor. Das sehr häufige Vorkommen von benignen fokalen Sharp Waves bei Kindern mit Läsionen in der Region des Sulcus centralis passt zu der von Lüders postulierten These (33), wonach typische benigne fokale Sharp Waves durch einen Generator an der Basis der tiefen Fissuren, also der rolandischen oder sylvischen Fissur, entstehen. Eine Läsion in diesem Bereich (bei den Kindern der vorliegenden Studie an der Basis der rolandischen Fissur) könnte das Auftreten von Sharp Waves fördern, die lediglich phänomenologisch „benigne“ wirken (Phänokopie). In diesem Fall wären keine anderen Merkmale „echter“, genetisch bedingter benigner fokaler Sharp Waves zu beobachten, wie z.B. transitorisches Auftreten der Sharp Waves oder ein Fokus-Shift im Verlauf.

Die Läsion könnte aber auch die Manifestation einer -unterschwellig vorhandenen- genetischen Disposition in Form von benignen fokalen Sharp

Waves begünstigen. In diesem Falle könnten weitere Charakteristika „echter“ benigner fokaler Sharp Waves gefunden werden.

Ein Auftreten benigner fokaler Sharp Waves bei Kindern mit Hirnläsionen wird von verschiedenen Autoren bestätigt: Schon in älteren Publikationen werden bei Kindern mit benigner fokaler Epilepsie Fälle beschrieben, bei denen eine Läsion des Gehirns nicht ausgeschlossen werden kann oder vermutet wird bzw. eine Form der Zerebralparese beschrieben wird (Bloom et al (3), Hejibel et al (21), Lerman und Kivity (31)).

Van der Meji et al (49) untersuchen in einer Studie Kinder bis zum Alter von 16 Jahren mit benignen fokalen Sharp Waves in der rolandischen Region. In einem Kollektiv von 3461 Kindern finden sich 47 Kinder, die diese Kriterien erfüllen. Acht Kinder davon werden als „cerebral palsy“ klassifiziert. Die Autoren zeigen, dass rolandische Sharp Waves bei manchen Kindern tatsächlich als „funktionelle“ Sharp Waves vorkommen (im Sinne eines Auftretens rolandischer Sharp Waves mit typischer Morphologie ohne Hinweise auf eine Hirnläsion), die Sharp Waves jedoch weder das Vorhandensein noch die Abwesenheit einer organischen Hirnläsion anzeigen können.

Wohlrab et al (51) beschreiben ein häufiges Auftreten benigner fokaler Sharp Waves bei Kindern nach stattgehabtem Schädelhirntrauma. Sie teilen die Kinder in 2 Gruppen ein: Bei der ersten Gruppe finden sich benigne fokale Sharp Waves, in der zweiten Gruppe treten fokale Sharp Waves variabler Struktur und/oder andere EEG-Auffälligkeiten auf, die das Vorhandensein einer strukturellen Läsion nahelegen. Insgesamt 25 Kinder, 10 von 21 Kindern mit benignen fokalen Sharp Waves und 15 von 26 Kindern mit anderweitigen EEG-Veränderungen, zeigen im CT eine Läsion ipsilateral zu ihrem Fokus mit epilepsietypischen Potentialen. Die Autoren können keine sichere Aussage machen, ob das Auftreten benigner fokaler Sharp Waves nach einem Schädelhirntrauma reine Koinzidenz oder Folge der Verletzung ist.

Gelisse et al (17) untersuchen systematisch ein größeres Kollektiv von Kindern mit der Diagnose einer benignen fokalen Epilepsie des Kindesalters. 10 von 72 Kindern (14%) haben eine pathologische Bildgebung. (CT und/oder MRI: 5

Kinder mit „Erweiterung der lateralen Ventrikel“ verschiedener Ursachen, u.a. nach neonataler intraventrikulärer Blutung sowie in Kombination mit hyperintensiven Signalen der weißen Substanz bei einem Frühgeborenen der 27. SSW; zwei Kinder haben einen shuntversorgten Hydrozephalus. Weiterhin kommen unter anderem vor: eine einseitige Hippokampusatrophie, eine bioperculare Polymikrogyrie und eine Agenesie des Corpus callosum). Alle diese Kinder haben benigne fokale Sharp Waves in ihren EEGs. Die Autoren folgern, dass eine Hirnläsion bei typischen EEG-Veränderungen die Diagnose einer benignen fokalen Epilepsie keinesfalls ausschließt.

Lüders et al (33) beschreiben ein häufiges Auftreten benigner fokaler Sharp Waves in der Zentralregion bei Kindern mit „cerebral palsy“. Sie werten dies als einen Hinweis darauf, dass eine Hirnläsion das Auftreten benigner fokaler Sharp Waves fördern könnte.

Kulak et al (29) untersuchen EEG-Veränderungen bei Kindern mit „diplegia“ und „tetraplegia“. 94% aller Kinder haben ein pathologisches EEG. 19 von 56 Kindern (34%) ohne Epilepsie haben fokale zentroparietale Slow oder Sharp Waves im EEG. Bei 15 Kindern (27%) kommen multifokale Veränderungen im EEG vor, außerdem „paroxysmale generalisierte Veränderungen“ sowie fokale Slow oder Sharp Waves. Von 30 Kindern mit einer Epilepsie hat die Hälfte „paroxysmale generalisierte EEG-Veränderungen“, 8 Kinder haben multifokale oder unilaterale Slow oder Sharp Waves. Zentroparietale Veränderungen kommen bei Kindern mit einer Epilepsie nicht vor. Das beschriebene häufige Vorkommen „zentroparietaler Slow oder Sharp Waves“ bei Kindern ohne Epilepsie ist auffallend. Es lassen sich nur Vermutungen anstellen, ob es sich hierbei unter Umständen teilweise auch um benigne fokale Sharp Waves handeln könnte, die Autoren selbst nehmen hierzu keine Stellung.

4.2.2 Topographische Korrelation zwischen der Lokalisation benigner fokaler Sharp Waves und dem Ort der Läsion; transitorisches Auftreten

Ein Großteil der in der vorliegenden Studie beobachteten Lokalisationen der einzelnen Foci liegt in den für benigne fokale Sharp Waves als typisch beschriebenen Regionen. Auffallend ist, dass bei einigen Kindern mit benignen

fokalen Sharp Waves im EEG auch Herde in Bereichen zu beobachten sind, in denen im Kernspintomogramm keine Läsion zu sehen ist:

Bei allen sechs Kindern mit einer Basalganglienläsion und Beteiligung der Sulcus-centralis-Region (MRI Schweregrad II und III) treten benigne fokale Sharp Waves im Bereich der Zentralregion auf. Drei Kinder haben auch okzipital benigne fokale Sharp Waves. Man findet bei ihnen in einem EEG mehrere voneinander unabhängige Herde (Zentralregion und okzipital). Bei einem Kind mit einer einseitigen Polymikrogyrie und nodulärer Heterotopie treten benigne fokale Sharp Waves auf der kontralateralen Seite der Fehlbildung auf. Kinder mit einer PVL sind für einen derartigen Abgleich nicht geeignet, da der Ort der Läsion nicht klar genug gegenüber der Lokalisation der Sharp Wave Foci abgegrenzt werden kann. Bei einer globalen Marklagerreduktion muss in allen Bereichen die Möglichkeit einer assoziierten Veränderung der grauen Substanz in Betracht gezogen werden, die Sharp Waves generieren könnte. Bei den Kindern mit ausschließlich okzipitaler Marklagerreduktion ist im mittleren Bereich zusätzlich eine Gliose zu sehen. Allein strikt frontal lokalisierte Foci könnten in diesen Fällen als „sicher außerhalb der Läsion liegende“ Herde bezeichnet werden. Diese treten im vorliegenden Kollektiv aber nicht auf.

Insgesamt haben 12 der 25 Kinder mit benignen fokalen Sharp Waves im Verlauf einen Fokus-Shift. Die Veränderungen sind häufig also nicht an einen bestimmten Ort gebunden.

Bei zwei Kindern mit einer PVL kommen in einem langen EEG-Verlauf nur vorübergehend und kurzzeitig benigne fokale Sharp Waves vor. Dieses transitorische Auftreten wäre für rein läsionell bedingte Sharp Waves ungewöhnlich.

Auch das Nicht-Übereinstimmen der Lokalisation von Läsion und benignen fokalen Sharp Waves und das Auftreten eines Fokus-Shifts sprechen gegen die Vorstellung, die Sharp Waves könnten direkt durch eine Läsion verursacht sein (Phänokopie-Theorie). Sie sind vielmehr Hinweise auf eine funktionelle (genetisch bedingte) Herkunft der in der vorliegenden Studie auftretenden EEG-Veränderungen.

In der Literatur findet man ebenfalls Berichte, in denen die Lokalisation der benignen fokalen Sharp Waves und der Läsion nicht übereinstimmen, bzw. die Läsion nicht als Ursache der EEG-Veränderungen erscheint:

Degen et al (12) beschreiben vier Kinder mit Läsionen des Gehirns. Alle haben pathologische EEG-Veränderungen im Bereich der Läsion, zusätzlich dazu treten ohne Bezug zur Lokalisation der Läsion, auch kontralateral benigne fokale Sharp Waves auf. Zwei Kinder wurden einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen (bei Atrophie eines Temporallappens mit Hypometabolismus im lateralen und mesialen Bereich (PET) bzw. bei einseitiger Atropie im Bereich der mesiotemporalen Region und Vergrößerung der Amygdala, Histologie: Hippokampussklerose). In den postoperativen EEGs finden sich keine benignen Sharp Wave Foci mehr. Die Autoren interpretieren dies als möglichen Hinweis darauf, dass die benignen fokalen Sharp Waves trotz unabhängigen Auftretens und typischer Morphologie ursächlich in direktem Zusammenhang mit der Gehirnläsion stehen und somit „läsionelle“ EEG-Veränderungen trotz ihrer „benignen“ Charakteristika darstellen. Sie weisen aber ebenso darauf hin, dass eine Hirnläsion die Manifestation einer genetischen Disposition fördern oder andersherum eine genetische Veranlagung die Krampfschwelle senken und damit das Auftreten einer läsionellen Epilepsie begünstigen könnte.

Sheth et al (45) beschreiben eine Patientin mit einer corticalen Dysplasie in Form einer spaltförmigen Läsion senkrecht zur linken sylvischen Fissur. Das Kind hat für die Rolando-Epilepsie typische Anfälle. Im EEG findet man links zentrotemporale Spikes, die alle Kriterien benigner fokaler Sharp Waves erfüllen. Eine MRI-gestützte EEG-Dipol-Analyse, in der EEG und MRI überlagert werden, macht eher die sylvische Fissur als die fokale corticale Dysplasie wahrscheinlich als Ursprungsort der EEG-Veränderungen. Sie werden konsekutiv als rolandische (benigne fokale) Sharp Waves und nicht als läsionelle Sharp Waves gewertet.

4.2.3 Prognostische Bedeutung der benignen fokalen Sharp Waves für die Epilepsie

Kinder mit ausschließlich benignen fokalen Sharp Waves im EEG haben signifikant seltener eine Epilepsie als Kinder mit anderen ETPs. Die benignen fokalen Sharp Waves scheinen also weniger epileptogen zu sein als andere epilepsietypische Potentiale.

Bei Kindern mit benignen fokalen Sharp Waves ohne Hirnläsion wird der Anteil von Kindern mit manifester Epilepsie mit etwa 2 % (9,4) angegeben. In Bezug auf eine Gesamtpopulation von Kindern mit benignen fokalen Sharp Waves sind im vorliegenden Kollektiv diejenigen mit einer Epilepsie allein schon aufgrund der Einschlusskriterien wahrscheinlich überrepräsentiert. Trotz dieser Verzerrung der vorliegenden Daten kann vermutet werden, dass sich bei Kindern mit benignen fokalen Sharp Waves und einer Hirnläsion häufiger eine Epilepsie manifestiert als bei Kindern ohne Läsion.

Kinder mit Basalganglienläsionen und einer Beteiligung des Cortex in der Zentralregion (MRI-Schweregrad II und III) haben nicht nur in allen Fällen benigne fokale Sharp Waves – sie haben auch alle eine Epilepsie. Diese Beobachtung spricht für eine starke Epileptogenität der Läsion. Zwei Kinder haben im Verlauf neben benignen fokalen Sharp Waves auch andere EEG-Veränderungen, die für eine zumindest teil-läsionelle Ursache der Epilepsie sprechen könnten. Eine Nachbeobachtung der Patienten bis über die Pubertät hinaus ins junge Erwachsenenalter (Sistieren der Anfälle?) könnte Hinweise auf eine genetische Disposition geben, ebenso eine Untersuchung gesunder Geschwisterkinder auf benigne fokale Sharp Waves im EEG.

Bei 15 der 25 Kinder mit benignen fokalen Sharp Waves im Kollektiv tritt eine Epilepsie auf. Keines der Kinder mit ausschließlich benignen fokalen Sharp Waves im EEG und einer Epilepsie zeigt einen schweren Epilepsieverlauf. Benigne fokale Sharp Waves als einziges epilepsietypisches Graphoelement sind also ein Indikator für eine gute Prognose einer Epilepsie. Schwer verlaufende Epilepsien kommen bei Kindern mit benignen fokalen Sharp Waves nur dann vor, wenn gleichzeitig andere EEG-Merkmale vorhanden sind, die

häufig Zeichen einer unterlagernden strukturellen Läsion darstellen. In diesen Fällen könnte man vermuten, dass eine erhebliche läsionelle Komponente die Epilepsie beeinflusst. Die beiden Kinder mit benignen fokalen Sharp Waves und schwerer Epilepsie haben eine schwere Läsion des Gehirns (cortico-subcorticale Läsion bzw. schwere PVL mit globaler Marklagerreduktion mit Einbeziehung des darüberliegenden Cortex).

Sowohl die vergleichsweise niedrige Epileptogenität der benignen fokalen Sharp Waves als auch die gute Prognose einer auftretenden Epilepsie sind Merkmale, die für eine genetisch bedingte Herkunft dieser EEG-Veränderungen sprechen.

Die Literatur gibt ebenfalls Hinweise auf ein häufigeres Auftreten fokaler Epilepsien bei Kindern mit benignen fokalen Sharp Waves und Hirnläsionen im Gegensatz zu Kindern mit diesem EEG-Merkmal ohne Schädigung des Gehirns. Auch die Beobachtung eines guten Epilepsieverlaufs unabhängig vom Vorhandensein einer Hirnläsion wird bestätigt:

Santanelli et al (44) beschreiben drei Patienten mit für die Rolando-Epilepsie typischen Anfällen sowie typischen EEG-Veränderungen mit zentrot temporalen Spikes bei jeweils pathologischer zerebraler Bildgebung (Agenesie des Corpus callosum, Lipom des Corpus callosum bzw. multifokale Verkalkungen bei konnataler Toxoplasmose). Zwei Patienten konnten bis ins Jugend- bzw. junge Erwachsenenalter nachbeobachtet werden: Die Anfälle sistierten auch nach Beendigung der medikamentösen Therapie. Bei einem dieser Patienten normalisiert sich das EEG nach dem 14. Lebensjahr. Die Autoren vertreten die Meinung, dass eine genetisch bedingte Veranlagung zu einer benignen fokalen Epilepsie bei allen Kindern, also auch bei Kindern mit Läsionen des Gehirns vorkommt. Weiterhin postulieren sie, dass das Zusammentreffen einer genetischen Veranlagung und einer Läsion des Gehirns die Manifestation einer Epilepsie fördern könnte. Somit träte also bei Kindern mit Gehirnläsionen

häufiger eine benigne fokale Epilepsie auf als bei prädisponierten „neurologisch gesunden“ Kindern.

Stephani und Doose (46) berichten über eine Patientin mit einer spastischen Tetraparese nach schwerem Schädelhirntrauma am 9. Lebenstag. Das Mädchen zeigt im Verlauf sowohl für die Rolando-Epilepsie typische fokale Anfälle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle sowie seltene frontale Anfälle und atypische Absenzen. Zu Beginn der Epilepsie im 3. Lebensjahr ist das EEG zunächst normal, im weiteren Verlauf findet man benigne fokale Sharp Waves. Eines von drei gesunden Geschwistern zeigt im EEG ebenfalls einen Sharp Wave Focus mit Schlafaktivierung, zudem gibt es eine positive Familienanamnese bezüglich epileptischer Anfälle. Die Autoren unterstreichen, dass Kinder mit einer Läsion des Gehirns nicht seltener von einer genetischen Veranlagung betroffen sind als die allgemeine Bevölkerung. Weiterhin diskutieren sie, dass die pathogenetische Konstellation des Aufeinandertreffens endogener (genetischer) und exogener (läsioneller) Faktoren mit konsekutiver Senkung der Krampfschwelle in einem Kollektiv von Kindern mit einer Epilepsie überrepräsentiert sein müsste.

Diese Vorstellung passt zu den Beobachtungen von Gelisse et al (17): In einem Kollektiv von Kindern mit der Diagnose einer benignen fokalen Epilepsie des Kindesalters haben 10 von 72 Kindern (14%) eine pathologische Bildgebung. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ohne Epilepsie ist der Anteil von Kindern mit pathologischer Bildgebung erhöht. Alle Kinder haben einen guten Epilepsieverlauf. Sie argumentieren, ähnlich wie Stephani und Doose, dass die Läsion zur Manifestation einer Epilepsie bei genetisch entsprechend veranlagten Kindern beiträgt, und daher Kinder mit Hirnläsionen in Populationen mit benigner fokaler Epilepsie überzufällig häufig zu finden sind.

In der Studie von Wohlrab et al (51) zum Auftreten benigner fokaler Sharp Waves bei Kindern nach stattgehabtem Schädelhirntrauma manifestiert sich in der Gruppe der Kinder mit benignen fokalen Sharp Waves seltener eine Epilepsie, die therapeutisch auch besser zu kontrollieren ist als in der Vergleichsgruppe mit anderen EEG-Veränderungen (alle Kinder mit benignen fokalen Sharp Waves sind unter Medikation anfallsfrei, in der Gruppe mit

anderweitigen EEG-Veränderungen ist dies nur bei der Hälfte der Kinder der Fall). Sie schließen aus den Ergebnissen, dass eine Epilepsie mit benignen fokalen Sharp Waves bei Kindern mit Hirnläsion einen gleich guten Verlauf nimmt wie bei Kindern ohne Schädigung des Gehirns.

4.3 Schlussfolgerungen

Der Läsionstyp hat eine prognostische Bedeutung sowohl für Manifestation und Art einer Epilepsie als auch für den Schweregrad ihres Verlaufs. Kinder mit einer PVL haben seltener eine Epilepsie als Kinder mit Reifgeborenenmustern oder Fehlbildungen. Stärker ausgeprägte Läsionen führen öfters zu einer Manifestation einer Epilepsie mit häufig schwererem Verlauf.

Im vorliegenden Kollektiv finden sich in den EEGs der Kinder überzufällig häufig benigne fokale Sharp Waves. Die Art der Läsion scheint für das Auftreten dieses EEG-Merkmals von Bedeutung zu sein. Es kommt vor allem bei Kindern mit einer PVL und bei Kindern mit Basalganglienläsionen und Beteiligung des perizentralen Cortex vor. Es bestehen mehrere Hinweise für eine funktionelle, genetisch bedingte Herkunft der benignen fokalen Sharp Waves: das Auftreten der Sharp Waves außerhalb des Bereichs der Läsion, ein transitorisches Vorkommen, ein Fokus-Shift im Verlauf und ihre gute prognostische Bedeutung: Sind benigne fokale Sharp Waves die einzigen epilepsietypischen Veränderungen, kommen keine schweren Epilepsieverläufe vor.

Das häufige Auftreten benigner fokaler Sharp Waves bei Kindern mit Läsionen in der Region des Sulcus centralis stützt die These, dass der Generator der Sharp Waves in der Tiefe der Sulci zu finden ist, und die Sharp Waves so ihre typische Morphe erhalten. Da die in der vorliegenden Studie beobachteten EEG-Veränderungen neben der typischen Morphe weitere Merkmale genetisch bedingter Sharp Waves aufweisen, ist eine rein läsionelle Herkunft („Phänokopie“) nicht wahrscheinlich. Vielmehr kann ein additiver Effekt von Läsion und genetischer Disposition angenommen werden. Das gemeinsame Vorkommen einer Läsion und benigner fokaler Sharp Waves scheint die Krampfschwelle zu senken und die Manifestation einer Epilepsie zu fördern.

Möglicherweise bestimmt das Ausmaß der Läsion, ob vorwiegend läsionelle oder genetische Charakteristika den Epilepsieverlauf beeinflussen.

5. Zusammenfassung

Die Gruppe der Zerebralparesen stellt die häufigste motorische Behinderung zerebraler Ursache im Kindesalter dar. Die Mehrzahl der betroffenen Kinder weisen eine bilaterale spastische Tetraparese auf. Bei einem Großteil dieser Kinder lässt sich MR-tomographisch eine Läsion des Gehirns nachweisen. Läsionstyp und Läsionsort sind abhängig von Zeitpunkt und Pathogenese der Hirnschädigung: Häufigste Ursache sind hypoxisch-ischämische Ereignisse bei Frühgeborenen, seltener auch bei Reifgeborenen prä-, peri- oder postnatal. Daneben kommen (z.T. auch genetisch bedingte) Fehlbildungen vor.

Zusätzlich zur motorischen Beeinträchtigung haben etwa 40% der Kinder mit spastischen Tetraparesen eine Epilepsie. Ausgehend von der Hypothese, dass der Läsionstyp bestimmend für Manifestation und Prognose der Epilepsie ist, sollen in der vorliegenden Arbeit die Epilepsien von Kindern mit spastischen Tetraparesen und eindeutig definierten Läsionsmustern charakterisiert werden. Besonders sollen dabei auch bestimmte EEG-Merkmale, die sogenannten „benignen fokalen Sharp Waves“, hinsichtlich ihrer Häufigkeit und prognostischen Wertigkeit untersucht werden.

Aus einem Kollektiv von 303 Kindern der Geburtsjahrgänge 1988-1998, die an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen behandelt wurden, erfüllen 50 die geforderten Einschlusskriterien: Vorliegen einer kernspintomographisch definierten Läsion sowie suffiziente Angaben zu klinischer Symptomatik, Epilepsie und EEG-Verlauf. Die kernspintomographischen Bilder sowie die EEGs werden standardisiert verblindet nachbefundet.

Folgende Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Läsionsmuster findet sich in diesem Kollektiv: Periventrikuläre Leukomalazie (PVL): N=26, cortico-subcorticale Läsionen (CSL): N=6, Basalganglienläsionen (BGL) N=7 und

Fehlbildungen: N=11. Eine Epilepsie kommt bei 52% aller Kinder vor. Kinder mit einer PVL haben seltener eine Epilepsie als Kinder mit CSL, BGL oder mit Fehlbildungen. Von den Kindern mit einer PVL haben diejenigen mit einer schweren PVL signifikant häufiger eine Epilepsie als Kinder mit leichter PVL. Bei der Mehrzahl der Kinder liegt eine fokale Epilepsieform vor. Ein West-Syndrom kommt bei 7 der 26 Kinder mit Epilepsie vor, 3 dieser Kinder haben keine Folgeanfälle. Schwer verlaufende Epilepsien treten nur bei ausgeprägten Läsionsmustern auf (CSL, Fehlbildungen, schwere PVL).

Bei 25 von 50 Kindern (50%) zeigen sich im EEG benigne fokale Sharp Waves. Diese kommen insbesondere bei Kindern mit PVL oder Basalganglienläsionen vor. 12 der 25 Kinder weisen im EEG-Verlauf multifokale Sharp Waves mit wechselnder Lokalisation auf. Nicht immer besteht eine eindeutige topographische Korrelation zwischen Läsionsort und Lokalisation der benignen fokalen Sharp Waves. Lediglich 15 der 25 Kinder mit benignen fokalen Sharp Waves haben eine Epilepsie. Kommen im EEG ausschließlich benigne fokale Sharp Waves vor, ist die Prognose der Epilepsie gut.

Zusammenfassend hat der Läsionstyp eine erhebliche prognostische Bedeutung bezüglich Manifestation, Art und Schweregrad einer Epilepsie. Benigne fokale Sharp Waves kommen bei bestimmten Läsionsmustern überzufällig häufig vor, so dass ein additiver Effekt von Läsion und genetischer Disposition angenommen werden kann. Möglicherweise bestimmt das Ausmaß der Läsion, ob vorwiegend läsionelle oder genetische Charakteristika den Epilepsieverlauf prägen.

6. Anhang

Anhang 1: MRI-Befundbogen periventrikuläre Leukomalazie:

PERIVENTRICULAR LESIONS

GLIOSIS	Right:	Anterior	Mid	Posterior
		0 1	0 1	0 1
	Left:	Anterior	Mid	Posterior
		0 1	0 1	0 1
WHITE MATTER LOSS	Right:	Anterior	Mid	Posterior
		0 1 2	0 1	0 1 2
	Left:	Anterior	Mid	Posterior
		0 1 2	0 1	0 1 2
CORPUS CALLOSUM		Anterior	Mid	Posterior
		0 1	0 1	0 1
ASYMMETRY		R=L	R>L	R<L
CEREBELLUM		Normal	Abnormal	
		Normal	Abnormal	
MYELINATION		Normal	Abnormal	
		Normal	Abnormal	

Anhang 2: MRI-Befundbogen cortico-subcorticale Läsionen

CORTICO-SUBCORTICAL

CORTICAL AND SUBCORTICAL PATTERN

GENERAL	Frontal	Parietal	Occipital
	0 1	0 1	0 1
WATERSHED DISTRIBUTION	0 1		
ASYMMETRY	R=L	R>L	R<L
SUBCORTICAL PATTERN ONLY	0 1		
CEREBELLUM	Normal	Abnormal	

Anhang 3: MRI-Befundbogen Basalganglienläsionen

BASAL GANGLIA LESION

FOCAL PUTAMEN DAMAGE	0	1		
THALAMIC DAMAGE	0	Focal	Global	
CENTRAL SULCUS DAMAGE	0	1		
HIPPOCAMPAL DAMAGE	0	1	Can't tell	
ASYMMETRY	R=L	R>L	R<L	
CEREBELLUM	Normal		Abnormal	
OVERALL PATTERN TYPE	I	II	III	

Anhang 4: Befundbogen EEG

EEG-Nr:		
Datum:		
Alter:		
Wach/Schlaf:		
Medikamente:		
Besonderheiten:		
BEFUND:		
Normal:		
Re: Grundaktivität:		
Verlangsamung:		
Epilepsietypische Potentiale:		
-Lokalisation der Foci:		
-Morphe:		
-Serien:		
-Aktivierung im Schlaf:		
-Häufigkeit:		
Kombinierter Herdbefund:		
Li: Grundaktivität:		
Verlangsamung:		
Epilepsietypische Potentiale:		
-Lokalisation der Foci:		
-Morphe:		
-Serien:		
-Aktivierung im Schlaf:		
-Häufigkeit:		
Kombinierter Herdbefund:		
Unabhängigkeit der Herde:		

7. Literaturverzeichnis

1. Bax, M.: "Terminology and classification of cerebral palsy" *Dev Med Child Neurol* 1964;6:295-297
2. Berg, A. T., Shinnar, S., Levy, S. R., Testa, F. M. "Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis" *Epilepsia* 1999;40(4):445-452
3. Bloom, S., Heijbel, J., Berfors, PG. "Benign epilepsy of children with centro-temporal EEG-foci: prevalence and follow-up study of 40 patients" *Epilepsia* 1972;13:609-19
4. Blume, W.T.: *Atlas of pediatric electroencephalography*, New York, Raven Press 1982
5. Bray, P.F., Wiser, W.C. "Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy" *N Engl J Med* 1964;271:926-933
6. Bray, P.F., Wiser, W.C. "The relation of focal to diffuse epileptiform EEG discharges in genetic epilepsy" *Arch Neurol* 1965;13:223-237
7. Bray, P.F., Wiser, W.C. "Hereditary characteristics of familial temporal-central focal epilepsy" *Pediatrics* 1965;36:207-211
8. Carlsson, M., Hagberg, G., Olsson, I. "Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy" *Dev Med Child Neurol* 2003;45:371-376
9. Cavazzuti, G.B., Cappella, L., Nalin, A. "Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children" *Epilepsia* 1980;21:43-55
10. Curatolo, P., Arpino, C., Stazi, M. A., Medda, E. "Risk-factors for the co-occurrence of partial epilepsy, cerebral palsy and mental retardation" *Dev Med Child Neurol* 1995;37:776-782
11. Degen, R., Degen, H.-E. "Some genetic aspects of Rolandic epilepsy: waking and sleep EEGs in siblings" *Epilepsia* 1990;31(6):795-801
12. Degen, R., Holthausen, H., Pieper, T., Tuxhorn, I., Wolf, P. "Benign epileptic discharges in patients with lesional partial epilepsies" *Pediatr Neurol* 1999;20:354-359
13. Doose, H., Neubauer, B., Carlsson, G. "Children with benign focal sharp waves in the EEG – developmental disorders and epilepsy" *Neuropediatrics* 1996;27:227-241

14. Dose, H., Brigger-Heuer, B., Neubauer, B. "Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects" *Epilepsia* 1997;38(7):788-796
15. Eeg-Olofsson, O., Petersen, I., Sellden, U. "The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity" *Neuropädiatrie* 1971;2(4):375-404
16. Eriksson, K. J., Koivikko, M. J. "Prevalence, classification and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children" *Epilepsia* 1997;38(12):1275-1282
17. Gelisse, P., Corda, D., Raybaud, C., Dravet, C., Bureau, M., Genton, P. "Abnormal neuroimaging in patients with benign epilepsy with centrotemporal spikes" *Epilepsia* 2003;44(3):372-378
18. Hadjipanayis, A., Hadjichristodoulou, C., Youroukos, S. "Epilepsy in children with cerebral palsy" *Dev Med Child Neurol* 1997;39:659-663
19. Hagberg, B., Hagberg, G., Olow, I., Wendt, LV. "The changing panorama of cerebral palsy in Sweden: VII. Prevalence and origin during the birth year period 1987-90" *Acta Paediatr* 1996;85:954-960
20. Hagberg, B., Hagberg, G., Beckung, E., Uvebrandt, P. "Changing panorama of cerebral palsy in Sweden: VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-1994" *Acta paediatr* 2001;90:271-277
21. Heijbel, J., Blom, S., Rasmuson, M. "Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci: a genetic study" *Epilepsia* 1975;16:285-293
22. ILAE (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy) "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes" *Epilepsia* 1989;30(4):389-399
23. ILAE (Commission on epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy) "Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy" *Epilepsia* 1993;34(4):592-596
24. Krägeloh-Mann, I., Hagberg G., Meisner, C., Schelp, B., Haas, G., Edebol Eeg-Olofsson, K., Selbmann, H. K., Hagberg, B., Michaelis, R. "Bilateral spastic cerebral palsy – a comparative study between south-west Germany and western Sweden. I: Clinical patterns and disabilities" *Dev Med Child Neurol* 1993;35:1037-1047
25. Krägeloh-Mann, I., Petersen, D., Hagberg, G., Vollmer, B., Hagberg, B., Michaelis, R. "Bilateral spastic cerebral palsy – MRI pathology and origin. Analysis from a representative series of 56 cases" *Dev Med Child Neurol* 1995;37:379-397

26. Krägeloh-Mann, I., Meisner, C. Petersen, D., Selbmann, H.K., Michaelis, R. "Epilepsie bei frühen, läsionell bedingten Gehirnerkrankungen" In: Gross-Selbeck, G. (Hrsg.) Aktuelle Neuropädiatrie 1995, Ciba-Geigy Verlag Wehr 1996: 387-391
27. Krägeloh-Mann, I. "Zerebralparesen" In: Lentze, Schaub, Schulte, Spranger (Hrsg.) Pädiatrie, Springer Verlag 2001: 1305-1314
28. Krägeloh-Mann, I., Helber, A., Mader, I., Staudt, M., Wolff, M., Groenendaal, F., De Vries, L. "Bilateral lesions of thalamus and basal ganglia: origin and outcome" Dev Med Child Neurol 2002;44:477-484
29. Kulak, W., Sobaniec, W., Smigielska-Kuzia, J., Kubas, B., Walecki, J. "A comparison of spastic diplegic and tetraplegic cerebral palsy" Pediatr Neurol 2005;32(5):311-317
30. Kwong, K., Wong, S., So, K. "Epilepsy in children with cerebral palsy" Pediatr Neurol 1998;19:31-36
31. Lerman, P., Kivity, S. "Benign focal epilepsy of childhood: a follow-up study of 100 recovered patients" Arch Neurol 1975;32:261-264
32. Lerman, P. "Benign partial epilepsy with centro-temporal spikes" In: Roger, J., Bureau, M., Dravet, C., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P. (Hrsg.) Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, John Libbey Eurotext 1992:189-200
33. Lüders, H., Lesser, R. P., Dinner, D.S., Morris III, H.H. "Benign focal epilepsy of childhood", In: Lüders, Lesser (Hrsg.) Epilepsy and electroclinical syndromes, Springer-Verlag 1987:303-346
34. Marin-Padilla, M. "Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. II: white matter lesions of the neocortex." J Neuropathol Exp Neurol 1997;56(3):219-235
35. Michaelis R., Hege, U. "Die infantilen Zerebralparesen" Akt Neurol 1982; 9:35-41
36. Michaelis, R., Niemann G. "Die sogenannten Zerebralparesen" In: Michaelis, R., Niemann, G. (Hrsg.) Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999: 86-103
37. Mutch, L., Alberman, E., Hagberg, B., Kodama, K., Velickovic Perat., M. "Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going?" Dev Med Child Neurol 1992;34:547-551

38. Neubauer, BA., Fiedler, B., Himmelein, B., Kampfer, F., Lassker, U., Schwabe, G., Spanier, I., Tams, D., Bretscher, C., Moldenhauer, K., Kurlemann, G., Weise, S. Tedroff, K., Eeg-Olofsson, O., Wadelius, C., Stephani, U. "Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14." *Epileptic Disord* 2000;2 Suppl.1:67-68
39. Nordmark, E., Hägglund, G., Lagergren, J. "Cerebral palsy in southern Sweden I. Prevalence and clinical features" *Acta paediatr* 2001;90:1271-1276
40. Okubo, Y., Matsuura, M., Asai, T., Asai, K., Kato, M., Kojima, T. Toru, M. "Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioural correlates and genetic influences" *Epilepsia* 1994;35(4):832-841
41. Okumara, A., Hayakawa, F., Kuno, K., Watanabe, K. "Periventricular leukomalacia and West-Syndrome" *Dev Med Child Neurol* 1996;38(1):13-18
42. Okumara, A., Kato, T., Kuno, K., Hayakawa, F., Watanabe, K. "MRI findings with spastic cerebral palsy. II: correlation with type of cerebral palsy" *Dev Med Child Neurol* 1997;39:369-372
43. Okumara, A., Hayakawa, F., Kato, T., Kuno, K., Watanabe, K. "Epilepsy in patients with spastic cerebral palsy: correlation with MRI findings at 5 years of age" *Brain Dev* 1999;21:540-543
44. Santanelli, P., Bureau, M., Magaouda, A., Gobbi, G., Roger, J. "Benign partial epilepsy with centrotemporal (or rolandic) spikes and brain lesion" *Epilepsia* 1989;30(2):182-188
45. Sheth, RD, Gutierrez, AR, Riggs, JE "Rolandic epilepsy and cortical dysplasia: MRI correlation of epileptiform discharges" *Pediatr Neurol* 1997;17:177-179
46. Stephani, U., Doose, H. "Benign idiopathic partial epilepsy and brain lesion" *Epilepsia* 1999;40(3):373-376
47. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe "Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)" *Dev Med Child Neurol* 2000;42(12):816-824
48. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe "Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe" *Dev Med Child Neurol* 2002;44(9):633-640

49. Van der Meij, W., Van Huffelen, A.C., Willemse, J., Schenk-Rootlieb, A. J. F., Meiners, L.C. "Rolandic spikes in the inter-ictal EEG of children: contribution to diagnosis, classification and prognosis of epilepsy" *Dev Med Child Neurol* 1992;34:893-903
50. Van Huffelen, A.C. "A tribute to Martinus Rulandus. A 16th century description of focal epilepsy of childhood" *Arch Neurol* 1989;46:445-447
51. Wohlrab, G., Schmitt, B., Boltshauser, E. "Benign focal epileptiform discharges in children after severe head trauma: prognostic value and clinical course" *Epilepsia* 1997;38(3):275-278
52. Wiklund, L.-M., Uvebrant, P. "Hemiplegic cerebral palsy: correlation between CT morphology and clinical findings" *Dev Med Child Neurol* 1991;33:512-523
53. Yokochi, K., Aiba, K., Horie, M., Inukai, K., Fujimoto, S., Kodama, M., Kodama, K. "Magnetic resonance imaging in children with spastic diplegia: correlation with the severity of their motor and mental abnormality" *Dev Med Child Neurol* 1991;33:18-25

Danksagung

Die Anfertigung einer Dissertation wäre nicht möglich ohne die Hilfe und Unterstützung anderer.

So möchte ich mich herzlich bei Frau Professor Dr. Krägeloh-Mann bedanken für die Bereitschaft, mich als Doktorandin anzunehmen, in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Wolff ein Thema zu umreißen und bei der Festlegung der für die Studie notwendigen Rahmenbedingungen zu helfen. Sie stand insbesondere bei der Bewertung der Kernspintomographien mit viel Zeit und Rat beiseite.

Herrn Dr. Wolff danke ich ebenfalls sehr herzlich für die hervorragende Betreuung während jeder Phase der entstehenden Dissertation. Von Beginn an investierte er viel Zeit und Geduld von der Rekrutierung geeigneter Patienten über die Bewertung der Epilepsieanamnesen und der vielen einzelnen EEG-Befunde bis zur Zusammenführung der erhobenen anamnestischen, kernspintomographischen und elektroenzephalographischen Daten. Er unterstützte sehr hilfreich die Erstellung der endgültigen schriftlichen Form der Dissertation und hatte stets ein offenes Ohr für alle anfallenden Fragen.

Mein Dank gilt auch den in der EEG-Ambulanz und der entwicklungsneurologischen Ambulanz arbeitenden Kinderkrankenschwestern, die bei der Beschaffung von Akten, EEGs und Kernspintomographien viel Hilfsbereitschaft zeigten.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Claudia Dorothea Zürcher
geboren am: 11.07.1978
Geburtsort: Scherzingen / Schweiz

Schulbildung:

1985-1988 Primarschule Kreuzlingen, Schulhaus Bernegg, Schweiz
1988-1989: Grundschule im Wallgut, Konstanz, Deutschland
1989-1998 Ellenrieder-Gymnasium, Konstanz
1994: dreimonatiger Sprachaufenthalt in Orillia, Ontario, Kanada
1998: Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Hochschulausbildung:

Oktober 1998: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
September 2000: Ärztliche Vorprüfung
August 2001: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2004: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
31. Mai 2005: 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr (Mai 2004 – März 2005):

1. Tertial: Chirurgie, Hôpital Cantonal Fribourg, Schweiz
2. Tertial: Pädiatrie, Olgahospital Stuttgart
3. Tertial: Innere Medizin, Kantonsspital Luzern, Schweiz

Beruflicher Werdegang:

Februar bis April 2006:
Tätigkeit als Assistenzärztin am Hegau-Jugendwerk, Neurologisches Krankenhaus und Rehabilitationszentrum für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, Gailingen.

Seit Mai 2006:
Tätigkeit als Assistenzärztin an der Universitätskinderklinik Göttingen, Abteilung Pädiatrie II mit den Schwerpunkten Neuropädiatrie, Stoffwechsel und Endokrinologie.