

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung III

Schwerpunkte: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie

Ärztliche Direktorin: Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

**Kognitive Entwicklung bei Kindern
mit therapieresistenten symptomatisch-fokalen Epilepsien
vor und nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff**

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

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

**vorgelegt von
Hedwig Renate Freitag
aus
Lippstadt**

2007

Dekan: **Professor Dr. I. B. Autenrieth**

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

2. Berichterstatter: **Professor Dr. M. Hautzinger**

Inhaltsverzeichnis

1.	Theorie.....	5
1.1	Einleitung.....	5
1.2	Kognitive Störungen bei kindlichen Epilepsien	9
1.2.1	Einfluss von cortikalen Läsionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit	9
1.2.1.1	Einfluss des Ausmaßes der Läsion.....	9
1.2.1.2	Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Schädigung	13
1.2.1.3	Einfluss der Seite der Läsion	14
1.2.2	Einfluss von Anfällen auf die kognitive Leistungsfähigkeit	15
1.2.2.1	Einfluss der epileptischen Aktivität.....	15
1.2.2.2	Einfluss der Dauer der Epilepsie.....	17
1.2.2.3	Einfluss der Anfallsfrequenz	19
1.2.2.4	Einfluss des Alters bei Anfallsbeginn	20
	1.2.2.4.1 Reifung des Gehirns.....	21
	1.2.2.4.2 Auswirkungen epileptischer Anfälle auf die Reifung des Gehirns.....	22
	1.2.2.4.3 Kognitive Entwicklung von Kindern mit frühem Anfallsbeginn.....	23
1.2.3	Einfluss der antiepileptischen Medikation auf die kognitive Leistungsfähigkeit	25
1.3	Kognitive Entwicklung nach epilepsiechirurgischen Eingriffen.....	27
1.3.1	Modellvorstellungen zur postoperativen kognitiven Entwicklung	27
1.3.2	Outcomestudien zur kognitiven Entwicklung nach Epilepsiechirurgie	29
1.3.3	Zusammenfassung des Forschungsstandes	32
1.4	Eigene Fragestellungen.....	34
2.	Methodisches Vorgehen	38
2.1	Prächirurgische Diagnostik	38
2.2	Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien.....	39
2.2.1	Stichprobenbeschreibung	40
2.3	Neuropsychologische Untersuchungsverfahren	42
2.3.1	Äquivalenz unterschiedlicher Untersuchungsverfahren	43
2.4	Aufbereitung der Daten.....	44
2.4.1	Aufbereitung der medizinischen Daten.....	44
	2.4.1.1 Stichprobenbeschreibung: Anfallsoutcome.....	45
2.4.2	Daten zur allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit	46
2.5	Statistische Verfahren.....	49

3.	Ergebnisse	50
3.1	Allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit präoperativ	50
3.1.1	Leistungsunterschiede in Abhängigkeit von epilepsiespezifischen und demographischen Faktoren	51
3.2	Postoperative Veränderung der allgemein-kognitiven Leistungsfähigkeit	54
3.2.1	Postoperative Entwicklung der Gesamtgruppe	57
3.2.1.1	Individuelle Veränderungen	58
3.2.2	Postoperative kognitive Entwicklung in Abhängigkeit vom Alter bei Operation	61
3.2.3	Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome	64
3.2.4	Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit von der Anzahl der postoperativ eingenommenen Medikamente	65
3.2.5	Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit von der präoperativen Anfallsfrequenz	67
3.2.6	Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Resektion und der Dauer der Epilepsie	68
4.	Diskussion	69
4.1	Kognitive Leistungsfähigkeit von Kindern mit therapieresistenten symptomatisch-fokalen Epilepsien	69
4.1.1	Einfluss des Alters bei Anfallsbeginn	69
4.1.2	Einfluss der antiepileptischen Medikation	71
4.1.3	Einfluss der Anfallsfrequenz	71
4.1.4	Einfluss der Ätiologie	72
4.1.5	Einfluss der Fokuslokalisierung	73
4.1.6	Einfluss der Seite der Schädigung	74
4.1.7	Einfluss der Dauer der Epilepsie	75
4.2	Postoperative Veränderungen der allgemein-kognitiven Leistungsfähigkeit	75
4.2.1	Postoperative Entwicklung der Gesamtgruppe über einen Nachuntersuchungszeitraum von zwei Jahren	75
4.2.2	Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit vom Alter bei Operation	78
4.2.3	Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome	79
4.2.4	Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit von der Medikation	80
4.2.5	Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit von der präoperativen Anfallsfrequenz	81

4.2.6	Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Resektion.....	82
4.2.7	Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit von der Dauer der Epilepsie	83
4.3	Übergreifende Interpretation und Schlussfolgerung.....	83
5.	Zusammenfassung.....	89
6.	Literatur	91

1. Theorie

1.1 Einleitung

Kognitive Beeinträchtigungen bei Menschen mit Epilepsie wurden bereits in der medizinischen Literatur des 19. Jahrhunderts beschrieben (Gowers, 1881). Als Ursache wurden und werden mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung Faktoren wie Art der Grunderkrankung, Anfallshäufigkeit und -schwere, Alter bei Anfallsbeginn und antiepileptische Medikation diskutiert. Die Einschätzung der Auswirkung dieser einzelnen Faktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit wird durch die Tatsache erschwert, dass sie sehr eng miteinander verflochten sind. So gibt es z.B. Hinweise darauf, dass die Gabe verschiedener Antiepileptika in Polytherapie mit größeren neuropsychologischen Funktionsstörungen assoziiert ist als eine Monotherapie (Aldenkamp et al., 2003). Allerdings wird eine Polytherapie erst dann erwogen, wenn die Behandlung mit nur einem Medikament nicht zu einer ausreichenden Anfallskontrolle führt. Die relevante Einflussgröße auf die kognitive Leistungsfähigkeit könnte daher nicht nur die Auswirkung der Medikation, sondern auch die Auswirkung der Anfallshäufigkeit und -schwere sein.

Ein besonderes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen scheint von den so genannten symptomatischen Epilepsien auszugehen, bei denen eine strukturelle Schädigung des Gehirns Ursache für das Auftreten der epileptischen Anfälle ist (Berg et al., 2004; Bourgeois et al., 1983; Bulteau et al., 2000; Nolan et al., 2003). Aber auch Patienten, bei denen ein solcher offensichtlicher Auslöser fehlt, die also an einer idiopathischen Epilepsie leiden, haben im Vergleich zu Kontrollgruppen signifikant häufiger kognitive Probleme und Lernschwierigkeiten bzw. schneiden in neuropsychologischen Untersuchungen signifikant schlechter ab als gut parallelisierte Kontrollgruppen¹ (Henkin et al., 2005; Oostrom et al., 2005; Schouten et al., 2002).

1 Bei Patienten mit symptomatischen Epilepsien werden die Begriffe „kognitive Beeinträchtigung“ oder „Lernbehinderung“ („learning disability“) häufig mit dem Vorliegen einer Intelligenzminderung (IQ < 70) gleichgesetzt, während sie in Untersuchungen bei Patienten mit idiopathischen Epilepsien in der Regel ein schlechteres Abschneiden in neuropsychologischen Funktionsbereichen oder das Vorliegen von spezifischen Defiziten, z.B. Lese-

Darüber hinaus konnte für fokale Epilepsien ein Zusammenhang zwischen spezifischen neuropsychologischen Funktionsdefiziten und dem epileptischen Fokus hergestellt werden (Gleissner et al., 2002; Helmstaedter et al., 1997; Hermann et al., 1997; Wolff et al., 2005). Dies trifft in besonderem Maße auf die Epilepsien mit Fokus im mesialen Temporallappen zu, bei denen bei Erkrankung der sprachdominanten Hemisphäre materialspezifische Ausfälle im sprachlichen Gedächtnis robust nachgewiesen werden konnten. Hinsichtlich nichtsprachlicher Gedächtnisleistungen stellt sich der Zusammenhang mit rechtsseitiger Temporallappenepilepsie uneinheitlicher dar (Vaz, 2004).

Aus pragmatischen Gründen konzentrierte sich die Erforschung der Zusammenhänge zwischen symptomatisch-fokalen Epilepsien und neuropsychologischen Leistungen hauptsächlich auf Erwachsene mit mesialen Temporallappenepilepsien: Die Temporallappenepilepsie (TLE) stellt bei Erwachsenen die häufigste Form der symptomatisch-fokalen Epilepsien dar, dies erleichtert die Zusammenstellung ausreichend großer Stichproben zur systematischen Untersuchung. Die TLE ist zudem die häufigste Ursache für epilepsiechirurgische Eingriffe, so dass diese Patienten häufig in hoch spezialisierten Zentren mit entsprechender Forschungstätigkeit behandelt werden. Im Zusammenhang mit epilepsiechirurgischen Eingriffen am Temporallappen wurden daher auch erstmals neuropsychologische Störungen bei Menschen mit Epilepsie systematisch untersucht (Milner, 1968, Nachdruck 2003). Dabei standen zunächst die Auswirkungen von Resektionen im Temporallappen auf postoperative Gedächtnisleistungen im Vordergrund. Zunehmend setzte sich aber die Erkenntnis durch, dass Patienten mit fokalen Epilepsien häufig bereits vor einer Operation neuropsychologische Funktionsdefizite aufweisen (Saykin et al., 1989).

Über die Auswirkungen von Epilepsie auf die kognitiven Leistungen von Kindern ist vergleichsweise wenig bekannt. Untersuchungen bei Kindern mit Epilepsie sind mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Zunächst unterscheiden sich

Rechtschreibschwäche bei durchschnittlicher Intelligenz, bedeuten. Die Begriffe „kognitive Beeinträchtigung“ und „Lernbehinderung“ sind unscharf definiert und werden in der Literatur inkonsistent eingesetzt.

Erwachsene und Kinder hinsichtlich des Vorkommens einzelner Ätiologien (Bocti et al., 2003; Wyllie, 1998), und das Spektrum der Grunderkrankungen ist größer und heterogener (Cross et al., 2006; Doose, 1998). Adäquate Stichprobengrößen für systematische Untersuchungen an vergleichsweise homogenen Kollektiven sind daher schwerer zu erreichen. Kognitive Funktionen bei Kindern stellen darüber hinaus einen komplizierten Forschungsgegenstand dar. Dies bezieht sich zum einen auf den Faktor „Entwicklung“ *per se*: Es handelt sich nicht um die Erforschung des *Einflusses von Epilepsie auf entwickelte kognitive Funktionen*, sondern um die Erforschung *sich entwickelnder kognitiver Funktionen unter den Bedingungen einer Epilepsie*. Zum anderen decken Untersuchungsverfahren im Kindesalter jeweils nur einen begrenzten Altersbereich ab, so dass Längs- und Querschnittsuntersuchungen, die sich über eine größere Altersspanne erstrecken, zwangsläufig auf Datenmaterial aus unterschiedlichen Testverfahren basieren. Ein weiterer Faktor ist die – besonders bei Kindern mit neurologischen Beeinträchtigungen – geringe Kooperationsfähigkeit und Belastbarkeit junger Kinder, die die neuropsychologische Untersuchung pädiatrischer Patienten zusätzlich erschwert.

Entsprechend liegt der Schwerpunkt systematischer neuropsychologischer Untersuchungen bei Kindern mit symptomatisch-fokalen Epilepsien auf Schulkindern mit Temporallappenepilepsien, da sie bereits mit den weltweit eingesetzten Kinderversionen der Wechsler-Intelligenztests untersucht werden können und im Schulalter der Anteil der Temporallappenepilepsien an der Gesamtheit der kindlichen Epilepsiesyndrome zunimmt (Lah, 2004).

Während der Schwerpunkt neuropsychologischer Studien bei Erwachsenen nach epilepsiechirurgischen Eingriffen auf der *Veränderung* von Funktionen liegt, ist in der pädiatrischen Epilepsiechirurgie von besonderem Interesse, wie sich Resektionen im sich entwickelnden Gehirn sowie die hierdurch erzielte Anfallskontrolle auf die weitere *kognitive Entwicklung* auswirken. Damit ist implizit die Erwartung verbunden, dass Kindern durch einen frühzeitigen epilepsiechirurgischen Eingriff bessere kognitive Entwicklungsbedingungen ermöglicht werden. Es wird zunehmend empfohlen, Eingriffe bei Kindern möglichst früh durchzuführen, getragen von dem Gedanken, dass das kindliche Gehirn plastischer

als das adulte Gehirn sei und so potentielle Funktionseinbußen eines resektiven Eingriffs besser kompensiert werden können (Asarnow et al., 1997; Cross et al., 2006; Duchowny et al., 1994; Jonas et al., 2004).

Eindeutige Daten zum kognitiven Outcome bei Kindern, aus denen generell die Empfehlung für einen möglichst frühen Eingriff abgeleitet werden kann, liegen allerdings bisher nicht vor (Cross et al., 2006). Als allgemein akzeptiert kann gelten, dass das neuropsychologische Outcome für sprachliche Gedächtnisleistungen nach temporalen Resektionen im Schulalter besser ist als nach Resektionen bei Erwachsenen (Gleissner et al., 2005). Für Vorschulkinder mit schweren therapierefraktären Epilepsien konnte gezeigt werden, dass ein früher Eingriff im mittelfristigen Verlauf positive Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung hatte. Es handelte sich hier allerdings überwiegend um präoperativ bereits deutlich kognitiv beeinträchtigte Kinder, die Ergebnisse lassen sich möglicherweise nicht ohne weiteres auf junge, unauffällig entwickelte Kinder übertragen (Freitag & Tuxhorn, 2005).

Die noch geringen Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen schweren symptomatisch-fokalen Epilepsien und allgemein-kognitiver Leistungsfähigkeit bei Kindern sowie über die Auswirkungen chirurgisch erzielter Anfallskontrolle auf die postoperative Entwicklung stellen den Ausgangspunkt dieser Arbeit dar. Zielsetzung ist zum einen die Untersuchung der Determinanten der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Kindern mit therapierefraktären symptomatisch-fokalen Epilepsien. Zum anderen soll untersucht werden, wie sich die operativ herbeigeführte Anfallskontrolle auf die weitere kognitive Entwicklung auswirkt. Die Untersuchung soll dabei das gesamte Altersspektrum vom Säugling bis zum Alter von 16 Jahren einbeziehen. Die allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit in Form des Intelligenzquotienten stellt die einzige abhängige Variable dar, die über dieses Altersspektrum verfügbar ist. Die Untersuchung spezifischerer neuropsychologischer Funktionsbereiche erfordert altershomogene Kollektive und kann im Rahmen dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

In den folgenden Unterkapiteln soll zunächst der Forschungsstand zum Zusammenhang zwischen Epilepsie und Kognition skizziert werden, es folgt eine Zusammenstellung der Befunde zum kognitiven Outcome nach Epilepsiechirurgie bei Kindern. Im letzten Abschnitt dieses Kapitels finden sich die Fragestellungen dieser Arbeit.

1.2 Kognitive Störungen bei kindlichen Epilepsien

Der Zusammenhang zwischen Epilepsie und Kognition ist multifaktoriell bedingt. Diskutierte Einflussfaktoren sind u.a. die Grunderkrankung, epileptische Anfälle *per se* sowie das Alter bei Beginn und die Dauer der Epilepsie, Anfallsfrequenz und Einflüsse der medikamentösen Behandlung². Der am kontroversesten diskutierte Faktor berührt eine zentrale Frage in der Epileptologie, nämlich ob es sich bei der Epilepsie um eine progrediente Erkrankung handelt. Aus neuropsychologischer Sicht setzt das Postulat der Progredienz einen eindeutig nachweisbaren negativen Effekt unkontrollierter epileptischer Anfälle *per se* auf die allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit voraus.

Im Folgenden soll der Forschungsstand zum Einfluss der oben genannten Faktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Kindern dargestellt werden.

1.2.1 Einfluss von kortikalen Läsionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit

1.2.1.1 Einfluss des Ausmaßes der Läsion

Die Grunderkrankung, im Fall der symptomatisch-fokalen Epilepsien eine strukturelle Läsion des Gehirns, stellt einen Faktor dar, der unabhängig von epilepsiespezifischen, dynamischen Faktoren einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat.

2 Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass psychosoziale Faktoren wie Adaptation an die Diagnose Epilepsie durch die Eltern Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Kindern haben können (Oostrom et al., 2005), dieser Bereich wird in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht berücksichtigt.

Es stellt sich zunächst die Frage, ob das Ausmaß der Läsion einen direkten Einfluss auf das kognitive Niveau hat. Indirekte Hinweise darauf ergeben sich aus dem robusten Befund, dass Kinder mit symptomatisch-fokalen Epilepsien in der Regel kognitiv stärker beeinträchtigt sind als Kinder mit idiopathischen Epilepsien, die also keine strukturellen Auffälligkeiten in der Bildgebung aufweisen (Berg et al., 2004; Bourgeois et al., 1983; Bulteau et al., 2000; Nolan et al., 2003).

Bigel & Smith (2001) fanden bei Kindern mit Temporallappenepilepsien, dass eine „duale Pathologie“ aus Hippokampussklerose plus Tumor mit einem niedrigeren IQ und niedrigeren Leistungen in einigen neuropsychologischen Funktionsbereichen verbunden war als das Vorliegen einer singulären Pathologie, also „nur“ Hippokampussklerose bzw. „nur“ Tumor. Bei Kindern mit Tuberöser Sklerose war das Vorliegen von bilateralen vs. unilateralen Tubera ein signifikanter Prädiktor für kognitive Beeinträchtigungen (Zaroff et al., 2006). Freitag & Tuxhorn (2005) beobachteten bei Vorschulkindern mit Mehrlappen- bzw. hemisphärischen Läsionen und Epilepsie ein signifikant schlechteres kognitives Niveau als bei Kindern mit Läsionen, die auf den Frontal- oder Temporallappen begrenzt waren.

Diese Befunde legen nahe, dass eine ausgedehntere Schädigung des Gehirns *per se* mit einem größeren Ausmaß intellektueller Beeinträchtigung verbunden sein könnte. Jedoch ließe sich mit dieser Annahme nicht vereinbaren, dass Kinder nach Hemisphärotomien, also der vollständigen Diskonnektion einer Hemisphäre, ein vergleichsweise geringes Risiko für postoperative Verluste im IQ haben (Jonas et al., 2004; Pulsifer et al., 2004).

In ähnlicher Weise argumentieren Bigel & Smith (2001), dass die Kinder in ihrer Studie nach Temporallappenresektionen, die ja das reine Ausmaß der Läsion eher vergrößern, keine postoperativen Verschlechterungen ihrer kognitiven Leistungen zeigten. Sie erklären die größere Beeinträchtigung bei Kindern mit dualer Pathologie u.a. mit der Kombination aus Schädigung des mesialen Temporallappens durch die Hippokampussklerose und des lateralen Temporal-

lappens durch den Tumor. Somit seien nicht nur zwei Strukturen, die unterschiedliche kognitive Funktionen unterstützen, geschädigt, sondern auch multiple Verbindungen zu anderen Hirnregionen unterbrochen.

In einer Studie an jungen Erwachsenen mit Zerebralpareesen konnte zwar eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß einer unilateralen zerebralen Läsion und dem Handlungs-IQ gefunden werden (Lidzba et al., 2006), doch dieser Zusammenhang ließ sich auf den Einfluss der Handmotorik zurückführen. Die Läsionsgröße hatte keinen Einfluss auf visuoperzeptive Funktionen, die keine Manipulation von Material und damit keine motorischen Fähigkeiten verlangten. Klein et al. (2000) fanden in einer Stichprobe von Kindern mit Malformationen der kortikalen Entwicklung ebenfalls einen Effekt der Größe der Läsion auf das kognitive Niveau, allerdings war dieser nicht unabhängig von der Art der Läsion. Es handelte sich ausschließlich um Kinder mit unilateralen Läsionen, die sich einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen. Umschriebene Malformationen in Form von glial-neuronalen Hamartomen und Tumoren waren mit geringeren Auswirkungen auf die Kognition assoziiert als kortikale Dysplasien. Diese Assoziation hatte auch dann Bestand, wenn das Ausmaß der Läsion berücksichtigt wurde. Der Schweregrad der kortikalen Malformation hatte hingegen keine differentiellen Auswirkungen. Die Autoren schließen daraus, dass anatomisch umschriebene unilaterale Läsionen weniger gravierende Beeinträchtigungen der kognitiven Entwicklung nach sich ziehen als diffuse unilaterale Läsionen, unabhängig von der Größe des betroffenen Hirnareals.

Im Einklang mit diesem Befund erzielten in einer Studie von Bulteau et al. (2000) Kinder mit Tumoren signifikant bessere Testergebnisse als Kinder mit Malformationen der kortikalen Entwicklung (MCD) oder bei Zustand nach ZNS-Infektionen. Lendt (1998), McMillan et al. (1987) und York et al. (2003) beobachteten ebenfalls geringere kognitive Beeinträchtigungen bei Kindern bzw. Erwachsenen mit Temporallappenepilepsien, wenn diese auf Tumore bzw. „tumoröse Malformationen“ oder unspezifische Pathologien im Vergleich zu Hippokampussklerosen oder Malformationen der kortikalen Entwicklung zurückzuführen waren. Als Gründe für das bessere Abschneiden der Patienten mit Tumoren führen die Autoren einen potentiell früheren Schädigungszeitpunkt ande-

rer Ätiologien (Lendt, 1998) sowie einen späteren Anfallsbeginn der Patienten mit Tumoren an (McMillan et al., 1987) bzw. empfehlen weitere Forschung auf diesem Gebiet (York et al., 2003). Im Gegensatz zu der Arbeit von Klein et al. (2000) wurde in diesen letzteren Arbeiten das Ausmaß der Läsion nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurden keine expliziten Angaben dazu gemacht, ob es sich bei den Nicht-Tumor-Läsionen um uni- oder bilaterale Läsionen handelte.

Für die klassische Hippokampussklerose ist bekannt, dass ihr häufig eine so genannte „initial precipitating injury“ (IPI) vorausgeht, z.B. in Form von komplizierten Fieberkrämpfen, ZNS-Infektionen oder traumatischen Ereignissen. Wenn eine solche IPI mit einem weiteren Faktor assoziiert ist, der die Vulnerabilität für neuronale Schädigungen erhöht (z.B. eine genetische Prädisposition), erhöht sich das Risiko, aufgrund einer IPI eine Hippokampussklerose zu entwickeln („two-hit Hypothese“) (Lewis, 2005). Es ist nicht ausgeschlossen, dass die IPI zwar zu einer *unilateralen* Hippokampussklerose führt, aber doch eine *bilaterale* diffusere Schädigung des ZNS hinterlässt.

Während unilaterale Schädigungen des Gehirns in der frühen Kindheit häufig gut kompensiert werden können und nicht zwangsläufig zu gravierenden kognitiven Beeinträchtigungen führen, sind bilaterale Schädigungen insbesondere homologer Hirnareale in der Regel mit besonders schwerwiegenden Beeinträchtigungen verbunden (Stefanacci et al., 2000). Die Beschreibung der schweren und persistierenden sprachlichen Entwicklungsdefizite eines Jungen mit perinatal erworbenen bilateralen frontalen Läsionen (Vargha-Khadem et al., 1985) macht deutlich, dass das Betroffensein beider Hemisphären der Kompensation kognitiver Leistungen enge Grenzen setzen kann. Dies scheint auch dann zu gelten, wenn die Schädigung sehr früh auftritt, also zu einem Zeitpunkt, zu dem das Gehirn speziell im Hinblick auf die Sprachentwicklung nach (unilateralen) Hirnschädigungen noch über eine beträchtliche Plastizität verfügt (siehe auch 1.2.1.2 und 1.2.1.3).

1.2.1.2 Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Schädigung

Neben der Dimension umschriebene vs. diffuse Schädigung werden auch dem Alter zum Zeitpunkt der Schädigung differentielle Effekte zugeschrieben. Es ist bekannt, dass z.B. linkshemisphärische Infarkte bei jungen Kindern nicht zu den bei Erwachsenen beobachteten aphasischen Störungen führen. Solche Befunde sprechen dafür, dass das sich entwickelnde Gehirn plastischer ist und mehr Kapazität für die Reorganisation von Funktionen hat als das adulte Gehirn bzw. dass das Gehirn in den frühen Entwicklungsphasen äquipotential ist und spezialisierte Funktionen bei früher Schädigung daher in anderen als den für Erwachsene typischen Gehirnarealen etabliert werden können. Dies ist zumindest für die Sprachorganisation gut belegt (Chilosi et al., 2005, Lidzba & Krägeloh-Mann, 2005, Staudt et al., 2002).

Dieses als „Kennard-Prinzip“ bekannte Phänomen des relativen Vorteils früher Schädigungen scheint nicht universell zuzutreffen (Schneider, 1979). Es gibt auch Hinweise, dass das unreife Gehirn gleichzeitig besonders vulnerabel für schädigende Einflüsse ist, wie z.B. das schlechte Outcome nach Schädel-Hirn-Trauma im jungen Kindesalter belegt (Anderson et al., 2005).

Darüber hinaus kann die Auswirkung einer Schädigung davon abhängen, welche kognitiven Funktionen sich zum Zeitpunkt der Schädigung entwickeln und welche Folgestörungen sich im Verlauf der weiteren Entwicklung aus gestörten Basisfunktionen ergeben (Stiles, 2000). So schlossen Metz-Lutz et al. (1999) aus ihren Untersuchungen an einer Gruppe von Kindern mit benigner fokaler Epilepsie des Kindesalters, dass kognitive Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit einer benignen Partialepilepsie hauptsächlich Funktionen betrafen, die sich im Hauptmanifestationsalter der Epilepsie schwerpunktmäßig entwickelten. Einen Zusammenhang zwischen Entwicklungsstand bei Krankheitsbeginn und späteren Entwicklungsdefiziten fand auch Bishop (1985) bei Kindern mit Landau-Kleffner-Syndrom (erworbene Aphasie mit Epilepsie): Die weitere sprachliche Entwicklung von Kindern mit Landau-Kleffner-Syndrom war umso weniger beeinträchtigt, je weiter der Spracherwerbsprozess der betroffenen Kinder bei Erkrankungsbeginn fortgeschritten war.

1.2.1.3 Einfluss der Seite der Läsion

Die Frage, ob die Lateralisation einer Hirnschädigung Auswirkungen auf das kognitive Niveau hat, wurde besonders unter dem Aspekt der sprachlichen vs. wahrnehmungs- und handlungsgebundenen Entwicklung nach frühen links- vs. rechtshemisphärischen Läsionen untersucht³. Die Befundlage ist dahingehend eindeutig, dass Kinder ein weniger eindeutiges Muster eingeschränkter visuell-räumlicher Leistungen nach rechtshemisphärischen und eingeschränkter sprachlicher Leistungen nach linkshemisphärischen Läsionen aufweisen, wie es bei Erwachsenen gefunden wird. Nach Anderson et al. (2003, S. 118/119) lassen sich trotz methodologischer Unterschiede und heterogener Stichproben konsistente Trends der Studien zum Einfluss früher links- vs. rechtshemisphärischer Läsionen ersehen. Frühe Läsionen der linken und rechten Hemisphäre (im ersten Lebensjahr) lassen eine globale Entwicklungsstörung mit reduziertem Verbal- und Handlungs-IQ erwarten. Läsionen der linken Hemisphäre, die nach dem ersten Lebensjahr erworben wurden, scheinen wenig Auswirkungen zu haben, während rechtsseitige Läsionen nach dem ersten Lebensjahr eher mit typischen Profilen Erwachsener, nämlich reduziertem Handlungs-IQ bei erhaltenem Verbal-IQ, in Einklang zu bringen sind. Als Gründe für Inkonsistenzen der Studien führen die Autorinnen u.a. den Einschluss von Kindern mit Epilepsien an. Sie argumentieren, dass Effekte bei Kindern mit fokalen Epilepsien durch die Auswirkungen der Anfallsaktivität und der Medikation überdeckt werden könnten.

Dies wird unterstützt durch Studien, die zeigen, dass auch nach frühen linksseitigen Läsionen, die vor dem Ende der Neonatalperiode entstanden sind und nicht von Epilepsien begleitet wurden, durchaus ein durchschnittlicher IQ, insbesondere ein durchschnittlicher Verbal-IQ, erzielt werden kann (Staudt et al., 2002).

3 Im Zusammenhang mit fokalen Epilepsien und epilepsiechirurgischen Eingriffen ist die Auswirkung von Läsionen im linken vs. rechten Temporallappen auf die Gedächtnisleistungen von besonderem Interesse; dieser Aspekt wird wegen der Fokussierung auf die allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit bei altersgemischtem Kollektiv in der vorliegenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

Verschiedene Autoren schreiben der Grunderkrankung eine vergleichsweise geringe Auswirkung auf das kognitive Niveau von Kindern mit symptomatisch-fokalen Epilepsien zu und argumentieren, dass vor allem das Vorhandensein von epileptischen Anfällen *per se* (Vargha-Khadem et al., 1992) bzw. ein frühes Alter bei Anfallsbeginn unabhängig von der Grunderkrankung (Vasconcellos et al., 2001) für die kognitiven Beeinträchtigungen dieser Kinder verantwortlich ist.

1.2.2 Einfluss von Anfällen auf die kognitive Leistungsfähigkeit

1.2.2.1 Einfluss der epileptischen Aktivität

In einer Studie von Vargha-Khadem et al. (1992) wurden zwei Gruppen von Kindern mit Zerebralpareesen aufgrund unilateraler Hirnschädigungen hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit verglichen. Die Kinder der einen Gruppe hatten zusätzlich eine Epilepsie, die andere Gruppe hatte nie einen epileptischen Anfall erlitten. Allein das Vorliegen einer Epilepsie war selbst bei relativ niedriger Anfallsfrequenz verantwortlich für einen signifikanten Unterschied im IQ zwischen diesen Gruppen. Dieser Unterschied bestand auch dann noch, wenn Kinder mit ausgedehnten Läsionen, aber ohne Epilepsie, mit Kindern mit kleineren Läsionen, aber bestehender Epilepsie, verglichen wurden. Die Studie hat allerdings eine gewisse Einschränkung darin, dass die Läsionsgröße nicht hinreichend zuverlässig beurteilbar war, da die meisten Kinder eine Computertomografie (CT) erhielten.

Der Einfluss von Anfällen auf die Kognition lässt sich besonders gut bei Patienten mit idiopathischen Epilepsien untersuchen, weil so die Konfundierung der Einflüsse von Anfällen und struktureller Schädigung des Gehirns vermieden wird. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Kinder mit idiopathischen Epilepsien niedrigere kognitive Leistungen zeigten als parallelisierte Kontrollgruppen bzw. Normierungsstichproben (Baillet & Turk, 2000; Henkin et al., 2005; Hoie et al., 2005; Metz-Lutz et al., 1999; Oostrom et al., 2005). Es handelte sich hier zumeist um Studien, die nicht allein den IQ, sondern auch spezifischere neuropsychologische Untersuchungsverfahren, z.B. zur Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit, als Outcome-Parameter benutzten.

In Längsschnittstudien erwiesen sich die neuropsychologischen Profile von Kindern mit idiopathischen Epilepsien stabil, d.h. rezidivierende Anfälle waren bei Kindern ohne strukturelle Läsionen im Allgemeinen nicht mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden (Berg et al., 2004; Bourgeois et al., 1983; Ostrom et al., 2005). Die bestehenden Abweichungen von den Kontrollgruppen waren häufig schon bei Diagnosestellung, also bei neu aufgetretenen Epilepsien, sichtbar (Hermann et al., 2006a; Ostrom et al., 2005). Es ist darüber hinaus bekannt, dass Verhaltens- und Schulprobleme bei Kindern häufig bereits vor der Diagnose einer Epilepsie auftreten (Austin et al., 2001; Dunn, 2003).

Eine Erklärung dieser Befunde wäre, dass bereits vor den ersten klinisch manifesten Anfällen subklinische epilepsietypische Entladungen stattfinden, die für das schlechtere Abschneiden der Kinder mit neu diagnostizierter Epilepsie verantwortlich sein könnten. Alternativ ist nicht ausgeschlossen, dass die zerebrale Störung, die die Anfälle verursacht, gleichzeitig – und unabhängig von den Anfällen – auch einen negativen Einfluss auf kognitive Funktionen hat.

In die letztere Richtung argumentieren Hermann et al. (2006a). Sie fanden bei Kindern mit neu diagnostizierten idiopathischen Epilepsien leichte und diffuse kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, unabhängig vom zugrunde liegenden Syndrom. Darüber hinaus führten sie volumetrische Messungen der grauen und weißen Substanz sowie der einzelnen Hirnlappen durch. Es konnten zwar keine volumetrischen Gruppenunterschiede zwischen Kindern mit Epilepsie vs. Kontrollgruppe festgestellt werden, aber bei den Kindern mit Epilepsie, die bereits vor dem Auftreten der Epilepsie Schulschwierigkeiten hatten und auch die größten kognitiven Beeinträchtigungen aufwiesen, bestand eine signifikante Reduktion des Hirnvolumens in der posterioren linken Hemisphäre. Die Autoren vermuten, dass die Faktoren, die mit der zugrunde liegenden Epileptogenese assoziiert sind, auch bei der Entstehung von kognitiven und Verhaltensproblemen bei Kindern mit neu diagnostizierten Epilepsien eine Rolle spielen.

1.2.2.2 Einfluss der Dauer der Epilepsie

Hauptsächlich aus der tierexperimentellen Forschung ist bekannt, dass chronische Epilepsien zu Neuronenverlust, strukturellen Schädigungen und metabolischen Dysfunktionen führen können (Ben-Ari, 2001). Der Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und den schädigenden Einflüssen von rezidivierenden Anfällen auf die Kognition ist allerdings noch unklar.

Querschnittstudien bei Erwachsenen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Langzeiteffekte von chronischen Epilepsien. Jokeit & Ebner (1999) fanden in einem chirurgischen Kollektiv von Patienten mit Temporallappenepilepsien, dass unabhängig vom Alter bei Anfallsbeginn eine Epilepsiedauer von mehr als 30 Jahren mit einem signifikant niedrigeren kognitiven Niveau einherging als kürzer dauernde Epilepsien; ein höheres Bildungsniveau erwies sich als protektiver Faktor. Glosser et al. (1997) konnten, ebenfalls bei Patienten mit therapierefraktären Temporallappenepilepsien, keinen Zusammenhang zwischen Dauer der Epilepsie und kognitiven Verlusten feststellen. In ihrer Studie erwies sich ein jüngeres Alter bei Anfallsbeginn als relevanterer Prädiktor für eine niedrigere allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit, auch hier hatte ein höheres Bildungsniveau einen positiven Einfluss. Ein höheres Bildungsniveau als protektiver Faktor wird von den Autoren mit einer größeren „zerebralen Reservekapazität“ begründet.

Thompson & Duncan (2005) untersuchten in einer Längsschnittstudie Patienten, die zwei neuropsychologische Untersuchungen mit einem Zeitabstand von mindestens zehn Jahren hatten. In dieser Studie erwies sich weniger die Dauer der Epilepsie als vielmehr die Anzahl der generalisiert tonisch-klonischen bzw. komplex-fokalen Anfälle als prädiktiv für kognitive Einbußen. Für die Gesamtgruppe ermittelten die Autoren einen gravierenden Verlust an mentalen Fähigkeiten. Einschränkend muss angemerkt werden, dass bei den meisten Patienten der Verdacht auf kognitive Abbauprozesse der Anlass für eine erneute neuropsychologische Untersuchung war.

Über einen Vier-Jahreszeitraum zeigten in einer Studie von Hermann et al. (2006b) die meisten Patienten (70-75%) mit chronischen Temporallappenepilepsien, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, einen normalen kogniti-

ven Verlauf, allerdings konnten bei den Patienten im Unterschied zur Kontrollgruppe keine klassischen Übungseffekte durch Retestung festgestellt werden. Eine Untergruppe von Patienten erlitt über den Nachuntersuchungszeitraum deutliche kognitive Einbußen. Diese Patienten waren charakterisiert durch Auffälligkeiten in der quantitativen Magnet-Resonanz-Volumetrie zum Zeitpunkt der ersten Erhebung, ein niedrigeres kognitives Ausgangsniveau sowie, in geringerem Maß, auch durch eine längere Dauer der Epilepsie und ein höheres chronologisches Alter.

Längsschnittstudien bei Kindern mit Epilepsie erbrachten unterschiedliche Ergebnisse zum Einfluss der Dauer der Epilepsie auf die kognitive Entwicklung. Als „Faustregel“ kann gelten, dass neurologisch unauffällige Kinder bzw. Kinder mit idiopathischen Epilepsien, geringer Anfallsfrequenz und unter Monotherapie mit nur einem Antiepileptikum kein erhöhtes Risiko für kognitive Verschlechterungen im Verlauf der Erkrankung haben (Bailet & Turk, 2000; Berg et al., 2004; Bourgeois et al., 1983; Ellenberg et al., 1986; Oostrom et al., 2005).

Das Vorliegen einer symptomatischen Epilepsie stellt hingegen bei Kindern mit rezidivierenden Anfällen einen Risikofaktor für sukzessive kognitive Einbußen dar (Berg et al., 2004; Bjornaes et al., 2001; Bourgeois et al., 1983).

Bjornaes et al. (2001) verglichen in einer Längsschnittstudie Kinder und Erwachsene mit schweren symptomatisch-fokalen Epilepsien, die sich nicht in der Schwere der Epilepsie unterschieden (alle Patienten hatten sich präoperativer Diagnostik für einen epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen). Sie stellten fest, dass sich die kognitive Entwicklung der Kinder über die Zeit verlangsamte. Die intellektuelle Leistungsfähigkeit der Erwachsenen lag in der Ausgangsuntersuchung deutlich unter dem Niveau der Kinder, es kam aber nicht zu einer Verschlechterung im Intervall zwischen den beiden Untersuchungen. Dieser Befund spricht nach Ansicht der Autoren dafür, dass rezidivierende epileptische Anfälle im kindlichen Gehirn gravierendere Auswirkungen haben als im erwachsenen Gehirn.

Einen indirekten Hinweis auf mögliche irreversible Schädigungen des kindlichen Gehirns durch eine längere Dauer der Epilepsie ergab eine Studie von Freitag & Tuxhorn (2005) bei epilepsiechirurgisch behandelten Vorschulkindern: Eine

kürzere Dauer der Epilepsie erwies sich als einziger signifikanter Prädiktor für eine bessere postoperative kognitive Entwicklung.

Dodrill (2004) kam in seinem Review zu dem Schluss, dass anhand der vorliegenden Literatur zu den Auswirkungen von chronischer Epilepsie auf das kognitive Niveau von definitiven, aber eher milden Zusammenhängen zwischen epileptischen Anfällen und einem mentalen Abbau auszugehen ist. Kognitive Verschlechterungen über die Zeit seien dabei bei Kindern wahrscheinlicher als bei Erwachsenen.

1.2.2.3 Einfluss der Anfallsfrequenz

Ein Zusammenhang zwischen täglichen vs. nicht täglichen Anfällen und kognitiver Beeinträchtigung wurde von Vasconcellos et al. (2001) bei pädiatrischen Epilepsiechirurgiekandidaten gefunden.

Andere Autoren konnten einen entsprechenden Zusammenhang nicht feststellen. Bourgeois et al. (1983) verglichen in einer Längsschnittstudie an einem gemischten Kollektiv aus Kindern mit symptomatisch-fokalen und idiopathischen Epilepsien die Auswirkung toxischer Blutserumspiegel und der Anfallskontrolle auf Verschlechterung im IQ und kamen zu dem Schluss, dass die Anzahl toxischer Blutserumspiegel einen größeren negativen Einfluss hatte als schlechte Anfallskontrolle. Allerdings operationalisierten die Autoren „schlechte Anfallskontrolle“ über „mehr als 25 Anfälle in einem Zwei-Jahreszeitraum“, dies war bei 13 von 72 Kindern der Fall. Die untersuchte Gruppe hatte also eine eher geringe Anfallsbelastung, wenn man sie mit den Stichproben anderer Studien vergleicht, bei denen die Anfallsfrequenz in tägliche vs. nicht tägliche Anfälle eingeteilt wurde (Nolan et al., 2003; Vasconcellos et al., 2001). Gleiches trifft auf eine Arbeit von Schoenfeld et al. (1999) zu. In einer Stichprobe von Kindern mit komplex-partialen Anfällen, aber ohne erkennbare strukturelle Läsionen in der Magnetresonanztomografie (MRT), fanden sie keinen Einfluss der Anfallsfrequenz auf neuropsychologische Funktionsbereiche. In dieser Arbeit hatten 57% der Kinder einen oder keinen Anfall im Jahr vor der Untersuchung, tägliche Anfälle traten bei 16% der Kinder auf. Mit einer Einteilung in „kein Anfall im Monat vor der Untersuchung“ vs. „ ≥ 1 Anfall im Monat vor der Untersuchung“

konnte in einer Studie an Kindern mit idiopathischen Epilepsien ebenfalls kein Einfluss der Anfallsfrequenz auf kognitive Leistungen gefunden werden (Bailet & Turk, 2000).

Die Befunde zeigen, dass die Anfallsfrequenz in Gruppenvergleichen erst bei vergleichsweise hoher Anfallsbelastung (in den vorgestellten Studien zumeist tägliche Anfälle) mit beeinträchtigten kognitiven Leistungen assoziiert ist. Bei geringerer Anfallsfrequenz scheint die Belastung durch Anfälle nicht auszureichen, um Gruppenunterschiede in Abhängigkeit von der Anfallsfrequenz festzustellen. Damit ist allerdings nicht eindeutig eine Verursachungsrichtung festgelegt: Beeinträchtigt eine hohe Anfallsfrequenz kognitive Leistungen, oder ist eine hohe Anfallsfrequenz Ausdruck einer schwereren Grunderkrankung mit entsprechenden kognitiven Beeinträchtigungen?

Vorliegende Querschnittstudien zu Erwachsenen mit therapierefraktären symptomatisch-fokalen Epilepsien (z.B. Hermann et al. 2002, Jokeit & Ebner 1999, Kramer et al. 2006) fanden keinen Zusammenhang zwischen Anfallsfrequenz und kognitivem Status. Dies kann als ein weiterer Hinweis auf die besondere Vulnerabilität von Kindern gewertet werden.

1.2.2.4 Einfluss des Alters bei Anfallsbeginn

Bereits unter Abschnitt 1.2.1 wurde auf die Abhängigkeit der Folgen zerebraler Schädigungen vom Alter zum Zeitpunkt der Schädigung hingewiesen. Schädigungen im reifen Gehirn wirken sich anders aus als solche im unreifen Gehirn, es lässt sich aber keine einfache Formel für den Zusammenhang zwischen früher vs. später Schädigung und kognitivem Outcome finden.

Hinsichtlich des Einflusses rezidivierender Anfälle auf die kognitive Entwicklung scheint die Befundlage eindeutiger zu sein. Dass ein früheres Alter bei Anfallsbeginn in der Regel mit einem schlechteren kognitiven Outcome verbunden ist, zählt zu den robustesten Befunden in der Literatur zu Epilepsie und Kognition (Helmstaedter, 2005; Hermann et al., 2002; Strauss et al., 1995; Vasconcellos et al., 2001).

1.2.2.4.1 Reifung des Gehirns

Die Reifungsdauer des menschlichen Gehirns erstreckt sich nach neuesten Erkenntnissen bis in das junge Erwachsenenalter (Lenroot & Giedd, 2006). Dabei ist die frühe postnatale Entwicklung gekennzeichnet durch ein schnelles Wachstum des Gehirns. Im Alter von etwa zwei Jahren beträgt das Gewicht des Gehirns bereits etwa 80% des adulten Gewichts, mit sechs Jahren entspricht die Größe des Gehirns etwa 95% der adulten Größe (Lenroot & Giedd, 2006). Graue und weiße Substanz weisen unterschiedliche Wachstumskurven auf. Während Längsschnittstudien mit modernen bildgebenden Verfahren für die weiße Substanz eine fast lineare Zunahme bis ins junge Erwachsenenalter nachweisen konnten, zeigen die Wachstumskurven für die graue Substanz eine umgekehrte U-Verteilung, d.h. es kommt zunächst zu einem Anstieg der grauen Substanz über das adulte Maß hinaus, im weiteren Entwicklungsverlauf („Reifung“) nimmt das Volumen der grauen Substanz wieder ab. Dieser Prozess verläuft in den einzelnen Hirnregionen unterschiedlich: Regionen, die basale sensorische und motorische Funktionen tragen, reifen eher als Assoziationscortices, die die basaleren Funktionen integrieren (Gogtay et al., 2004). Die exakten Prozesse, die dem Verlust von grauer Substanz in den ersten zwei Lebensjahrzehnten zugrunde liegen, sind nicht bekannt, die Autoren nennen u.a. die fortschreitende Myelinisierung und nichtatrophische Prozesse wie Veränderungen in den Faltungsmustern der Gyri und Sulci, sowie den Prozess des Synapsenverlustes („synaptisches Pruning“).

Die Ausbildung und Organisation von Synapsen beginnt bereits pränatal. Nach der Geburt kommt es zu einer „Überproduktion“ von Synapsen, so dass die Synapsendichte im Alter von etwa zwei Jahren ca. 50% höher ist als im erwachsenen Gehirn (Huttenlocher, 1979). Der sukzessive Verlust von Synapsen ist nach allgemeinen Vorstellungen aktivitätsabhängig (Greenough et al., 2002; Huttenlocher, 1994; Neville, 1995): Synaptische Verbindungen, die häufig aktiviert werden, werden für diese Funktion spezialisiert und bleiben bestehen, während „ungenutzte“ synaptische Verbindungen untergehen. Die Entwicklung und Funktion neuronaler Schaltkreise beruht demnach auf strukturierter neuronaler Aktivität.

Nach dieser Modellvorstellung ist ein bedeutsamer Prozess in der Entwicklung des Gehirns abhängig von dem „Erfahrungs-Input“, den das sich entwickelnde Individuum – u.a. in der Interaktion mit seiner Umwelt – erhält (Greenough et al., 2002; Huttenlocher, 1994; Neville, 1995). Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass fehlender Input während kritischer Phasen der Entwicklung zu irreversiblen funktionellen Defiziten und strukturellen Veränderungen führen kann (s. Greenough et al., 2002). Die Dynamik der Entwicklung des kindlichen Gehirns lässt vermuten, dass die Reifungsprozesse besonders in der frühen postnatalen Entwicklung anfällig für schädigende Einflüsse sind.

1.2.2.4.2 Auswirkungen epileptischer Anfälle auf die Reifung des Gehirns

Die Epilepsie ist eine „Kinderkrankheit“: Die Inzidenz, d.h. das Neuauftreten einer Epilepsie, ist im ersten Lebensjahr am höchsten und nimmt im Verlauf der Kindheit ab. Im höheren Lebensalter kann ein erneuter Anstieg in der Inzidenz beobachtet werden (Freitag et al., 2001). Ein Grund für das besonders häufige Auftreten von Anfällen im ersten Lebensjahr ist die niedrigere Krampfschwelle des unreifen gegenüber dem reifen Gehirn, die ihrerseits durch eine Überexpression exzitatorischer Glutamat-Rezeptoren (mit-)erzeugt wird. Diese Überexpression ist funktional und notwendig für die oben beschriebene Überproduktion von Synapsen während der postnatalen Entwicklung, macht das kindliche Gehirn aber gleichzeitig anfälliger für das Auftreten von Anfällen (Sanchez & Jensen, 2001).

Verglichen mit dem reifen Gehirn ist das sich entwickelnde Gehirn nicht nur anfälliger für das Auftreten von Anfällen, auch die Auswirkungen von epileptischen Anfällen im unreifen Gehirn unterscheiden sich von denen im reifen Gehirn. Das Ausmaß von Zellschädigungen und Neuronenverlust durch prolongierte Anfälle bzw. Status epilepticus ist im unreifen Gehirn deutlich niedriger als im reifen Gehirn (Haut et al., 2004). Es wird aber diskutiert, dass rezidivierende Anfälle während kritischer Entwicklungsphasen zu Veränderungen neuronaler Schaltkreise führen, die zum einen die Epileptogenese begünstigen und zum anderen mit kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen können, indem die Ausbildung

funktionaler neuronaler Schaltkreise durch die Effekte (abnormaler) neuronaler Aktivität gestört wird (Baram, 2003; Sanchez & Jensen, 2001; Sutula, 2004).

Die diskutierten Mechanismen des spezifischen Einflusses sehr früher Anfälle auf die kognitive Entwicklung über eine Störung des synaptischen Prunings bzw. über die Beeinträchtigung der Ausbildung funktionaler neuronaler Schaltkreise erscheinen plausibel, sind aber derzeit noch hoch spekulativ. Einschränkend muss zusätzlich angemerkt werden, dass die Erkenntnisse über die vorgeschlagenen Mechanismen in tierexperimentellen Studien gewonnen wurden und nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können.

1.2.2.4.3 Kognitive Entwicklung von Kindern mit frühem Anfallsbeginn

Studien zur Entwicklung von Kindern mit sehr frühen Anfällen kommen nicht zu einheitlichen Ergebnissen. In der Studie von Berg et al. (2004) zeigte sich in einem Kollektiv von Kindern mit Anfallsbeginn vor dem Alter von drei Jahren kein eindeutiger Zusammenhang zwischen adaptivem Verhalten und dem Alter bei Anfallsbeginn. Battaglia et al. (1999) untersuchten Kinder mit Anfallsbeginn im ersten Lebensjahr. Sie ermittelten als prognostisch relevante Faktoren für spätere kognitive Defizite eine symptomatische Ätiologie, Entwicklungsstörung vor Anfallsbeginn und eine negative Familienanamnese; ein früherer Anfallsbeginn ergab einen numerischen, nicht signifikanten Trend für ein schlechteres kognitives Niveau. Hier ist allerdings anzumerken, dass eine eingeschränkte Varianz im Alter bei Anfallsbeginn, wie sie zwangsläufig in Studien zu Kindern mit sehr frühem Anfallsbeginn gegeben ist, auch zu niedrigen korrelativen Zusammenhängen führt.

Statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem Alter bei Anfallsbeginn und dem IQ wurden in verschiedenen Querschnittsstudien an Kindern mit vergleichsweise schweren Epilepsien gefunden⁴ (Bulteau et al., 2000; Nolan et al., 2003; Schoenfeld et al., 1999). Das Alter der in diesen Studien untersuchten Kinder reichte vom Vorschul- bis ins junge Erwachsenenalter.

4 Als Kriterium für eine schwere Epilepsie soll hier die Behandlung in einem spezialisierten Epilepsiezentrum gelten.

Vasconcellos et al. (2001) untersuchten den Zusammenhang zwischen frühem vs. späterem Anfallsbeginn auf die Kognition bei Kindern mit symptomatisch-fokalen Epilepsien, die epilepsiechirurgisch behandelt wurden. Sie stellten fest, dass bei Kindern mit einem Anfallsbeginn vor dem Alter von zwei Jahren signifikant häufiger eine Intelligenzminderung ($IQ < 70$) vorlag als bei Kindern mit einem Anfallsbeginn nach dem zweiten Geburtstag. Dieser Zusammenhang erschien unabhängig von der Ätiologie, er konnte für Kinder mit fokalen kortikalen Dysplasien (FCDs), Tumoren und Hippokampussklerosen aufgezeigt werden. Hingegen fanden Bailet & Turk (2000) in einer prospektiven Längsschnittstudie weder Gruppenunterschiede zwischen Kindern mit frühem vs. spätem Anfallsbeginn noch korrelative Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Funktionsbereichen und Alter bei Anfallsbeginn. Die Patientengruppe war relativ homogen, da nur Kinder mit idiopathischen Epilepsien mit einem IQ von mindestens 80 eingeschlossen wurden.

Bei genauerer Betrachtung der Studien, die hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Alter bei Anfallsbeginn und IQ zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen, fällt auf, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zwischen kognitivem Niveau und Alter bei Anfallsbeginn höher ist, wenn es sich um Patienten mit symptomatisch-fokalen, therapieresistenten Epilepsien handelt. Über das Alter bei Anfallsbeginn hinaus könnte also die Grunderkrankung der ausschlaggebende Faktor für kognitive Defizite sein. Für diese Einschätzung spricht die vergleichsweise gute kognitive Entwicklung bei Kindern mit idiopathischem oder kryptogenem West-Syndrom (Kivity et al., 2004) und Benigner Partialepilepsie des Säuglingsalters (Okumura et al., 2006). Gemeinsam ist diesen Syndromen des frühen Kindesalters, dass keine in der MRT erkennbare strukturelle Läsion vorliegt und die Epilepsie gut auf medikamentöse Behandlung anspricht.

Der Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Alter bei Anfallsbeginn scheint nach den vorliegenden Studien bei Kindern mit symptomatisch-fokalen, therapieresistenten Epilepsien gegeben zu sein, bei Kindern mit idiopathischen, gut behandelbaren Epilepsien ist die Befundlage unklar.

1.2.3 Einfluss der antiepileptischen Medikation auf die kognitive Leistungsfähigkeit

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, lassen sich die isolierten Auswirkungen der antiepileptischen Medikation auf die kognitive Leistungsfähigkeit besonders schwer untersuchen. Die Medikation wird bei Menschen mit schweren Epilepsien im Verlauf der Erkrankung je nach Anfallssituation häufig geändert, so dass die Anfallsfrequenz und -schwere einen konfundierenden Faktor darstellt. Methodologische Probleme existierender Studien liegen u.a. in kleinen Stichprobengrößen bzw. inadäquaten Stichproben (z.B. gesunde Freiwillige), Vergleich von Antiepileptika mit nicht äquivalenten Serumkonzentrationen oder zu kurzer Dauer der Behandlungsphase; diese und andere Faktoren werden als ausschlaggebend für inkonsistente Befunde vorliegender Studien angesehen (Bourgeois, 2004, Lagae, 2006).

Allein aufgrund des Wirkmechanismus antiepileptischer Medikation, der Unterdrückung neuronaler exzitatorischer Prozesse oder der Verstärkung inhibitorischer Neurotransmission, muss von einem generellen Einfluss der Medikation auf Kognition ausgegangen werden. Dennoch sind in den meisten Fällen kognitive Nebenwirkungen eher milde, beschrieben werden hauptsächlich diskrete Einbußen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. der Aufmerksamkeit (Aldenkamp et al., 2003; Ortinski & Meador, 2004)⁵.

Bei Kindern wird allerdings die Gefahr gesehen, dass auch geringfügige Einbußen in der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit kumulativ größere Auswirkungen auf die weitere kognitive Entwicklung und das schulische Lernen haben können (Aldenkamp et al., 1993; Bourgeois, 2004; Lagae, 2006; Loring & Meador, 2004).

Aufschluss über die Auswirkungen antiepileptischer Medikation *per se* geben klinische Studien bei Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien, die mit Monotherapie behandelt werden, da hier eine sorgfältige baseline-Erhebung ohne

5 Eine detaillierte Vorstellung der Auswirkungen einzelner Antiepileptika auf Kognition bei Kindern soll im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgen, es wird auf Übersichtsartikel von Bourgeois (2004), Lagae (2006) und Loring & Meador (2004) verwiesen.

Medikation erfolgen kann, oder kontrollierte Absetzversuche bei langjährig anfallsfreien Patienten mit einem on-off Design (Lagae, 2006).

Kinder, die seit mindestens einem Jahr unter Monotherapie anfallsfrei waren, wurden vor und nach dem Absetzen der Medikation mit einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen (Aldenkamp et al., 1993). In dieser Untersuchung wurde nur für die psychomotorische Geschwindigkeit eine signifikante Verbesserung der Leistungen nach Absetzen der Medikation gefunden, nicht aber für höhere kognitive Anforderungen wie z.B. selektive Aufmerksamkeit oder Gedächtnisleistungen. Unterschiede zwischen der Epilepsie- und Kontrollgruppe zeigten sich bereits bei der Eingangsuntersuchung, diese Unterschiede bestanden auch nach Absetzen der Medikation fort.

Eine randomisierte, doppelt-verblindete und Placebo-kontrollierte Studie bei einer Gruppe erwachsener Patienten, die seit mindestens zwei Jahren unter Monotherapie anfallsfrei waren, ergab hingegen eine signifikante Verbesserung in Tests, die komplexe Verarbeitungsprozesse unter Zeitdruck erforderten, jedoch nicht bei einfachen Aufgaben zur Aufmerksamkeit und Reaktionsgeschwindigkeit.

Befunde bei Kindern mit schweren therapieresistenten Epilepsien sind nicht einheitlich. So zeigten in einer Studie Kinder unter Polytherapie zwar numerisch schlechtere Leistungen in verschiedenen neuropsychologischen Untersuchungsverfahren, die Unterschiede zu Kindern unter Monotherapie waren aber nur für die Handmotorik statistisch signifikant. (Schoenfeld et al., 1999). Einige Autoren fanden signifikante Unterschiede zwischen Kindern mit zwei vs. drei verschiedenen Medikamenten, aber nicht zwischen Kindern mit Monotherapie vs. zwei verschiedenen Medikamenten (Bulteau et al., 2000; Nolan et al., 2003). In einer frühen Längsschnittstudie zur kognitiven Entwicklung von Kindern mit Epilepsie (Bourgeois et al., 1983) stellte sich die Häufigkeit toxischer Medikamentenspiegel und die Anzahl von Medikamenten, die bis in den toxischen Bereich aufdosiert wurden, als ein bedeutender Prädiktor für einen Verlust im IQ heraus, und zwar deutlicher als die Anfallsfrequenz.

Festzuhalten ist, dass ein Zusammenhang zwischen Polytherapie und größeren kognitiven Beeinträchtigungen zwar häufig gefunden wird, es bisher aber nicht hinreichend gelungen ist, diesen Effekt unter Berücksichtigung der Schwere der Epilepsie zu zeigen.

1.3 Kognitive Entwicklung nach epilepsiechirurgischen Eingriffen

Neben der angestrebten Anfallsfreiheit ist ein Hauptanliegen der pädiatrischen Epilepsiechirurgie die Vermeidung der negativen psychosozialen und kognitiven Langzeitfolgen einer chronischen Epilepsie. Daran knüpft sich die Erwartung, dass eine chirurgisch induzierte Anfallsfreiheit bei Kindern mit einer verbesserten postoperativen kognitiven Entwicklung einhergeht.

1.3.1 Modellvorstellungen zur postoperativen kognitiven Entwicklung

Nach Smith et al. (2006) lassen sich die (historischen) Annahmen zum kognitiven Outcome nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Kindern in drei Kategorien zusammenfassen: 1) Epileptische Anfälle interferieren mit Hirnfunktionen, und die Beseitigung der Anfälle erhöht die Aussicht auf normales „Funktionieren“. 2) Die psychosozialen und kognitiven Folgen sind im Kindesalter noch nicht so gravierend wie bei Erwachsenen mit chronischen Epilepsien, der Epilepsiechirurgie wird also eine präventive Rolle zugeschrieben. 3) Die Kapazität für Plastizität im jungen Gehirn ermöglicht Restitution oder Reorganisation kognitiver Funktionen und wirkt sich somit positiv auf die weitere kognitive Entwicklung aus.

Die erste Prämisse, dass die Beseitigung von Anfällen zu einer Normalisierung von Hirnfunktionen führen kann, geht von reversiblen Beeinträchtigungen durch epileptische Anfälle aus. Diese Annahme erscheint plausibel, da Patienten während ihrer Anfälle häufig kognitive Defizite, z.B. Aphasien, aufweisen, die sich nach dem Anfall vollständig zurückbilden. Sie wird teilweise durch Untersuchungen gestützt, die einen Zusammenhang zwischen epileptiformen EEG-Entladungen („epilepsietypische Potentiale“, ETPs) und transienten Funktionsstörungen („transient cognitive impairments“, TCIs) herstellen (Aldenkamp &

Arends, 2004; Tromp et al., 2003). TCIs manifestieren sich überwiegend in verlangsamteten Reaktionsgeschwindigkeiten.

In Übereinstimmung mit der Annahme, dass die Beseitigung von Anfällen zu einer Verbesserung von Hirnfunktionen führen kann, berichten verschiedene Autoren über verbesserte Aufmerksamkeitsleistungen und psychomotorische Geschwindigkeit nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Kindern (Gleissner et al., 2002; Lassonde et al., 2000; Lendt et al., 2002).

Grundlage der zweiten Prämisse sind Annahmen zur kumulativen Auswirkung Epilepsie-assoziiierter Faktoren. Besonders für Kinder wird angenommen, dass milde und transiente negative Auswirkungen epileptischer Aktivität (wie z.B. Beeinträchtigungen der Reaktionsgeschwindigkeit) über einen langen Zeitraum auch stabilere Aspekte der kognitiven Leistungsfähigkeit wie z.B. Intelligenz beeinflussen können (Aldenkamp & Arends, 2004). Der potentielle negative Einfluss von Anfällen auf die Kognition wurde bereits unter Punkt 1.2.2 dargestellt. Unter diesen Gesichtspunkten könnte ein epilepsiechirurgischer Eingriff bei Kindern eine präventive Maßnahme darstellen. Allerdings liegen bisher nach Wissen der Autorin keine Studien vor, die eindeutig belegen, dass eine frühe Operation präventiven Charakter hat. Die theoretischen Überlegungen zu dieser Prämisse sind gewissermaßen ein Umkehrschluss zu Befunden über die Risiken einer chronischen Epilepsie für die kognitive Entwicklung.

Der dritten Prämisse, der Möglichkeit zur Reorganisation bzw. Restitution kognitiver Funktionen nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff, liegen Annahmen zur spezifischen Plastizität des kindlichen Gehirns zugrunde. Es wird angenommen, dass das unreife Gehirn noch wenig regionale Spezialisierung für kognitive Funktionen aufweist. Nach Eintritt einer Schädigung bestünde somit die Möglichkeit, dass unter den Bedingungen der fortdauernden Gehirnentwicklung bisher unspezifizierte synaptische Verbindungen die Funktionen der geschädigten Verbindungen übernehmen und somit kognitive Defizite verhindert oder zumindest abgemildert werden können (Stiles, 2000). Funktionale und strukturelle Plastizität ist nicht auf das unreife Gehirn beschränkt, wie z.B. Studien zur kortikalen Reorganisation infolge eines „Taub'schen Trainings“ (constraint-induced movement therapy) bei erwachsenen Patienten nach

Schlaganfällen zeigten (z.B. Szaflarski et al., 2006), dennoch wird dem kindlichen Gehirn aufgrund der Entwicklungsdynamik eine größere Plastizität zugesprochen.

Der Begriff „Plastizität“ bezieht sich typischerweise auf die „Reaktion“ des Gehirns auf eine Schädigung. Eine erweiterte Definition betrachtet Plastizität als die Fähigkeit des Gehirns, sich an Umweltbedingungen zu adaptieren, also auf endogene und exogene Einflüsse mit funktionellen und strukturellen Veränderungen zu reagieren. Plastizität stellt nach dieser Auffassung eine grundlegende Eigenschaft des Gehirns und somit auch die Basis für Lernen und Entwicklung dar (Stiles, 2000).

Allerdings schließt diese erweiterte Definition auch eine Adaptation an *negative* Einflüsse ein. Unter dieser Betrachtungsweise stellen auch negative strukturelle und funktionelle Veränderungen im Verlauf einer Epilepsieerkrankung plastische Prozesse dar. Ein besseres kognitives Outcome nach frühen Eingriffen könnte demnach auch auf die Reversibilität negativer plastischer Prozesse hinweisen.

1.3.2 Outcomestudien zur kognitiven Entwicklung nach Epilepsiechirurgie

Outcomestudien nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Kindern ergaben in der Mehrzahl keine Hinweise für eine generelle postoperative Verbesserung in der allgemein-kognitiven Leistungsfähigkeit. Wenn Veränderungen gefunden wurden, waren sie meistens zwar positiv, aber nur schwach ausgeprägt (Adams et al., 1990; Gilliam et al., 1997; Korkman et al., 2005; Kuehn et al., 2002; Meyer et al., 1986; Smith et al., 2004; Szabó et al., 1998; Williams et al., 1998). Ein geringer, aber signifikanter Anstieg des Gesamt-IQs (GIQ) wurde von Lewis et al. (1996) beobachtet. In Studien, in denen der Verbal- (VIQ) und Handlungs-IQ (HIQ) getrennt untersucht wurden, zeigten sich häufiger Verbesserungen im HIQ als im VIQ (Gilliam et al., 1997; Miranda & Smith, 2001; Westerveld et al., 2000). Bei den Studienpopulationen handelte es sich fast ausschließlich um Schulkinder mit Temporallappenepilepsien. Kinder mit extratemporalen Resektionen wurden nur in vier der oben erwähnten Studien eingeschlossen. Das Outcome dieser Kinder unterschied sich in zwei Studien nicht offensichtlich von

dem der Kinder mit temporalen Resektionen (Gilliam et al., 1997; Kuehn et al., 2002). In einer Studie wurde eine Abnahme im Wahrnehmungsorganisationsindex (HAWIK-III HIQ ohne Zahlensymboltest) nach multilobären Resektionen gefunden (Smith et al., 2004). Aus den Daten der vierten Studie ließ sich entnehmen, dass Kinder nach Hemisphärotomien numerische Einbußen im IQ hatten, es wurde aber kein statistischer Vergleich der postoperativen Entwicklung dieser Kinder mit Kindern nach temporalen oder extratemporalen Resektionen vorgenommen (Korkman et al., 2005).

Veränderungen auf individueller Ebene wurden nach unterschiedlichen Kriterien bewertet. Einige Autoren sahen eine relevante Veränderung als gegeben, wenn der Differenzwert zwischen post- und präoperativer Untersuchung +/- 15 oder mehr IQ-Punkte betrug (Korkman et al., 2005; Smith et al., 2004). Dies entspricht einer Standardabweichung in den Wechsler-Intelligenztests. Andere Autoren benutzten als kritischen Differenzwert den zweifachen Standardmessfehler der einzelnen Wechsler-Intelligenztestskalen, der je nach Skala zwischen sieben und neun IQ-Punkten beträgt (Miranda & Smith, 2001; Westerveld et al., 2000) oder wählten einen Wert ohne nähere Erklärung der Kriterien (Gilliam et al., 1997). Diese unterschiedlichen Kriterien erschweren einen Vergleich der einzelnen Studien. Zusammenfassend wurden sehr selten Einbußen, dafür am häufigsten Zugewinne im HIQ gefunden, während die Angaben für den VIQ schwankten. Miranda & Smith (2001) sowie Westerveld et al. (2000) untersuchten Schulkinder nach Temporallappenresektionen. Sie verwandten identische Kriterien für individuelle Veränderung und fanden 14% bzw. 9% Verbesserung und 14% bzw. 10% Verschlechterung im VIQ, die Zahlen für den HIQ betragen 25% bzw. 16% für eine Verbesserung und 8% bzw. 2% für eine Verschlechterung.

Alle Studien kamen zu dem Schluss, dass die Mehrzahl der Kinder postoperativ keine Veränderung in der allgemein-kognitiven Leistungsfähigkeit zeigte.

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich der Untersuchung prognostischer Variablen für postoperative Veränderungen (z.B. Alter bei Anfallsbeginn, Dauer der Epilepsie, Medikation, Ätiologie). Wurden dieselben Variablen untersucht, ergaben sich gelegentlich unterschiedliche bzw. teilweise gegensätzliche Er-

gebnisse. So fanden Westerveld et al. (2000) einen Zusammenhang zwischen längerem follow-up und größeren Zuwächsen im HIQ sowie eine positive Veränderung im VIQ assoziiert mit jüngerem Alter bei Operation, während Miranda & Smith (2001) eine negative Korrelation zwischen follow-up und Veränderung des HIQ und VIQ sowie ein besseres Outcome im VIQ bei höherem Alter bei Operation beobachteten.

Unterschiedliche Veränderungen im VIQ oder HIQ in Abhängigkeit von der Seite der Resektion wurden nicht gefunden. Lediglich Korkman et al. (2005) berichteten, dass Kinder mit links lateralisiertem epileptischen Fokus präoperativ einen niedrigeren GIQ hatten als Kinder mit rechts lateralisiertem Fokus, es gab aber postoperativ keine differentielle Entwicklung in Abhängigkeit von der Fokussseite.

Das Anfallsoutcome erwies sich weitgehend nicht als prädiktiv für postoperative Veränderungen. In nur einer Studie (Miranda & Smith, 2001) war postoperative Anfallsfreiheit mit einem signifikanten Anstieg des VIQ assoziiert. Lendt et al. (2002) fanden ebenfalls keinen eindeutigen Einfluss des Anfallsoutcomes bei Kindern nach Frontallappenresektionen. Bei genauer Betrachtung der Daten stellten sie fest, dass Verbesserungen eher bei den nicht anfallsfreien Kindern beobachtet werden konnten. Die Autoren begründen dies mit einer deutlichen Anfallsbesserung bei diesen Kindern, die präoperativ eine besonders hohe Anfallsfrequenz hatten.

Die Dauer der Epilepsie, d.h. der Zeitraum zwischen Anfallsbeginn und Operation, ging in verschiedenen Studien in die Analyse prognostischer Variablen ein. Lediglich in einer Studie (Meyer et al., 1986) war eine kürzere Dauer der Epilepsie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Anstieg im IQ verbunden. Drei kürzlich erschienene Studien untersuchten die postoperative Entwicklung von jungen Kindern, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als sieben Jahre alt waren (Battaglia et al., 2006; Freitag & Tuxhorn, 2005) bzw. von Kindern mit und ohne BNS-Anfällen mit einem Anfallsbeginn vor dem Alter von 14 Monaten (Jonas et al., 2005). Bezogen auf die Gesamtgruppen ergaben sich auch in diesen Studien für die Mehrzahl der Kinder keine relevanten Veränderungen im kognitiven Niveau. Entwicklungsfortschritte im Sinne eines „catch-up“ (Zuge-

winn im IQ bzw. DQ (Entwicklungsquotienten)) waren in allen drei Studien an Anfallsfreiheit gebunden. Zwei der Studien zeigten einen klaren Zusammenhang zwischen der Dauer der Epilepsie und der postoperativen Entwicklung, mit kürzerer Dauer assoziiert mit höheren Zugewinnen im Entwicklungsquotienten (DQ) (Freitag & Tuxhorn, 2005; Jonas et al., 2005). In der Studie von Battaglia et al. (2006) wurde diese Variable nicht untersucht. Während Jonas et al. (2005) größere Zuwächse im DQ bei höherem präoperativen Entwicklungsniveau fanden, konnten Freitag & Tuxhorn (2005) diesen Zusammenhang nicht beobachten.

1.3.3 Zusammenfassung des Forschungsstandes

Vorliegende Studien zum allgemein-kognitiven Outcome nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Kindern fanden übereinstimmend keine substantiellen Veränderungen im IQ für die Gesamtgruppen. Dies bedeutet zunächst, dass solche Eingriffe bei Kindern kein Risiko für die weitere kognitive Entwicklung darstellen⁶. Die Vorstellung, dass die chirurgisch induzierte Anfallsfreiheit im Kindesalter aufgrund der Plastizität des kindlichen Gehirns in jedem Fall eine „Normalisierung“ zuvor beeinträchtigter kognitiver Entwicklung ermöglicht, muss aber eindeutig verworfen werden. In Einzelfällen werden substantielle Zugewinne im IQ festgestellt, diese scheinen bei sehr jungen Kindern an ein gutes Anfallsoutcome gebunden zu sein.

Die Frage, ob frühe epilepsiechirurgische Eingriffe bei Kindern eine präventive Maßnahme darstellen, lässt sich anhand der vorliegenden Studien nicht beantworten. Indirekte Evidenzen ergeben sich aber unter der Annahme, dass rezidivierende Anfälle einen negativen Einfluss auf die kognitive Entwicklung haben. Der Nachweis schädigender Einflüsse von Anfällen *per se* konnte bisher nicht eindeutig erbracht werden (s. Abschnitt 1.2.2.1). Kinder mit medikamentenresistenten symptomatisch-fokalen Epilepsien scheinen aber ein erhöhtes Risiko für kognitive Einbußen zu haben. Die empirischen Befunde, dass die kognitive

6 Allerdings beziehen sich diese Aussagen auf vergleichsweise kurze Nachuntersuchungszeiträume. Völlig ungeklärt ist bisher das Outcome chirurgisch behandelter Kinder im (höheren) Erwachsenenalter. So ist nicht auszuschließen, dass kognitive Alterungsprozesse bei im Kindesalter operierten Menschen früher einsetzen könnten als in der Gesamtbevölkerung. Hierzu liegen bisher keine Studien vor.

Leistungsfähigkeit nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Kindern für die Mehrzahl der Kinder stabil bleibt, könnte daher als ein Hinweis darauf gewertet werden, dass epilepsiechirurgische Eingriffe eine kognitive Verschlechterung verhindern.

Dem widersprechen die Befunde einer Studie zum kognitiven Outcome, die eine Kontrollgruppe nicht chirurgisch behandelter Kinder mit symptomatisch-fokalen Epilepsien einschloss (Smith et al., 2004). Die Autorinnen fanden über einen Nachuntersuchungszeitraum von einem Jahr keine Unterschiede in Zugewinnen und Verlusten zwischen den operierten Kindern und der Kontrollgruppe. Hier gaben die Autorinnen aber zu bedenken, dass sich Längsschnittstudien, die bei Kindern mit symptomatisch-fokalen Epilepsien über die Zeit eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit fanden, über mehrere Jahre erstreckten, so dass der beobachtete Zeitraum zu kurz gewesen sein könnte, um eindeutige Effekte festzustellen.

Die Länge der Nachuntersuchungszeiträume variierte nicht nur zwischen den vorliegenden Studien, sondern war häufig innerhalb der Studien nicht homogen und betrug für einzelne Stichproben sechs bis 60 Monate (Westerveld et al., 2000) bzw. 0,6 bis zehn Jahre (Meyer et al., 1986). In einigen Studien wurde nicht ersichtlich, ob sich die Angaben zum follow-up auf das Anfallsoutcome oder auf die neuropsychologischen Daten bezogen. Angaben zu postoperativen Veränderungen in Abhängigkeit vom Nachuntersuchungszeitraum waren widersprüchlich, da in einer Studie ein längerer Nachuntersuchungszeitraum mit niedrigeren Zugewinnen im VIQ und HIQ assoziiert war (Miranda & Smith, 2001), in einer anderen Studie ein längerer Nachuntersuchungszeitraum prädiktiv für höhere Zugewinne im HIQ war (Westerveld et al., 2000). Bei beiden Studien handelte es sich bezüglich der Frage nach dem follow-up um einen Querschnitt, da die Kinder unterschiedlich lange nach dem Eingriff neuropsychologisch untersucht worden waren. In einer Längsschnittstudie an Vorschulkindern konnte gezeigt werden, dass signifikante Zuwächse im Entwicklungsquotienten

nicht in den ersten Monaten nach Operation, sondern erst im Verlauf eines zwei- bis dreijährigen Nachuntersuchungszeitraums zu beobachten waren (Freitag & Tuxhorn, 2005).

Aus theoretischen Erwägungen sollte der Länge des Nachuntersuchungszeitraums eine besondere Bedeutung bei der Untersuchung des kognitiven Outcomes zukommen. So, wie nur längere Beobachtungszeiträume einen negativen Effekt von Anfällen aufdecken können, sollten sich auch positive Effekte erzielter Anfallskontrolle auf die kognitive Entwicklung erst im mittel- bis längerfristigen Verlauf zeigen.

Es konnten bisher keine klaren Prädiktoren für die postoperative kognitive Entwicklung ermittelt werden. Allerdings unterschieden sich die vorliegenden Studien in den untersuchten Faktoren, häufig waren auch die untersuchten Stichproben zu klein für aussagekräftige statistische Analysen.

1.4 Eigene Fragestellungen

Vor dem Hintergrund der methodologischen Probleme vorliegender Studien (u.a. kleine Stichprobengrößen, Fokus auf Schulkindern mit Temporallappenepilepsien, unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien, unterschiedliche untersuchte Einflussfaktoren, variable Nachuntersuchungszeiträume bei postoperativen Outcome-Untersuchungen) verfolgt diese Arbeit zwei übergeordnete Ziele:

Zum einen sollen Einflussfaktoren auf die präoperative allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit von Kindern mit schweren symptomatisch-fokalen Epilepsien untersucht werden, die sich anschließend einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen. Auf der Basis der Histopathologie des resezierten Gewebes soll die allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit auch hinsichtlich eines Zusammenhangs mit der Ätiologie der Epilepsie untersucht werden. Die Untersuchung soll sich auf das gesamte Spektrum vom Kleinstkindalter bis zur Adoleszenz erstrecken. Zum anderen soll die postoperative kognitive Entwicklung von Kindern nach epilepsiechirurgischen Eingriffen beurteilt werden. Anders als in den meisten bisher vorliegenden Studien soll dabei der Nachuntersuchungszeitraum für die

Gesamtgruppe gleich sein, darüber hinaus sollen die Ergebnisse des kurzfristigen (sechs Monate postoperativ) und mittelfristigen (zwei Jahre postoperativ) Verlaufs getrennt betrachtet und miteinander verglichen werden. Durch Einbeziehung von Kindern im Vorschulalter sollen, im Unterschied zu vorausgegangenen, ähnlichen Studien, Vergleiche der Auswirkungen epilepsiechirurgischer Eingriffe in verschiedenen Altersstufen angestellt werden.

Im Einzelnen stellen sich folgende Fragen:

1. Bestehen bei Kindern mit medikamentenresistenten symptomatisch-fokalen Epilepsien Leistungsunterschiede in Abhängigkeit von epilepsiespezifischen Faktoren?

- Vorliegende Befunde und theoretische Überlegungen zu den Auswirkungen epileptischer Aktivität auf die Entwicklung des Gehirns lassen erwarten, dass ein früher Anfallsbeginn mit stärkeren kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht als ein späterer Anfallsbeginn. Aufgrund der besonderen Entwicklungsdynamik in den ersten Lebensjahren wird ein nicht-linearer Zusammenhang zwischen Anfallsbeginn und kognitivem Niveau über die Altersspanne vom Kleinstkind bis zum Jugendlichenalter vermutet. Es wird daher erwartet, dass Kinder mit einem Anfallsbeginn in den ersten zwei Lebensjahren kognitiv stärker beeinträchtigt sind als Kinder mit Anfallsbeginn nach dem zweiten Geburtstag.

- Bisherige Befunde zum Zusammenhang zwischen kognitiven Leistungen und Anfallsfrequenz sind nicht eindeutig. Kognitive Beeinträchtigungen wurden vornehmlich bei Kindern mit hoher Anfallsfrequenz gefunden. In der vorliegenden Arbeit wird eine Stichprobe von Kindern mit schweren symptomatisch-fokalen Epilepsien untersucht, bei denen überwiegend eine hohe Anfallsfrequenz vorausgesetzt werden kann. Es wird erwartet, dass Kinder mit täglichen Anfällen ein niedrigeres kognitives Niveau aufweisen als Kinder mit geringerer Anfallsfrequenz.

- Ausgehend von Befunden zur kognitiven Leistungsfähigkeit unter antiepileptischer Polytherapie wird erwartet, dass Kinder unter Polytherapie geringere Leistungen zeigen als Kinder unter Monotherapie.

- Weiterhin wird aufgrund vorliegender Befunde bei epilepsiechirurgisch behandelten Patienten ein differentieller Effekt der Grunderkrankung auf das kognitive Niveau für Tumore vs. andere Läsionen angenommen. Kinder mit Tumoren sollten sich kognitiv weniger beeinträchtigt zeigen als Kinder mit anderen Ätiologien.

- Eine längere Dauer der Epilepsie hat sich besonders bei Kindern mit schweren symptomatisch-fokalen Epilepsien als Risikofaktor für die kognitive Entwicklung erwiesen, eine längere Dauer der Epilepsie sollte daher in diesem Kollektiv von Kindern mit therapieresistenten symptomatisch-fokalen Epilepsien mit niedrigeren kognitiven Leistungen assoziiert sein.

- Darüber hinaus sollen Unterschiede in Abhängigkeit von der Lokalisation und der Seite der Läsion untersucht werden. Spezifische Annahmen, wie sie z.B. für sprachliche vs. nicht-sprachliche Gedächtnisleistungen in Abhängigkeit von der Fokuslateralisation und -lokalisation gemacht werden können, liegen für ein globales Maß für die kognitive Entwicklung nicht vor, so dass diese Fragestellung explorativen Charakter hat.

2. Verbessert sich die allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit von Kindern über einen Nachuntersuchungszeitraum von zwei Jahren?

Bisherige Befunde geben Hinweise auf eine Abhängigkeit des postoperativen kognitiven Outcomes von der Länge des Nachuntersuchungszeitraums. Es wird erwartet, dass sich eine positive Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit nicht bereits im frühen, sondern erst im mittelfristigen postoperativen Verlauf zeigt.

3. Unterscheiden sich Kinder unterschiedlicher Altersstufen in der postoperativen Entwicklung?

Unter der Bedingung größerer Plastizität des unreifen Gehirns sollten jüngere Kinder postoperativ einen höheren Zugewinn im IQ zeigen als ältere Kinder.

4. Welche epilepsiespezifischen Faktoren beeinflussen die postoperative kognitive Entwicklung?

Untersucht werden Unterschiede in der postoperativen Entwicklung in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome, Ausmaß der Resektion, präoperativer Anfallsfrequenz, postoperativer Medikation und Dauer der Epilepsie. Die Untersuchung hat explorativen Charakter, da zu diesen Fragen bisher widersprüchliche Erkenntnisse vorliegen.

2. Methodisches Vorgehen

Die vorliegende Arbeit ist eine Längsschnittstudie. Diese stützt sich auf die Daten aller Kinder, die sich in den Jahren von 1990 bis 2003 im Epilepsiezentrum Bethel einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen und zu diesem Zeitpunkt jünger als 16 Jahre waren. Die durchgeführten Untersuchungen waren stets Teil der präoperativen Diagnostik und der postoperativen Nachsorge, so dass auf die Begutachtung des Vorhabens durch eine Ethikkommission verzichtet wurde.

2.1 Prächirurgische Diagnostik

Ein epilepsiechirurgischer Eingriff setzt eine eingehende präoperative Diagnostik voraus. Diese dient der Lateralisation und Lokalisation des epileptogenen Fokus, d.h. der Zone des Gehirns, in der die Anfälle generiert werden.

Im Rahmen der Diagnostik wird zunächst über mehrere Tage ein Video-EEG-Intensiv-Monitoring durchgeführt, mit dem Ziel, die elektrophysiologischen Merkmale und klinischen Symptome epileptischer Anfälle aufzuzeichnen. Anhand der EEG-Daten kann der Anfallsursprung ermittelt werden. Die zeitgleich erfolgenden Videoaufzeichnungen der klinischen Anfallssymptomatik tragen zur Bestimmung der Lateralisation und Lokalisation bei.

Zur Diagnostik gehören ferner die Medikamentenanamnese, eine ausführliche kinderepileptologische Untersuchung, strukturelle Bildgebung (Magnetresonanztomografie) sowie entwicklungsneuropsychologische Untersuchung.

Im Anschluss an die Diagnostikphase werden in einer Fallkonferenz Erfolg und Risiko einer Operation beurteilt, und es wird über die Indikation oder Ablehnung eines resektiven Eingriffs entschieden. Nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff werden die Resektate in einem neuropathologischen Institut zur Erstellung eines histopathologischen Befundes analysiert.

Postoperative Nachuntersuchungen einschließlich Routine-EEG, struktureller Bildgebung und neuropsychologischer Untersuchung finden sechs und 24 Monate nach dem Eingriff statt.

Die Ergebnisse der prä- und postoperativen medizinischen und neuropsychologischen Untersuchungen stellen die Datenbasis für diese Studie dar.

2.2 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Kinder, die im Epilepsiezentrum Bethel vor Vollendung des 16. Lebensjahres epilepsiechirurgisch behandelt wurden und vor dem Stichtag 31.08.2005 ihre zweite postoperative Nachuntersuchung absolviert hatten, wurden in die Studie einbezogen (n=243). Ausländische Kinder konnten nicht berücksichtigt werden, wenn nicht in ihrem Heimatland in den entsprechenden Zeitabständen neuropsychologische Untersuchungen mit äquivalenten Untersuchungsverfahren durchgeführt wurden.

Ausgeschlossen wurden elf Kinder, die bereits in einer anderen Klinik voroperiert worden waren. Biopsien zur Artdiagnose eines Tumors oder einer Enzephalitis, die bei vier Kindern durchgeführt wurden, stellten kein Ausschlusskriterium dar. Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein erneuter epilepsiechirurgischer Eingriff (Re-Operation), wenn dieser vor der Beendigung des üblichen Nachuntersuchungszeitraums von zwei Jahren stattgefunden hatte. Dies betraf 15 Kinder.

Einschlusskriterium war das Vorliegen von vergleichbaren, mit äquivalenten Testverfahren erhobenen neuropsychologischen Daten präoperativ sowie sechs und 24 Monate postoperativ. Fehlende neuropsychologische Daten führten zum Ausschluss von 101 Kindern, die prä- oder postoperativ aufgrund von Erkrankungen, schwersten Behinderungen oder Verweigerung der Untersuchung nicht regelgerecht untersucht werden konnten bzw. deren allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit nicht über einen Standardwert quantifizierbar war, sowie von elf Kindern, die zu den drei Untersuchungszeiträumen nicht mit äquivalenten Testverfahren untersucht worden waren.

Die endgültige Stichprobe setzte sich aus 105 Kindern zusammen,

- die sich vor dem Alter von 16 Jahren am Epilepsiezentrum Bethel erstmalig einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen;
- von denen neuropsychologische Untersuchungsdaten zu drei Zeitpunkten vorlagen: präoperativ, sechs sowie 24 Monate postoperativ⁷;

7 Die postoperativen Untersuchungen erfolgen in der Regel relativ genau sechs Monate und 24 Monate nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff. Auf Wunsch der Eltern kann es zu Verschiebungen der Nachuntersuchungstermine kommen (z.B. keine Nachuntersuchung in der Schulzeit, nicht zeitnah zur Geburt eines Geschwisterkindes, oder rechtzeitig für anstehende Schulberatung). Bei Tumoren mit besonderem Rezidivrisiko wird häufig die zwei-

- die zu allen drei Untersuchungszeitpunkten mit dem gleichen Intelligenztestverfahren untersucht wurden (zu Abweichungen von diesem Kriterium siehe Abschnitt 2.3.1) und einen quantifizierbaren Standardwert in einem altersadäquaten Entwicklungs- bzw. Intelligenztest erzielten.

2.2.1 Stichprobenbeschreibung

Die zuvor spezifizierten Einschlusskriterien waren bei 105 Kindern gegeben. Vierundfünfzig Kinder (51,4 %) waren weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter bei Anfallsbeginn lag bei 3,6 Jahren (Standardabweichung (SD) 3,3), zum Zeitpunkt der Operation waren die Kinder durchschnittlich 9,2 Jahre alt (SD 4,1). Vom Beginn der Epilepsie bis zur Operation verstrichen im Durchschnitt 5,6 Jahre (SD 3,1).

Der Zeitraum zwischen der neuropsychologischen Untersuchung und der Operation betrug im Mittel 0,15 Monate (SD 0,3). Zwischen der Operation und der ersten postoperativen Nachuntersuchung (PO1) vergingen durchschnittlich 6,87 Monate (SD 1,8), zwischen erster und zweiter postoperativer Nachuntersuchung (PO2) betrug der gemittelte Zeitabstand 17,3 Monate (SD 3,5).

Von den 105 Kindern hatten 20% Resektionen im Frontallappen, bei 58,1% wurden Temporallappenresektionen vorgenommen. Mehrlappenresektionen erfolgten bei 13,3%, bei weiteren 4,8% wurde eine Deafferentierung einer Gehirnhälfte (Hemisphärotomie) durchgeführt. Vier Kinder (3,8 %) unterzogen sich Resektionen im Parietal- und Okzipitallappen.

te postoperative Kontrolle ca. 18 Monate nach dem Eingriff durchgeführt. In die Stichprobe gingen daher auch Patienten ein, deren erste Nachuntersuchung bis 13 Monate und deren zweite Nachuntersuchung zwischen 18 und 36 Monaten postoperativ erfolgte. Es sollten grundsätzlich mindestens zwölf Monate zwischen erster und zweiter Nachuntersuchung vergangen sein. Nur bei einem Kind betrug der Zeitraum zwischen erster und zweiter postoperativer Untersuchung elf Monate. Im Folgenden wird nur noch auf die regulären Termine (sechs und 24 Monate postoperativ) Bezug genommen, diese werden als PO1 und PO2 bezeichnet.

Tabelle 1: Medizinische Charakteristika der Stichprobe

Alter in Jahren; SD, Standardabweichung; n, Anzahl Patienten

Stichprobe (n=105)		
Alter bei Anfallsbeginn Mittelwert (SD) range	3,62 (3,32)	0,08 – 12,08
Alter bei OP Mittelwert (SD) range	9,19 (4,14)	1,15 – 15,97
Fokuslokalisierung/Resektionsort	n	(%)
frontal	21	(20,0)
temporal	61	(58,1)
parietal/okzipital	4	(3,8)
multilobär	14	(13,3)
hemisphärisch/Hemisphärotomie	5	(4,8)
Ätiologie	n	(%)
Fokale Cortikale Dysplasie	35	(33,3)
Tumore	33	(31,4)
Hippokampussklerose	18	(17,1)
Infarkte	7	(6,7)
andere (3 Enzephalitiden, je 2 Sturge-Weber-Syndrom, Tuberoöse Sklerose, Malformation kortikaler Entwicklung; je 1 Rasmussen-Enzephalitis, vaskuläre Malformation und posttraumatische Epilepsie)	12	(11,5)
Anfallsfrequenz präoperativ	n	(%)
maximal 1-2 Anfälle in den letzten 3 Monaten	6	(5,7)
1-2 Anfälle im Monat	13	(12,4)
1-6 Anfälle in der Woche	26	(24,8)
tägliche Anfälle	60	(57,1)

Anhand der histologischen Untersuchung des entfernten Hirngewebes wurde die Art der Grunderkrankung festgestellt. Die Ätiologien ließen sich in folgende Gruppen einteilen: Fokale Cortikale Dysplasien (FCDs; 33,3%), Tumore (31,4%), Hippokampussklerosen (17,1%), Zustand nach Infarkten (6,7%), Enzephalitiden (2,9%), Sturge-Weber-Syndrom, Tuberoöse Sklerose, Malformation Cortikaler Entwicklung (je 1,9%), vaskuläre Malformation, Rasmussen-Enzephalitis, posttraumatische Epilepsie (je 1%). Tabelle 1 enthält eine Beschreibung der Stichprobe.

2.3 Neuropsychologische Untersuchungsverfahren

Je nach Alter und kognitiver Verfassung des Kindes kamen unterschiedliche Untersuchungsverfahren zum Einsatz. Bei der Auswahl der Verfahren wurde darauf geachtet, dass das gewählte Untersuchungsverfahren über einen möglichst langen Untersuchungszeitraum beibehalten werden konnte. Kinder, bei denen innerhalb des Nachuntersuchungszeitraums ein Wechsel der Verfahren stattfand, wurden nicht in die Stichprobe eingeschlossen, Ausnahmen werden im Anschluss an die Beschreibung der Testverfahren erläutert. Im Rahmen der klinisch-neuropsychologischen Diagnostik richtet sich die Auswahl der Verfahren auch nach relevanten Fragestellungen außerhalb des epilepsiechirurgischen Rahmens, z.B. bei Fragen zur Schullaufbahn und zu speziellen Therapien und Förderungen. Darüber hinaus sprechen viele Kinder unterschiedlich gut auf die unterschiedlichen Verfahren an, so dass gelegentlich die Auswahl dadurch bestimmt wurde, welches Verfahren vom Kind akzeptiert wurde, wenn für eine Altersstufe unterschiedliche Verfahren in Frage kamen. Die folgenden Alterszuteilungen stellen daher den Regelfall dar, wurden aber nicht bei allen Kindern strikt verfolgt.

Für Kinder mit einem chronologischen Alter bis 3;6 Jahren (Alter in Jahre; Monate) wurde die mentale Skala der Bayley Scales of Infant Development (BSID II) eingesetzt (Bayley, 1993). Mit dieser Skala wird ein Entwicklungsindex (Mental Developmental Index, MDI⁸) erhoben. Die Untergrenze der Normierung liegt bei einem MDI von 50.

Vorschulkinder ab dem Alter von drei bis 3;6 Jahren wurden mit den McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA) untersucht (McCarthy, 1972). Anhand dieses Verfahrens wird die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit (General Cognitive Index, GCI) ermittelt. Die MSCA sind bis zu einem Alter von 8;6 Jahren normiert, die Untergrenze der Normierung liegt bei einem GCI von 50.

8 Die eingesetzten Testverfahren benutzen unterschiedliche Begriffe zur Bezeichnung des quantifizierten Testergebnisses. Es handelt sich aber jeweils um Intelligenzquotient-Äquivalente, so dass nach Einführung der testspezifischen Begriffe im Folgenden einheitlich der Begriff IQ benutzt wird.

Ab dem Alter von sechs Jahren wurde der Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder (HAWIK-R bis Ende 2000, die zweite Revision HAWIK-III ab Ende 2000) eingesetzt (Tewes, 1985, Tewes et al., 1999). Dieses Verfahren ist für Kinder von 6;0 bis 15;11 (HAWIK-R) bzw. 16;11 Jahren (HAWIK-III) normiert, die Untergrenzen der Normierung liegen bei einem Gesamt-IQ (GIQ) von 44 für den HAWIK-R und 40 für den HAWIK-III. Kinder, die bei den postoperativen Nachuntersuchungen dem Normierungsalter des HAWIK-R oder -III entwachsen waren, wurden mit dem Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) untersucht (Tewes, 1994), der ab einem Alter von 16 Jahren normiert ist. Die untere Normierungsgrenze liegt bei einem GIQ von 32.

Für Kinder von ca. sieben bis zwölf Jahren kam gelegentlich die Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC) (Melchers, 1991) zum Einsatz. Dieses Verfahren deckt mit unterschiedlichen Untertestkombinationen den Altersbereich von 2;6 bis 12;6 Jahren ab, von 7;0 bis 12;6 bleibt die Untertestkombination für die Skala der Intellektuellen Fähigkeiten (SIF) unverändert, der unterste Normierungswert liegt bei einem SIF-Standardwert von 40.

2.3.1 Äquivalenz unterschiedlicher Untersuchungsverfahren

Bei der Zusammenstellung der Stichprobe wurde darauf geachtet, dass die Kinder zu allen drei Untersuchungszeitpunkten mit demselben Intelligenztestverfahren untersucht wurden. Zwei Ausnahmen werden im Folgenden beschrieben. Zunächst galt aufgrund der inhaltlichen Ähnlichkeit ein Wechsel innerhalb der Wechsler-Intelligenztests (vom HAWIK-R auf den HAWIK-III sowie ein Übergang vom HAWIK zum HAWIE) nicht als Ausschlusskriterium. Um eine Unterrepräsentierung junger Kinder unter drei Jahren in der Stichprobe zu vermeiden, bei denen über einen Zwei-Jahreszeitraum hinweg zwangsläufig ein Testwechsel vorgenommen werden musste, führte der Wechsel von den BSID auf die MSCA ebenfalls nicht zum Ausschluss aus der Stichprobe. Zur Überprüfung der Äquivalenz der BSID- und MSCA-IQs lagen die Ergebnisse von sechs Untersuchungen vor, bei denen beide Testverfahren zu einem Untersuchungszeitpunkt durchgeführt wurden und in beiden Verfahren ein Standardwert (SW) vergeben werden konnte, sowie 22 Untersuchungen, bei denen Entwicklungsalter

(EA) ermittelt wurden. Ein Vergleich der Standardwerte und Entwicklungsalter ergab hohe und signifikante Korrelationen (SW: $r=.98$, $p=.001$; EA: $r=.74$, $p<.000$) sowie niedrige und nicht signifikante Mittelwertsunterschiede (SW: $t=1,711$, $p>.1$; EA: $t=.466$, $p>.6$) zwischen den beiden Testverfahren, so dass für die Zwecke der vorliegenden Untersuchung von einer Äquivalenz der Testergebnisse ausgegangen werden kann.

2.4 Aufbereitung der Daten

2.4.1 Aufbereitung der medizinischen Daten

Die Stichprobe wurde hinsichtlich der Fokuslokalisation, der Ätiologie und des Anfallsoutcomes so unterteilt, dass sinnvolle statistische Analysen mit hinreichenden Stichprobengrößen durchgeführt werden konnten, wenn nicht durch die Fragestellung eine bestimmte Einteilung vorgegeben war.

Anhand der Operationsprotokolle wurde der Resektionsort, und damit die Lokalisation des epileptogenen Fokus, bestimmt. Die Einteilung erfolgte in „frontale“, „temporale“ und „Mehrlappenresektionen/Hemisphärotomien“. Zur Untersuchung der postoperativen Entwicklung war das Unterscheidungskriterium „uni-“ vs. „multilobäre/hemisphärische“ Resektion.

Für jedes Kind lag zur Sicherung der Ätiologie ein histopathologischer Befund vor. Die Stichprobe wurde in die Ätiologiegruppen „Fokale Cortikale Dysplasien“ (FCDs), „Tumore“, „Hippokampussklerosen“ (HS) und „andere“ eingeteilt.

Im Anschluss an jede postoperative Untersuchung wurde das Anfallsoutcome nach der so genannten „Engel-Klassifikation“ (Engel et al., 1993) bestimmt (s. Tabelle 2; eigene Übersetzung).

Für die vorliegende Arbeit wurde die „Engel-Kategorie“ I weiter ausdifferenziert: Die Kinder, die nach der Operation vollständig anfallsfrei waren (Engel I A) und keine epilepsietypischen Potentiale (ETPs) im postoperativen Routine-EEG hatten, wurden in die Gruppe „Engel I A*“ eingeteilt. Zur Gruppe „anfallsfrei“ („Engel I“) zählten die Kinder, die zwar vollständig anfallsfrei waren, aber im Routi-

ne-EEG noch epilepsietypische Potentiale hatten, sowie alle Kinder, deren Outcome in die anderen Untergruppen der Engel-Kategorie I fiel. Die Kategorien II bis IV wurden zur Gruppe „nicht anfallsfrei“ („Engel II-IV“) zusammengefasst.

Tabelle 2: Outcome-Klassifikation nach Engel

Klasse I:	Anfallsfrei
A.	vollständig anfallsfrei seit Operation
B.	lediglich Auren seit Operation
C.	einige Anfälle seit Operation, aber seit mindestens zwei Jahren anfallsfrei
D.	lediglich atypische generalisierte Krämpfe bei Medikamentenentzug
Klasse II:	seltene Anfälle („fast anfallsfrei“)
A.	anfänglich anfallsfrei, aber hat jetzt seltene Anfälle
B.	seltene Anfälle seit Operation
C.	mehr als seltene Anfälle nach der Operation, aber seit mindestens zwei Jahren seltene Anfälle
D.	lediglich nächtliche Anfälle, die keine Beeinträchtigungen verursachen
Klasse III:	lohnenswerte Verbesserung
A.	lohnenswerte Anfallsreduktion
B.	längere anfallsfreie Intervalle von mehr als der Hälfte des Nachuntersuchungszeitraums, aber nicht weniger als zwei Jahre
Klasse IV:	Keine lohnenswerte Verbesserung
A.	bedeutende Anfallsreduktion
B.	keine wahrnehmbare Veränderung
C.	Anfälle schlimmer

2.4.1.1 Stichprobenbeschreibung: Anfallsoutcome

Tabelle 3 enthält Angaben zum Anfallsoutcome der Gesamtgruppe. Zwei Jahre nach der Operation waren 47 Kinder (44,8%) vollständig anfallsfrei und hatten darüber hinaus keine epilepsietypischen Potentiale im Routine-EEG (im Folgenden als Engel IA* bezeichnet). Einunddreißig Kinder (29,5%) waren anfallsfrei nach den Kriterien der Engel-Kategorie I, hatten aber, wenn vollständig anfallsfrei (Engel-Kategorie IA), noch epilepsietypische Potentiale im Routine-EEG (Engel I⁻). Somit entsprach das Anfallsoutcome zwei Jahre postoperativ bei 74,3% der Kinder der Engel-Kategorie I. Bei 27 Kindern (25,7%) kam es weiterhin zu Anfällen. Bei 21 von diesen 27 Kindern (20% der Gesamtgruppe) konnte eine deutliche Besserung der Anfallssituation erreicht werden (Engel-Kategorien II und III), sechs Kinder (5,7%) hatten zwei Jahre nach der Operation eine unveränderte Anfallssituation (Engel IV).

Tabelle 3: Anfallsoutcome der Gesamtgruppe

Anfallsoutcome	n	%
vollständig anfallsfrei, keine ETPs im Routine-EEG (Engel IA*)	47	44,8
Sonstige anfallsfrei (Engel I --)	31	29,5
weiterhin Anfälle (Engel Kategorien II, III und IV)	27	25,7
(davon keine Verbesserung der Anfallssituation (Engel IV))	6	5,7

2.4.2 Daten zur allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit

Die eingesetzten Untersuchungsverfahren sind mit Ausnahme der MSCA auf einen Mittelwert von 100 und eine Standardabweichung von 15 normiert. Bei den MSCA liegt der Mittelwert ebenfalls bei 100, die Standardabweichung aber bei 16. Um die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse zu sichern, wurden die mit den MSCA ermittelten Werte anhand der Formel

$$100 + ((\text{MSCA-Wert} - 100) / 16) \times 15$$

in Werte mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 transformiert.

Der Normierungsbereich der beiden Tests für Kleinst- und Kleinkinder, BSID II und MSCA, endet bei einem IQ von 50. Da die Normierungsbereiche der anderen Tests weiter gefasst sind, wären bei einem Gruppenvergleich ältere stärker kognitiv beeinträchtigte Kinder überrepräsentiert. Für statistische Auswertungen und Gruppenvergleiche liegen Tabellen vor, anhand derer IQ-Werte für BSID II und MSCA unterhalb von 50 extrapoliert werden können (Harrison & Naglieri, 1978; Robinson & Mervis, 1996). Bis zu einem Wert von 40 wurden daher die extrapolierten BSID II- und MSCA-IQs verwendet.

Zur Einschätzung klinisch relevanter Veränderungen auf individueller Ebene wurde unterschieden zwischen Zugewinnen, keinen relevanten Veränderungen und Verlusten im IQ. Es gibt derzeit kein allgemein akzeptiertes Kriterium für die Einschätzung von relevanten Veränderungen (Lah 2004). Die gängigsten Kriterien sind eine Veränderung von +/- einer Standardabweichung (15 IQ-Punkte in den meisten Kinder-Intelligenztests) oder +/- das Zweifache des Standardmessfehlers des eingesetzten Intelligenztests, dies entspricht einem 95%-

Konfidenzintervall für den wahren Wert. Für den HAWIK-R liegt das Zweifache des Standardmessfehlers bei 8,34 IQ-Punkten. Dies stellt ein weniger konservatives Maß für Veränderungen dar. Eine kürzlich vorgestellte Methode der regressionsbasierten Veränderungswerte (Sherman et al. 2003) erfordert eine Kontrollgruppe nicht chirurgisch behandelter Kinder, dies war in der vorliegenden Arbeit nicht zu realisieren.

Die hier gewählten cut-offs bedienen sich für Zugewinne des Prinzips der Standardabweichung. Ein klinisch relevanter Zugewinn soll dann vorliegen, wenn die Differenz im IQ zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten mindestens eine Standardabweichung, also 15 oder mehr IQ-Punkte beträgt. Für klinisch relevante Verluste wird ein niedrigerer cut-off gewählt. Eine Differenz von -10 oder mehr IQ-Punkten soll als klinisch relevanter Verlust gelten. Diese Auswahl erhöht zum einen das Risiko, Kinder mit tatsächlichen Zugewinnen als unverändert zu klassifizieren, zum anderen erhöht sie das Risiko, Kinder mit unveränderten Werten in die Gruppe der Kinder mit relevanten Verlusten einzuordnen. Angesichts der Relevanz der Fragestellung, nämlich der Untersuchung der Auswirkung der Epilepsiechirurgie auf die kognitive Entwicklung von Kindern, scheinen diese strengen Kriterien geboten. Veränderungen von weniger als +15 bzw. -10 IQ-Punkten sollen in dieser Arbeit keine relevanten Veränderungen darstellen.

Um statistische Auswertungen vornehmen zu können, musste die Gruppe so zusammengestellt werden, dass zu allen drei Untersuchungszeitpunkten quantifizierbare Intelligenztestergebnisse vorlagen. Somit wurden Kinder aus der Stichprobe ausgeschlossen, die vor der Operation quantifizierbare IQs erzielten, aber nach der Operation Einbußen erlitten, so dass der IQ postoperativ nicht mehr quantifizierbar war. Dieses hätte eine Verfälschung der Aussagekraft der Daten zur postoperativen Entwicklung zur Folge. Es folgt daher nun die Darstellung der Kinder, die alle Ein- und Ausschlusskriterien mit Ausnahme eines zu allen Untersuchungszeitpunkten quantifizierbaren IQs ($\text{IQ} \geq 40$) erfüllten. Bei Kindern, die über den üblichen Zwei-Jahreszeitraum hinaus nachuntersucht

wurden, ist auch der IQ der letzten postoperativen Untersuchung angegeben. Diese letzten Untersuchungen fanden zumeist mit einem anderen Intelligenztestverfahren statt.

Zwölf Kinder, die bis zwei Jahre nach dem Eingriff mit demselben Intelligenztestverfahren untersucht worden waren, wechselten in dieser Zeit zwischen quantifizierbarem und nicht mehr quantifizierbarem IQ. Sechs Kinder hatten einen Entwicklungsverlauf mit abnehmendem, sechs Kinder mit zunehmendem IQ. Zwei Kinder mit abnehmendem IQ während des regulären Nachuntersuchungszeitraums konnten die Einbußen im weiteren Verlauf nicht ausgleichen. Alle sechs Kinder, deren IQ präoperativ nicht quantifizierbar war, hatten spätestens bei der PO2 einen IQ über 40, bei drei von vier später nachuntersuchten Kindern war diese Verbesserung stabil.

Tabelle 4: Kinder, deren IQ im Nachuntersuchungsintervall zwischen quantifizierbar und nicht quantifizierbar wechselte

LPO letzte postoperative Untersuchung, angegeben in Jahren nach OP; FCD fokale cortikale Dysplasie; Hemimegal. Hemimegalencephalie; HS Hippokampussklerose; Enzeph. Enzephalitis; Tub. Sklerose Tuberoöse Sklerose; Hemisph. Hemisphärotomie; ftp fronto-temporo-parietal. *6 Jahre nach 1. und ½ Jahr nach 2. OP; ** Kind aus Altersnormierung des Tests „herausgewachsen“, IQ-Bereich anhand des Entwicklungsquotienten abgeschätzt.

Postoperativ nicht mehr quantifizierbarer IQ („IQ-Verlust“)								
Alter bei OP	Ätiologie	Resektion	Anfalls-outcome	IQ prä	IQ PO1	IQ PO2	LPO	IQ LPO
0,74	FCD	Hemisph.	1 B	54	< 40	< 40	4	>40**
2,24	Sturge-Weber	Hemisph.	1 A	40	45	< 40**	4	68
2,72	FCD	frontal	1 A	41	40	< 40	3	49
4,93	Tumor	temporal	1 A	51	< 40	64	6	65
5,33	HS n. Enzeph.	temporal	3 A	52	43	< 40		
12,85	FCD	ftp	2 D	50	47	< 40	6*	49
Präoperativ nicht quantifizierbarer IQ („IQ-Zugewinn“)								
Alter bei OP	Ätiologie	Resektion	Anfalls-outcome	IQ prä	IQ PO1	IQ PO2	LPO	IQ
0,88	Hemimegal.	Hemisph.	3 A	< 40	55	54		
1,06	Hemimegal.	Hemisph.	1 B	< 40	< 40	44	3	> 40**
1,10	Hemimegal.	Hemisph.	1 A	< 40	< 40	44	3	< 40**
1,51	FCD	frontal	1 A	< 40	< 40	60	5	69
1,71	Sturge-Weber	Hemisph.	1 A	< 40	< 40	57	4	75
2,47	Tub. Sklerose	temporal	1 A	< 40	60	69		

2.5 Statistische Verfahren

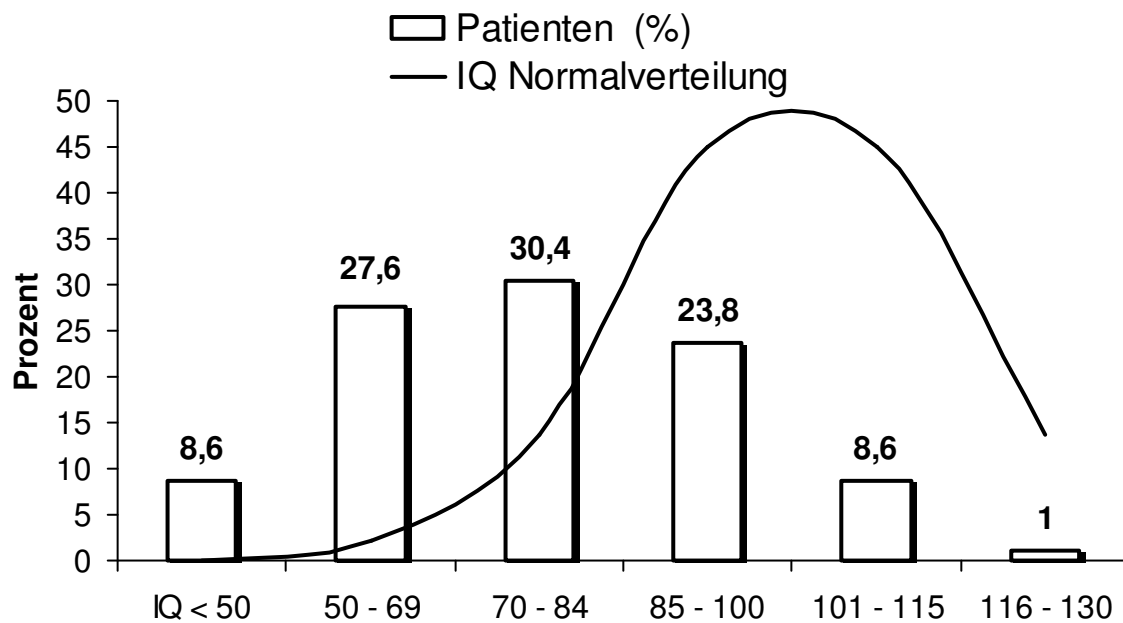
Die Daten wurden mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 14.0). analysiert. Zur Bestimmung von Gruppenunterschieden wurden Varianzanalysen gerechnet, zur Untersuchung einzelner Effekte kamen t-Tests zum Einsatz. Für Zusammenhangsmaße wurde der Pearson Produkt-Moment Korrelationskoeffizient gewählt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit präoperativ

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der präoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit der Kinder dieser Stichprobe. Zum Vergleich wird die Verteilung der allgemein-kognitiven Leistungsfähigkeit in der Gesamtpopulation in Form der Gauss'schen Normalverteilungskurve dargestellt.

Abbildung 1: IQ-Verteilung der Gesamtstichprobe (n=105), zum Vergleich



Normalverteilungskurve der Intelligenz in der Gesamtbevölkerung

Zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung lag die durchschnittliche allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit der Stichprobe bei einem IQ von 75,47 (SD 18,43, range 42 – 118). Bei 38 Kindern (36,2%) lag eine leichte Intelligenzmin-derung vor (IQ < 70), 32 Kinder (30,4%) wiesen einen unterdurchschnittlichen IQ im Bereich der Lernbehinderung (zwischen ein und zwei Standardabweichungen unter dem Mittelwert) auf, und 35 Kinder (33,4%) erreichten einen IQ, der mindestens im Durchschnittsbereich ihrer Altersstufe lag (IQ ≥ 85).

Tabelle 5 ist eine Auflistung des präoperativen IQ in Abhängigkeit von den einzelnen untersuchten Variablen zu entnehmen.

Tabelle 5: Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit präoperativ für die Gesamtgruppe sowie in Abhängigkeit von epilepsiespezifischen und demographischen Variablen

n, Anzahl der Patienten; M, Mittelwert; SD, Standardabweichung

	IQ präoperativ		IQ präoperativ	
	(n)	M (SD) range	(n)	M (SD) range
Gesamtgruppe (105)		75,47 (18,43) 42 – 118		
Fokuslokalisierung			Ätiologie	
Frontallappen (21)		76,52 (13,57) 56 – 103	Tumore (33)	81,77 (18,20) 50 – 118
Temporallappen (61)		78,06 (18,90) 44 – 118	andere (72)	72,59 (17,92) 42 – 111
andere (23)		67,65 (19,48) 42 – 109		
Seite			Alter bei Beginn	
links (50)		77,18 (15,98) 42 – 105	< 2 Jahre (45)	71,45 (18,17) 42 – 109
rechts (55)		73,92 (20,42) 44 – 118	≥ 2 Jahre (60)	78,49 (18,18) 45 – 118
Anfallsfrequenz			Medikation	
täglich Anfälle (60)		72,77 (18,18) 42 – 109	kein/ein Medikament (60)	79,85 (18,28) 42 – 118
weniger als täglich (45)		79,08 (18,33) 48 – 118	≥ zwei Medikamente (45)	69,64 (17,13) 45 – 109

3.1.1 Leistungsunterschiede in Abhängigkeit von epilepsiespezifischen und demographischen Faktoren

Zur Bestimmung von Leistungsunterschieden wurden die Ergebnisse der präoperativen Untersuchung mit einer 2 (Anfallsfrequenz: tägliche vs. nicht tägliche Anfälle) x 2 (Medikation⁹: ein oder kein Antiepileptikum vs. zwei oder mehr Antiepileptika) x 2 (Alter bei Anfallsbeginn: < 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre) x 3 (Lokalisation der Läsion: frontal vs. temporal vs. andere) x 2 (Ätiologie: Tumore vs. andere) x 2 (Seite) univariaten Varianzanalyse mit Dauer der Epilepsie als Kovariate und dem präoperativen IQ als abhängiger Variable ausgewertet. Die Ergebnisse der Varianzanalyse finden sich in Tabelle 6.

⁹ Angegeben ist hier die Medikation zum Zeitpunkt der präoperativen neuropsychologischen Untersuchung.

Tabelle 6: Ergebnisse der Varianzanalyse des präoperativen IQ

Faktor	df	F	p
Alter bei Anfallsbeginn (<2 / ≥ 2 Jahre)	1	6,030	,016
Medikation (<2 / ≥ 2 Medikamente)	1	4,405	,038
Anfallsfrequenz (tägliche / nicht tägliche Anfälle)	1	2,870	,094
Ätiologie (Tumor / nicht Tumor)	1	3,968	,049
Fokuslokalisierung (frontal / temporal / andere)	2	1,565	,214
Seite	1	0,046	,830
Dauer der Epilepsie	1	1,528	,219

Die Analyse ergab einen Haupteffekt des Faktors Alter bei Anfallsbeginn ($F_{(1)} = 6,030$, $p = ,016$), der darauf zurückzuführen war, dass Kinder mit Anfallsbeginn in den ersten zwei Lebensjahren präoperativ einen niedrigeren IQ hatten als Kinder mit Anfallsbeginn ab dem Alter von zwei Jahren.

Der Haupteffekt für den Faktor Medikation war ebenfalls signifikant ($F_{(1)} = 4,405$, $p = ,038$). Kinder, die zwei oder mehr Antiepileptika einnahmen, erzielten in der neuropsychologischen Untersuchung signifikant niedrigere Werte als Kinder unter Monotherapie oder ohne medikamentöse Behandlung.

Weiterhin ergab sich ein marginal signifikanter Haupteffekt des Faktors Anfallsfrequenz ($F_{(1)} = 2,870$, $p = ,094$). Kinder mit täglichen Anfällen hatten tendenziell einen niedrigeren IQ als Kinder mit geringerer Anfallsfrequenz.

Die Gruppenunterschiede zwischen der Anzahl der Medikamente und dem IQ wurden getrennt für Kinder mit täglichen vs. nicht täglichen Anfällen analysiert. T-Tests für unabhängige Stichproben ergaben jeweils einen numerischen Vorteil für Kinder unter Monotherapie, der für Kinder mit nicht täglichen Anfällen marginal signifikant wurde ($t_{(43)} = 1,71$, $p = ,094$) und für Kinder mit täglichen Anfällen das Signifikanzniveau verfehlte ($t_{(43)} = 1,39$, $p = ,170$) (s. Abbildung 2).

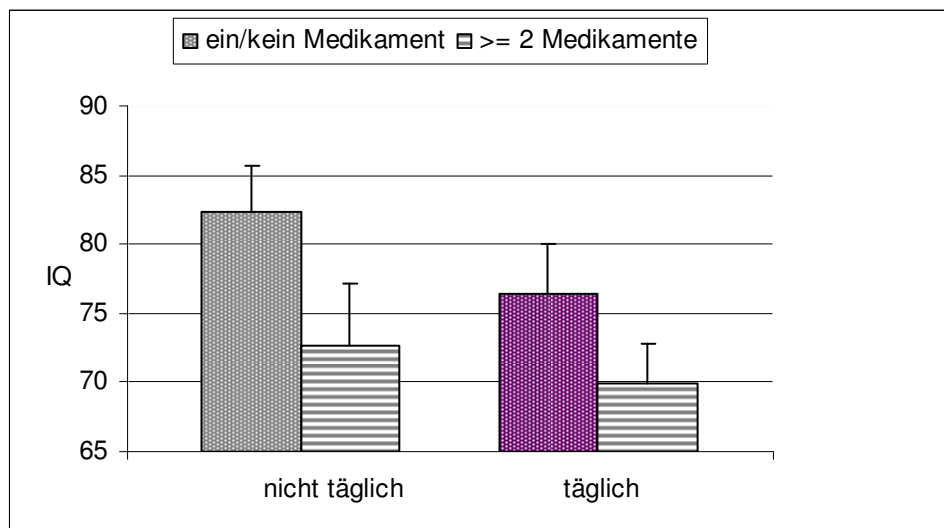


Abbildung 2: IQ-Unterschiede bei Kindern mit nicht täglichen vs. täglichen Anfällen in Abhängigkeit von der Anzahl der Medikamente. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Der Haupteffekt Ätiologie (Tumor ja/nein) war signifikant und auf höhere Testleistungen der Kinder mit Tumoren zurückzuführen ($F_{(1)} = 3,968$, $p = ,049$).

Es wurde im Gesamtmodell trotz der großen numerischen IQ-Unterschiede zwischen Kindern mit frontalen und temporalen vs. multilobären Läsionen kein Haupteffekt für den Faktor Fokuslokalisation ermittelt ($F_{(2)} = 1,565$, $p = ,214$). Eine Überprüfung des Einflusses anderer Faktoren der Varianzanalyse ergab einen Zusammenhang mit der Anzahl der Medikamente: Kinder mit frontalen Läsionen unter Polytherapie unterschieden sich nicht von Kindern mit multilobären Läsionen, während Kinder mit frontalen Läsionen unter Monotherapie deutlich besser abschnitten. Kinder mit temporalen Läsionen nahmen eine Zwischenstellung ein, es gab weniger große Unterschiede in Abhängigkeit von der Medikation als bei Kindern mit frontalen Läsionen, die Leistungen der Kinder mit temporalen Läsionen lagen unabhängig von der Anzahl der Medikamente über denen der Kinder mit multilobären Läsionen (Abbildung 3).

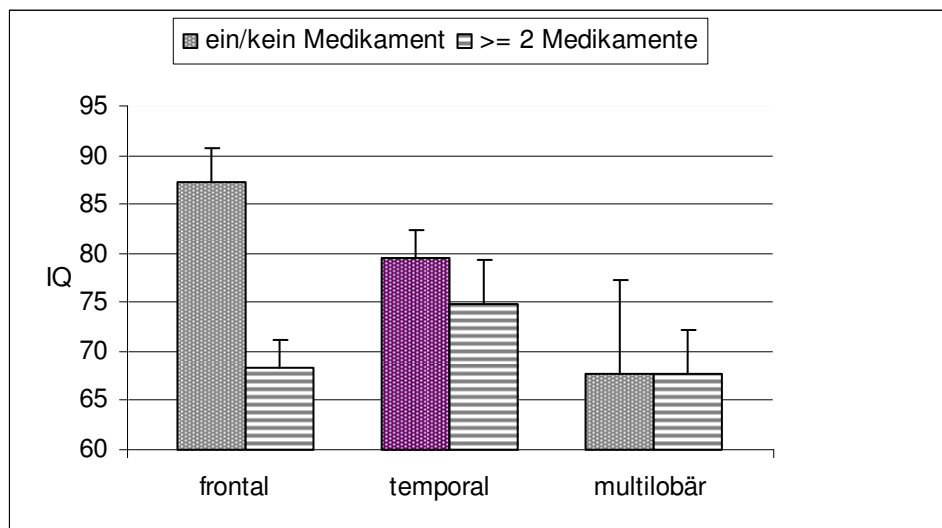


Abbildung 3: IQ-Unterschiede in Abhängigkeit von der Fokuslokalisation und der Anzahl der Medikamente. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Die Seite der Läsion hatte keinen Einfluss auf den IQ ($F_{(1)} = ,046$, $p = ,830$), auch der Haupteffekt der Dauer der Epilepsie war nicht signifikant ($F_{(1)} = 1,528$, $p = ,219$).

Zusammenfassend bestätigen sich die Annahmen aus Fragestellung 1 hinsichtlich einer niedrigeren kognitiven Leistungsfähigkeit bei Kindern mit frühem Anfallsbeginn und medikamentöser Polytherapie sowie besserer kognitiver Leistungen von Kindern mit Tumoren vs. anderen Ätiologien. Kinder mit täglichen Anfällen wiesen tendenziell schlechtere Leistungen auf als Kinder mit geringerer Anfallsfrequenz. Der Einfluss der Lokalisation der Läsion wurde moderiert durch die Variable Medikation und ergab trotz großer numerischer Unterschiede keinen signifikanten Effekt auf den IQ. Die Seite der Läsion und die Dauer der Epilepsie waren nicht bedeutsam für das präoperative kognitive Niveau.

3.2 Postoperative Veränderung der allgemein-kognitiven Leistungsfähigkeit
Tabelle 7 gibt einen Überblick über die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit zu den drei Untersuchungszeitpunkten für die Gesamtgruppe sowie in Abhängigkeit von den untersuchten Variablen.

Bei 30 Kindern änderte sich das Anfallsoutcome zwischen dem ersten und dem zweiten Nachuntersuchungszeitpunkt, bei der Untersuchung der postoperativen Entwicklung in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome beziehen sich die Vergleiche zwischen prä und PO1 sowie zwischen PO1 und PO2 auf unterschiedliche Stichprobenzusammensetzungen. Tabelle 8 enthält die IQs in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome separat für den frühen und den mittelfristigen postoperativen Verlauf.

Aufgrund der unterschiedlichen Stichprobenzusammensetzungen hinsichtlich des Anfallsoutcomes bei PO1 und PO2 wurden die Ergebnisse der Untersuchungen getrennt für die Zeiträume prä – PO1 und PO1 – PO2 analysiert.

Zunächst werden multifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung dargestellt, die die postoperative kognitive Entwicklung in Abhängigkeit von hypothetisch bedeutsamen Einflussvariablen beschreiben sollen. Anschließend werden bezogen auf die einzelnen Fragestellungen univariate Varianzanalysen der Differenzwerte zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (IQ PO1–IQ prä und IQ PO2–IQ PO1) mit Bonferroni-korrigierten multiplen Vergleichen gerechnet, um die differentielle Entwicklung einzelner Gruppen näher zu untersuchen.

Die Daten wurden jeweils mit einer 3 (Anfallsoutcome: Engel IA* vs. Engel I vs. Engel II bis IV) x 4 (Alter zum Zeitpunkt der Operation: < 3 Jahre vs. 3;0 - 6;11 Jahre vs. 7;0 - 11;11 Jahre vs. 12;0 - 15;11 Jahre) x 2 (Ausmaß der Resektion: uni- vs. multilobär/hemisphärisch) x 2 (Anzahl der Medikamente postoperativ: ein oder kein Medikament vs. mindestens zwei Medikamente) x 2 (präoperative Anfallsfrequenz: tägliche vs. weniger als tägliche Anfälle) faktoriellen ANOVA mit Messwiederholung (Innersubjektvariable Untersuchungszeitpunkte: prä vs. PO1 bzw. PO1 vs. PO2) ausgewertet. Die Ergebnisse der Analysen sind in Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 7: IQ zu den drei Untersuchungszeitpunkten für die Gesamtgruppe sowie in Abhängigkeit von epilepsiespezifischen Variablen

(n)	IQ präoperativ M (SD) range	IQ 6 Mon. postop. M (SD) range	IQ 24 Mon. postop. M (SD) range
Gesamtgruppe (105)	75,47 (18,43) 42 – 118	77,84 (19,56) 40 – 120	81,96 (18,94) 42 – 133
Alter bei Operation			
< 3 Jahre (13)	74,59 (17,09) 52 – 103	72,43 (17,38) 40 – 94	83,88 (9,79) 58 – 94
3 bis 6;11 Jahre (17)	75,77 (17,78) 42 – 102	76,60 (20,27) 41 – 105	80,79 (18,04) 42 – 117
7 bis 11;11 Jahre (46)	77,46 (18,93) 45 – 118	80,72 (19,11) 45 – 120	82,54 (19,70) 46 – 133
12 bis 15;11 Jahre (29)	72,55 (19,07) 46 – 111	76,41 (20,96) 42 – 112	80,86 (21,83) 46 – 133
Ausmaß der Resektion			
unilobär (82)	77,67 (17,63) 44 – 118	80,33 (19,61) 40 – 120	85,11 (18,39) 46 – 133
multilobär (23)	67,65 (19,48) 42 – 109	68,95 (16,94) 45 – 107	70,75 (16,78) 42 – 97
Anfallsfrequenz präoperativ			
täglich Anfälle (60)	72,77 (18,18) 42 – 109	75,81 (18,59) 40 – 112	79,95 (18,53) 42 – 129
weniger als täglich (45)	79,08 (18,33) 48 – 118	80,53 (20,67) 41 – 120	84,64 (19,36) 46 – 133
Medikamente postoperativ			
kein/ein Medikament (83)	78,51 (18,56) 42 – 118	81,21 (19,67) 40 – 120	85,46 (18,77) 42 – 133
≥ zwei Medikamente (22)	64,03 (12,75) 46 – 82	65,11 (13,02) 42 – 89	68,77 (13,01) 46 – 88

Tabelle 8: IQ in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome a) zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Untersuchung, b) zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Untersuchung

Anfallsoutcome 6 Monate postoperativ	IQ präoperativ M (SD) range	IQ 6 Monate postoperativ M (SD) range
Engel IA * (59)	77,16 (19,15) 44 – 118	78,81 (20,36) 40 – 120
Engel I ** (20)	76,44 (15,72) 42 – 98	79,54 (16,25) 45 – 105
Engel II - IV (26)	70,91 (18,57) 46 – 109	74,32 (21,04) 42 – 119
Anfallsoutcome 24 Monate postoperativ	IQ 6 Monate postoperativ M (SD) range	IQ 24 Monate postoperativ M (SD) range
Engel IA * (47)	81,01 (20,37) 40 – 120	87,51 (17,85) 60 – 133
Engel I ** (31)	75,38 (16,67) 45 – 112	78,42 (18,06) 42 – 120
Engel II - IV (27)	75,13 (21,04) 42 – 119	76,38 (19,79) 46 – 116

Tabelle 9: Ergebnisse der Varianzanalysen der postoperativen IQ-Veränderungen

Faktor/Interaktion	Veränderung von prä zu PO1			Veränderung von PO1 zu PO2		
	df	F	p	df	F	P
Untersuchungszeitpunkt (UZP)	1	,062	,804	1	12,688	,001
UZP * Alter bei Operation	3	1,577	,200	3	2,644	,054
UZP * Anfallsoutcome	2	1,033	,360	2	3,555	,032
UZP * Anzahl Medikamente postoperativ	1	3,296	,073	1	3,610	,060
UZP * Anfallsfrequenz präoperativ	1	1,432	,234	1	,423	,517
UZP * Ausmaß der Resektion	1	1,639	,204	2	,316	,576
UZP * Dauer der Epilepsie	1	,000	,993	1	1,114	,294
Fehler (UZP)	95			95		

3.2.1 Postoperative Entwicklung der Gesamtgruppe

Für die frühe postoperative Phase war der Haupteffekt für den Faktor Testzeitpunkt nicht signifikant ($F_{(1)} = ,062$, $p = ,804$), es gab also keine signifikante Veränderung im durchschnittlichen IQ der Gesamtgruppe (von 75,47 auf 77,84 IQ-Punkte) während des frühen postoperativen Verlaufs (s. Abbildung 4).

Die Analyse der Veränderungen zwischen PO1 und PO2 ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Testzeitpunkt ($F_{(1)} = 12,688$, $p = ,001$), der auf einen Anstieg im IQ der Gesamtgruppe (von 77,84 auf 81,96 IQ-Punkte) zwischen erster und zweiter Nachuntersuchung zurückzuführen war.

Zur Überprüfung der Bedeutsamkeit des Anstiegs im IQ wurde die Effektstärke bestimmt¹⁰. Mit einem standardized response mean (SRM) von 0,66 ergab sich eine mittlere Effektstärke für die postoperative Veränderung im IQ über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum.

10 Aufgrund der extrem weit streuenden Testwerte in der Stichprobe wurde hierzu dem „standardized response mean“ (SRM: $(IQ_{PO2} - IQ_{prä}) / \text{Standardabweichung}(IQ_{PO2} - IQ_{prä})$) der Vorzug gegenüber der einfachen Effektstärke „d“ ($(IQ_{PO2} - IQ_{prä}) / \text{Standardabweichung}(IQ_{prä})$) gegeben, weil der SRM die Differenz zwischen den Testzeitpunkten an der *Streuung* der Werte statt am Mittelwert des ersten Testzeitpunktes relativiert.

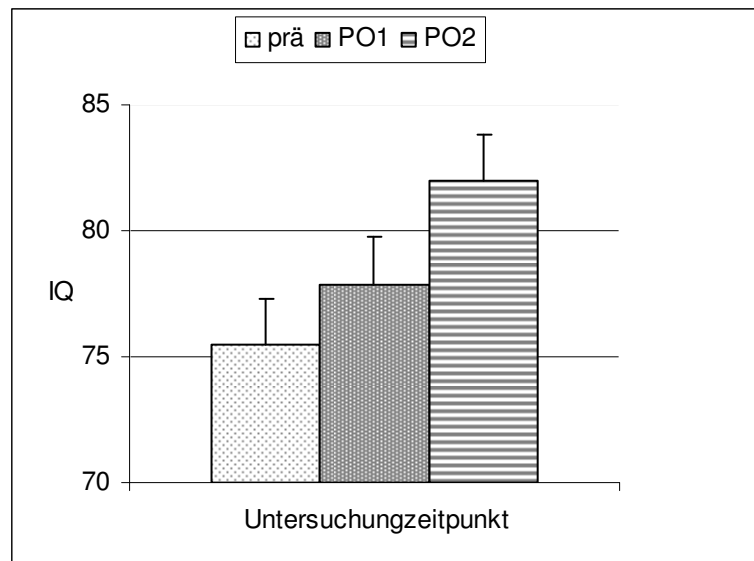


Abbildung 4: IQ-Veränderung der Gesamtgruppe über die drei Untersuchungszeitpunkte. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Eine signifikante Verbesserung der allgemein-kognitiven Leistungsfähigkeit der Gesamtgruppe zeigte sich nicht bereits im frühen, sondern erst im mittelfristigen postoperativen Verlauf (Bestätigung der Annahme aus Fragestellung 2).

3.2.1.1 Individuelle Veränderungen

Über die Analyse von Gruppenmittelwerten hinaus ist eine Betrachtung der Veränderungen auf individueller Ebene von besonderem Interesse, da Gruppenvergleiche relevante individuelle Veränderungen verschleiern können.

Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Veränderungen im IQ zwei Jahre nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff (IQ PO2-IQ prä) in Abhängigkeit vom Alter bei Operation, in Tabelle 10 finden sich die individuellen relevanten Veränderungen über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum. Als bedeutsame positive Veränderung wurde ein Zugewinn von mindestens 15 IQ-Punkten festgelegt, eine bedeutsame negative Veränderung sollte ab einem Verlust von zehn oder mehr IQ-Punkten gelten.

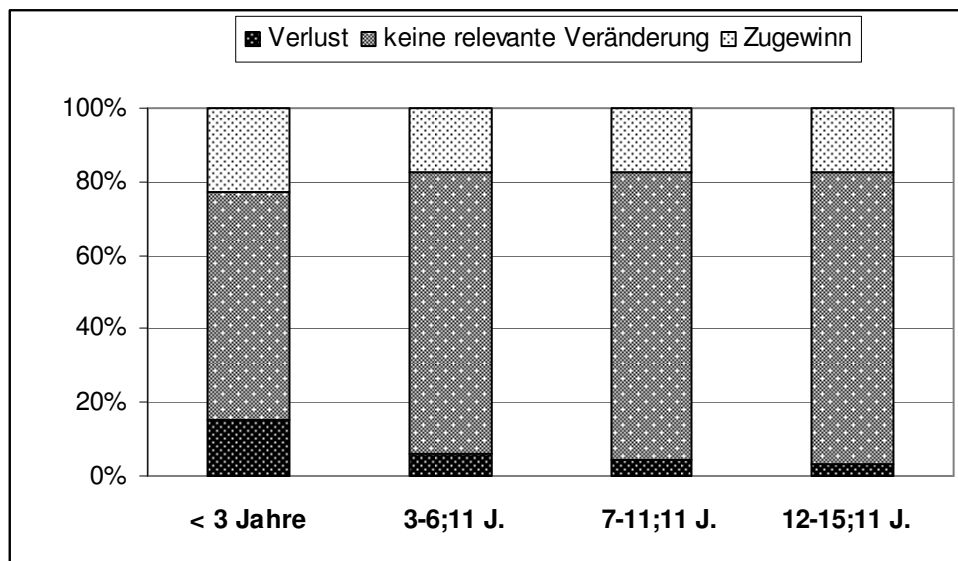


Abbildung 5: Anteil der Kinder mit Verlusten, ohne relevante Veränderung und mit Zugewinnen im IQ über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum in Abhängigkeit vom Alter bei Operation; Altersangaben in Jahre;Monate.

Wie Abbildung 5 zeigt, erwies sich die allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum für die Mehrheit der Kinder als stabil¹¹. Bei 80 von 105 Kindern (76,2%) bewegte sich die Veränderung zwischen +14 und -9 IQ-Punkten. Die Prozentzahlen reichten von 61,5% in der jüngsten Altersgruppe bis 79,3% in der ältesten Altersgruppe.

Sechs Kinder (5,7%) erlitten über den Nachuntersuchungszeitraum einen klinisch relevanten Verlust im IQ, gegenüber 19 Kindern (18,1%) mit einem klinisch bedeutsamen Zugewinn.

11 Ein stabiler Wert im IQ bedeutet bei Kindern eine kognitive Weiterentwicklung, die dem chronologischen Alter und dem kognitiven Niveau angemessen ist. Dies entspricht einer stabilen Rangposition in der Gruppe der Gleichaltrigen über die Zeit. Ein Verlust im IQ bedeutet nicht zwangsläufig einen Verlust zuvor erworbener Fähigkeiten, sondern in den meisten Fällen eine fehlende oder verlangsamte Weiterentwicklung.

Tabelle 10: Bedeutsame individuelle Veränderungen während des Nachuntersuchungszeitraums

-1: Verlust von 10 oder mehr IQ-Punkten; 0: Veränderung zwischen -9 bis +14 IQ-Punkten; 1: Zugewinn von 15 oder mehr IQ-Punkten.

		Veränderung prä - PO2			
		-1	0	1	gesamt
Veränderung prä - PO1	-1	2	7	1	10
	0	4	69	12	85
	1	0	4	6	10
	gesamt	6	80	19	105

Tabelle 10 lassen sich Angaben zu individuellen Veränderungen im frühen und mittelfristigen postoperativen Verlauf entnehmen.

Neunundsechzig von 105 Kindern (65,7%) wiesen weder im frühen noch im mittelfristigen postoperativen Verlauf relevante Veränderungen im IQ auf.

Zehn Kinder erlitten im frühen Verlauf relevante Verluste. Bei zweien dieser zehn Kinder blieb der Verlust im mittelfristigen Verlauf bestehen; sieben Kinder konnten den Verlust zwischen der ersten und zweiten Nachuntersuchung so ausgleichen, dass sie über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum keine relevante Veränderung zeigten. Ein Kind konnte den frühen Verlust nicht nur ausgleichen, sondern verbesserte sich mittelfristig derart, dass es über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum einen Zugewinn verzeichnete. Bei vier Kindern blieb der IQ im frühen postoperativen Verlauf zunächst unverändert, bei der zweiten Nachuntersuchung wiesen sie dann einen Verlust von mindestens 10 IQ-Punkten auf.

Zehn Kinder konnten im frühen Verlauf einen Zugewinn von mindestens 15 IQ-Punkten machen, bei vieren dieser Kinder sank der IQ zwischen der ersten und zweiten Nachuntersuchung auf das Niveau der präoperativen Untersuchung zurück. Sechs Kinder konnten ihre frühen Zugewinne beibehalten. Bei zwölf Kindern erreichten die Zugewinne erst über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum mindestens 15 IQ-Punkte.

3.2.2 Postoperative kognitive Entwicklung in Abhängigkeit vom Alter bei Operation

Für den frühen postoperativen Verlauf konnte keine signifikante Interaktion zwischen dem Untersuchungszeitpunkt und dem Alter bei OP ermittelt werden. ($F_{(3)} = 1,577$, $p = ,200$). Die Analysen zum mittelfristigen postoperativen Verlauf ergaben einen Trend für eine differentielle postoperative Entwicklung der Altersgruppen ($F_{(3)} = 2,644$, $p = ,054$).

Der Verlauf der postoperativen Entwicklung der jüngsten Altersgruppe unterschied sich, wie aus Abbildung 6 zu ersehen ist, deutlich vom Verlauf in den anderen Altersgruppen. Den Gruppenmittelwerten zufolge erlitten die jungen Kinder als einzige Altersgruppe im frühen postoperativen Verlauf einen Verlust, der durchschnittlich 2,16 (SD 12,31) IQ-Punkte betrug, während die Gruppenmittelwerte aller anderen Altersgruppen leicht anstiegen. Im mittelfristigen Verlauf von PO1 zu PO2 zeigte sich hingegen ein besonders großer Zuwachs im IQ der jüngsten Altersgruppe von durchschnittlich 11,46 (SD wiederum 12,31) IQ-Punkten.

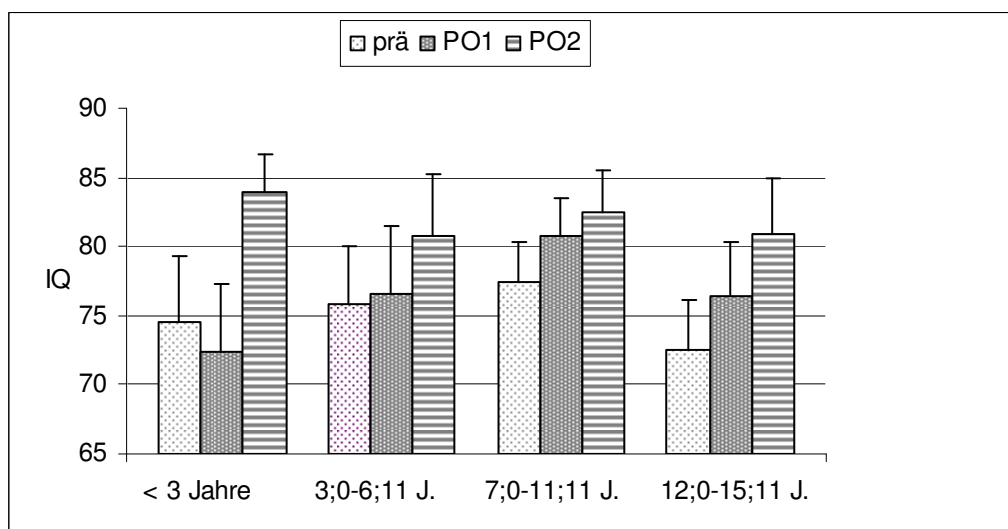


Abbildung 6: IQ-Veränderung über drei Untersuchungszeitpunkte in Abhängigkeit vom Alter bei Operation (Alter in Jahre;Monate). Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Die Veränderung im IQ zwischen erster und zweiter Nachuntersuchung in Abhängigkeit vom Alter bei Operation wurde daraufhin mit einer univariaten Varianzanalyse des Differenzwertes (IQ PO2-IQ PO1) näher untersucht. Über Post-Hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche wurden die Differenzwerte der einzelnen Altersgruppen miteinander verglichen.

Im mittelfristigen Verlauf wiesen die Kinder, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als drei Jahre waren, signifikant höhere Zugewinne im IQ auf als Kinder, die über sieben Jahre alt waren ($p = ,001$ für den Vergleich mit der Altersgruppe 7;0-11;11, $p = ,049$ vs. Altersgruppe 12;0-15;11), der Unterschied zwischen der jüngsten Altersgruppe und der Gruppe der 3;0 – 6;11 jährigen Kinder war marginal signifikant ($p = ,077$).

Eine univariate Varianzanalyse der IQ-Veränderung über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum (Differenzwert IQ PO2-IQ prä) ergab keinen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Altersgruppe ($F_{(3)} = 1,157$, $p = ,330$), alle posthoc-Vergleiche zwischen den einzelnen Altersgruppen waren nicht signifikant ($p_s > ,9$)

Die Annahme aus Fragestellung 3 hinsichtlich größerer postoperativer Zugewinne im IQ bei den jüngeren Kindern ist damit in dieser Form nicht bestätigt. Der Befund wird relativiert durch die differentiellen postoperativen Verläufe der jüngsten vs. der anderen Altersgruppen. Im frühen Verlauf kam es bei den jüngsten Kindern zu einer geringfügigen Abnahme im durchschnittlichen IQ, der Zugewinn im mittelfristigen Verlauf war für diese Altersgruppe am höchsten und statistisch verschieden von dem der anderen Altersgruppen.

Abbildung 7 enthält die postoperativen Verläufe der 13 Kinder der jüngsten Altersgruppe.

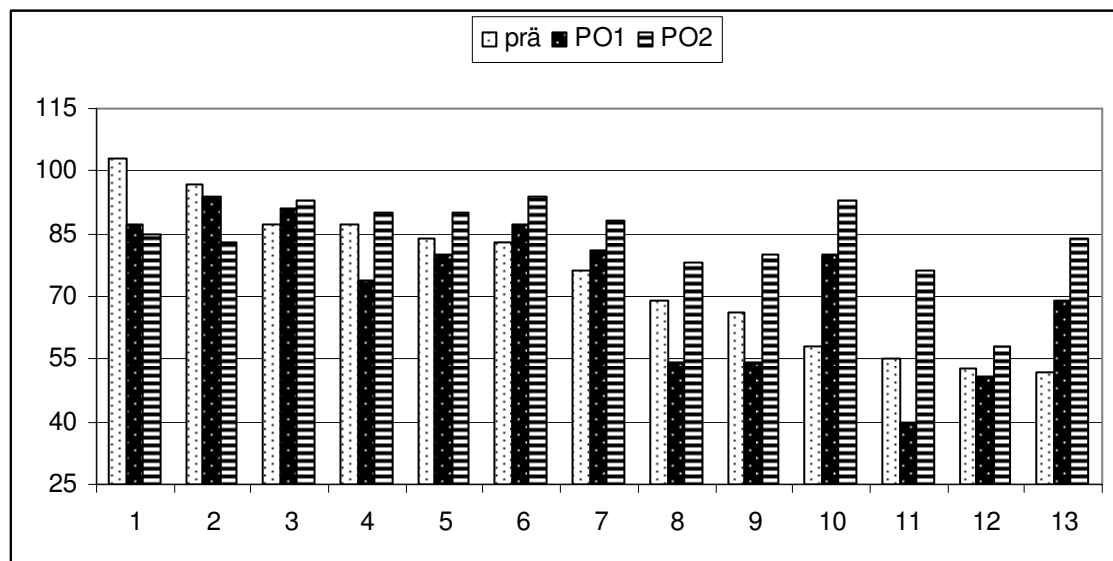


Abbildung 7: Untersuchungsergebnisse (IQs) zu den drei Untersuchungszeitpunkten der Kinder (n=13), die zum Zeitpunkt der Operation jünger als drei Jahre waren.

Fünf der 13 Kinder erlitten im frühen Verlauf einen als klinisch bedeutsam eingeschätzten Verlust von mindestens 10 IQ-Punkten. Vier dieser Kinder zählten zu der Gruppe der acht Kinder mit Resektionen im Temporallappen, das fünfte Kind war eines von dreien mit Frontallappenresektion. Zwei von fünf Kindern mit Tumoren und zwei von fünf Kindern mit FCDs erlitten frühe Verluste, eines von zwei Kindern mit Hippokampussklerose erlitt ebenfalls einen Verlust. Die Verluste wurden bei Kindern unterschiedlichen kognitiven Niveaus beobachtet. Es zeigte sich innerhalb dieser Altersgruppe eine zwar niedrige, aber negative Korrelation zwischen dem Differenzwert IQ PO1-IQ prä und dem präoperativen IQ ($r = -,34$; $p = ,26$). Der Differenzwert IQ PO1-IQ prä war für die jüngste Altersgruppe negativ, so dass eine negative Korrelation zwischen Differenzwert und präoperativem IQ eine geringere Einbuße bei höherem präoperativem IQ darstellt.

Im mittelfristigen Verlauf konnten vier der fünf Kinder mit frühen Verlusten diese wieder ausgleichen, ein Kind mit einem temporalen Tumor behielt im postoperativen Verlauf das niedrigere Niveau bei. Ein weiteres Kind mit temporalem Tumor zeigte über den Nachuntersuchungszeitraum einen abnehmenden IQ, der bei der zweiten Nachuntersuchung den kritischen Wert von -10 IQ-Punkten er-

reicht hatte. Im mittelfristigen Verlauf zeigte eine moderate und statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem positiven Differenzwert IQ PO2- IQ PO1 und dem präoperativen IQ ($r = -,665$, $p = 0,013$) in der jüngsten Altersgruppe einen höheren postoperativen Zugewinn bei niedrigerem präoperativen IQ.

3.2.3 Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome

Die Varianzanalysen der postoperativen IQ-Veränderungen ergaben keine signifikante Interaktion zwischen dem Faktor Untersuchungszeitpunkt und dem postoperativen Anfallsoutcome im frühen Verlauf ($F_{(2)} = 1,033$, $p = ,360$), anfallsfreie Kinder hatten keinen Entwicklungsvorteil gegenüber nicht anfallsfreien Kindern (s. Abbildung 8).

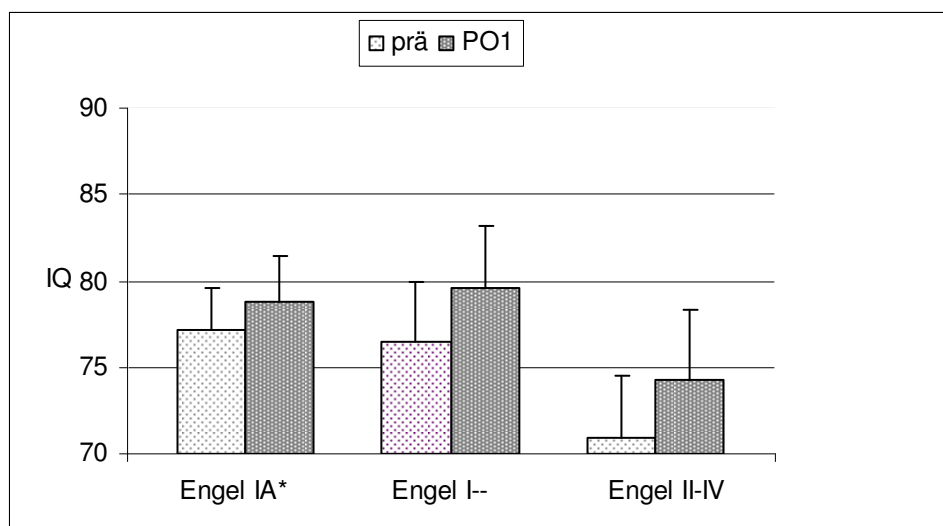


Abbildung 8: IQ-Veränderung von prä zu PO1 in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Im mittelfristigen Verlauf zeigte die signifikante Interaktion zwischen dem Faktor Untersuchungszeitpunkt und Anfallsoutcome ($F_{(2)} = 3,555$, $p = ,032$) hingegen einen differentiellen Entwicklungsverlauf in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome an (Abbildung 9). In einer univariaten Varianzanalyse der IQ-Veränderung zwischen PO1 und PO2 mit dem Anfallsoutcome als unabhängiger Variable erwies sich in Post-Hoc-Tests der Unterschied im Zugewinn zwischen den Kindern der

Engel IA*- Gruppe und der Gruppe Engel II-IV als statistisch signifikant ($p = ,023$). Die Kinder der Gruppe Engel I- nahmen eine Zwischenstellung ein, ihr Zugewinn unterschied sich nicht signifikant von dem der beiden anderen Gruppen ($p_s > ,1$).

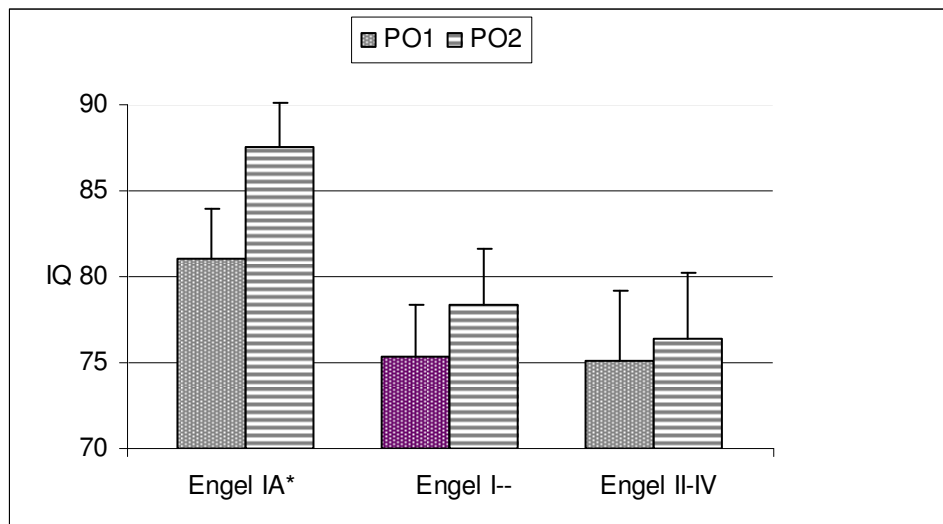


Abbildung 9: IQ-Veränderung von PO1 zu PO2 in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Im mittelfristigen Verlauf verzeichneten vollständig anfallsfreie Kinder, die darüber hinaus keine ETPs im Routine-EEG mehr hatten, einen größeren Anstieg im IQ als Kinder, die postoperativ nicht anfallsfrei waren. Der Unterschied zwischen anfallsfreien Kindern mit vs. ohne ETPs im Routine-EEG war nicht statistisch bedeutsam.

3.2.4 Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit von der Anzahl der postoperativ eingenommenen Medikamente

Die Interaktion zwischen dem Faktor Untersuchungszeitpunkt und der Anzahl der Medikamente postoperativ war für den frühen Verlauf marginal signifikant ($F_{(1)} = 3,296$, $p = ,073$) und für den mittelfristigen Verlauf signifikant ($F_{(1)} = 4,268$, $p = ,042$). Dieser Unterschied in der IQ-Veränderung zeigte sich nicht bei

Inspektion der Daten (Abbildung 10) und anhand eines t-tests für unabhängige Stichproben ($t_{(103)} = ,295$, $p = ,768$ für die IQ-Veränderung zwischen PO1 und PO2).

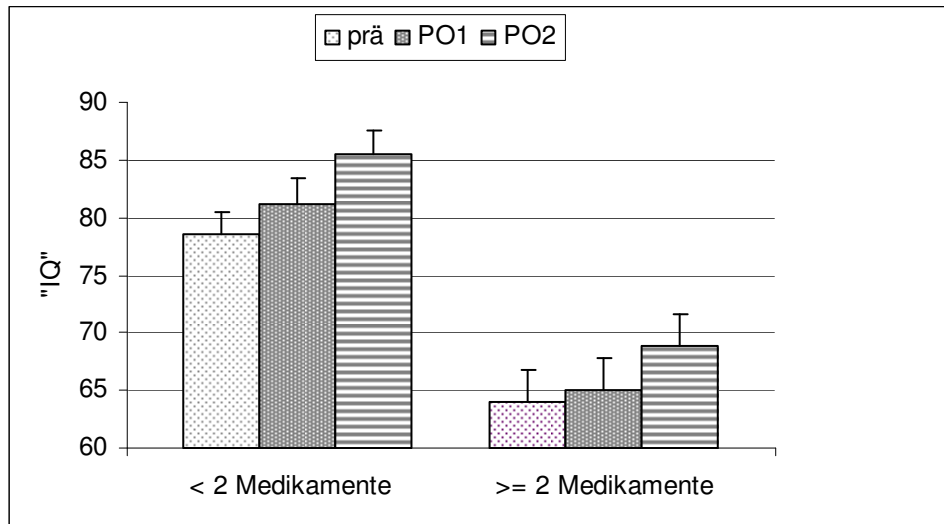


Abbildung 10: IQ-Veränderung über drei Untersuchungszeitpunkte in Abhängigkeit von der postoperativen Medikation. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Eine Überprüfung des Verhältnisses zwischen der Anzahl der postoperativ eingenommenen Medikamente und dem Anfallsoutcome ergab, dass diese Variablen nicht unabhängig voneinander waren (Chi-Quadrat = 27,867, $p < ,001$). Nur sieben der 78 anfallsfreien Kinder (Outcomegruppen Engel IA* und Engel I) nahmen zwei Jahre postoperativ noch zwei Medikamente ein, verglichen mit 15 der 27 Kinder, die postoperativ nicht anfallsfrei waren.

Wie Abbildung 11 zeigt, wiesen die Kinder, die postoperativ nicht anfallsfrei waren und nur ein Medikament einnahmen, im mittelfristigen postoperativen Verlauf einen leichten Rückgang im durchschnittlichen IQ auf, während alle anderen Gruppen numerische Zugewinne verzeichneten.

Die gefundene Interaktion zwischen dem Faktor Untersuchungszeitpunkt und der Anzahl der Medikamente war auf den Einfluss des Anfallsoutcomes zurückzuführen.

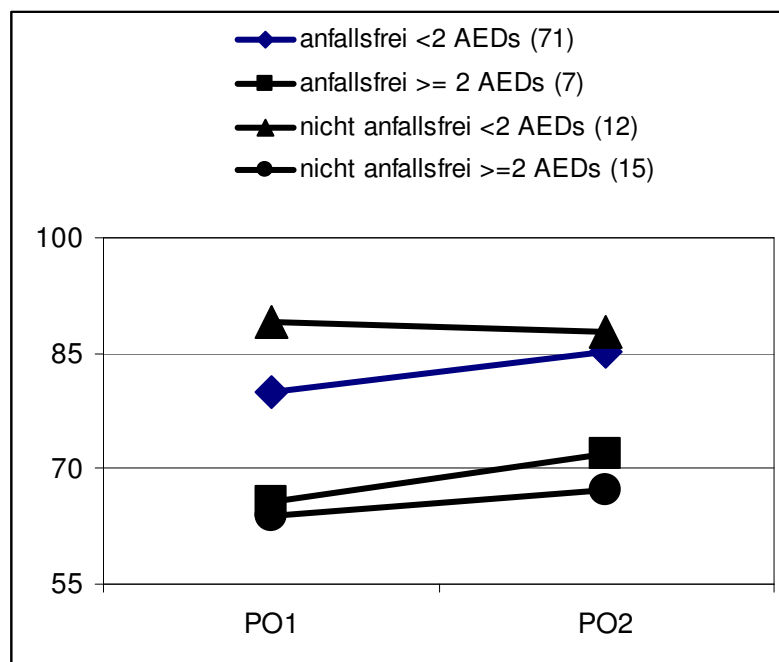


Abbildung 11: Postoperative Veränderung im IQ in Abhängigkeit von der Anzahl der postoperativen Medikamente (AEDs) und dem Anfallsoutcome, (n in Klammern).

Der Faktor Anzahl der Medikamente erwies sich sowohl im frühen als auch im mittelfristigen postoperativen Verlauf als hoch signifikanter Zwischengruppeneffekt ($F_{(1)} = 14,798$ bzw. $F_{(1)} = 13,426$, $ps = ,000$): Kinder, die postoperativ mit keinem oder nur einem Medikament behandelt wurden, erzielten prä- und postoperativ signifikant höhere Werte als Kinder unter Polytherapie (s. Abbildung 10).

3.2.5 Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit von der präoperativen Anfallsfrequenz

Die Varianzanalysen der frühen und mittelfristigen postoperativen IQ-Veränderungen ergaben keine signifikante Interaktion des Faktors Untersuchungszeitpunkt mit der präoperativen Anfallsfrequenz ($F_{(1)} = 1,432$, $p = ,234$ bzw. $F_{(1)} = ,423$, $p = ,517$). Vergleicht man die postoperativen Veränderungen der Kinder, die präoperativ tägliche vs. nicht tägliche Anfälle hatten, innerhalb der einzelnen Anfallsoutcome-Gruppen, werden Unterschiede in Abhängigkeit

vom Anfallsoutcome deutlich (s. Abbildung 12). Kinder, die präoperativ tägliche Anfälle hatten und postoperativ das beste Anfallsoutcome erzielten, konnten die größten postoperativen Zugewinne machen.

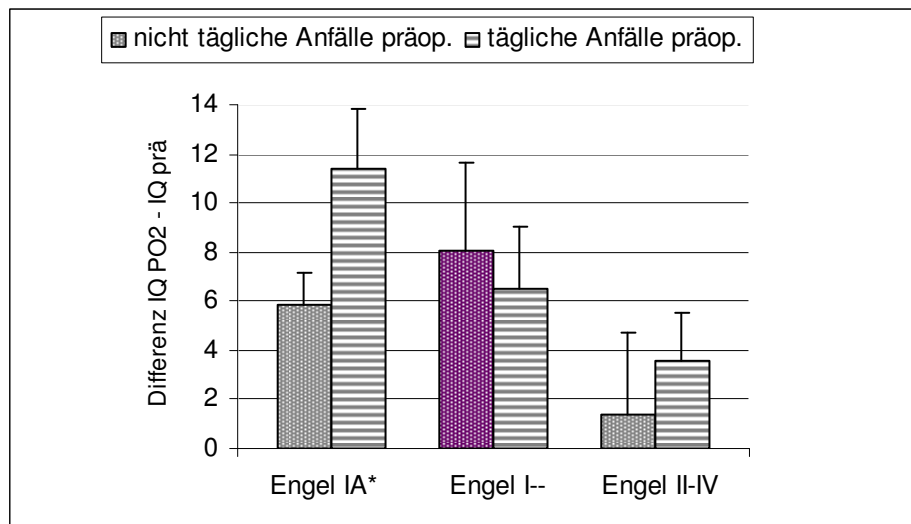


Abbildung 12: IQ-Veränderung in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome und der präoperativen Anfallsfrequenz. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Anfallsfreie Kinder der Outcome-Gruppe Engel I⁻ zeigten diesen Effekt hingegen nicht.

3.2.6 Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Resektion und der Dauer der Epilepsie

Das Ausmaß der Resektion, d.h. ob eine uni- oder eine multilobäre Resektion bzw. Hemisphärotomie durchgeführt wurde, war weder im frühen noch im mittelfristigen postoperativen Verlauf bedeutsam für die weitere kognitive Entwicklung. Auch die Dauer der Epilepsie vor dem chirurgischen Eingriff hatte keine differentiellen Auswirkungen auf die postoperative kognitive Entwicklung (s. Tabelle 9).

4. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben den erwarteten Einfluss verschiedener Faktoren auf die allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit von Kindern mit schweren Epilepsien sowie auf die kognitive Entwicklung nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff teilweise bestätigt. Die Ergebnisse sollen im Folgenden einzeln in Bezug auf die jeweilige Fragestellung diskutiert werden.

4.1 Kognitive Leistungsfähigkeit von Kindern mit therapieresistenten symptomatisch-fokalen Epilepsien

Die Untersuchung des IQs in Abhängigkeit von potentiell bedeutsamen Faktoren ergab zusammengefasst folgendes Bild: Kinder mit einem frühen Anfallsbeginn vor dem Alter von zwei Jahren wiesen im Mittel geringere kognitive Leistungen auf als Kinder mit späterem Anfallsbeginn. Kinder unter Polytherapie erzielten signifikant schlechtere Werte als Kinder mit nur einem oder keinem Antiepileptikum. Dieser Unterschied zeigte sich in der Tendenz getrennt für Kinder mit täglichen vs. nicht täglichen Anfällen. Der Einfluss der Anfallsfrequenz erwies sich als marginal bedeutsam und wurde von der Anzahl der Medikamente beeinflusst. Kinder mit Tumoren waren kognitiv weniger beeinträchtigt als Kinder mit anderen Ätiologien. Die Dauer der Epilepsie sowie die Fokuslateralisation hatten keinen Einfluss auf den IQ. Trotz großer numerischer Unterschiede ergab sich im Gesamtmodell kein statistisch bedeutsamer Einfluss der Fokuslokalisation, der Effekt der Fokuslokalisation auf den IQ wurde durch die Anzahl der Medikamente beeinflusst.

4.1.1 Einfluss des Alters bei Anfallsbeginn

Die Beobachtung, dass das kognitive Niveau bei Kindern mit frühem Anfallsbeginn besonders niedrig ausfällt, steht im Einklang mit verschiedenen Studien bei Kindern und Erwachsenen (Bulteau et al., 2000; Hermann et al., 2002; Nolan et al., 2003, Vasconcellos et al., 2001). Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Kinder mit einem Anfallsbeginn vor dem Alter von zwei Jahren wiesen in der präoperativen Untersuchung ein signifikant niedrigeres kognitives Niveau auf als Kinder mit späterem Anfallsbeginn.

Die Gründe für diesen Alterseffekt werden in den besonderen Bedingungen des sich entwickelnden Gehirns gesehen. Die frühe Hirnentwicklung ist gekennzeichnet durch eine rapide Zunahme an Gewicht, verursacht durch dendritische Aussprossungen mit Synapsenbildung sowie zunehmende Myelinisierung. Es erscheint plausibel, dass epileptische Aktivität in dieser besonderen Wachstumsphase besonders schädigende Auswirkungen hat, allerdings stammen experimentelle Daten zu dieser Frage ausschließlich aus Tierversuchen.

Ein Zusammenhang zwischen frühen Anfällen und strukturellen Veränderungen des Gehirns bei Patienten mit chronischen Temporallappenepilepsien konnte von Hermann et al. (2002) gezeigt werden. Die Autoren stellten fest, dass Patienten mit Anfallsbeginn in der Kindheit nicht nur schlechtere Gedächtnisleistungen aufwiesen als Patienten mit Anfallsbeginn im Erwachsenenalter, sondern auch generell ein niedrigeres allgemein-kognitives Niveau und Beeinträchtigungen in verschiedenen, z.B. frontallirnassoziierten neuropsychologischen Funktionen zeigten. Patienten mit Anfallsbeginn in der Kindheit hatten zugleich in der Magnetresonanztomografie ein geringeres Volumen der weißen Substanz in temporalen und extratemporalen Regionen. Diese Volumenreduktion der weißen Substanz war assoziiert mit einem signifikant schlechteren kognitiven Status.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied im kognitiven Niveau zwischen Kindern unter 16 Jahren mit Anfallsbeginn vor vs. nach der Vollendung des zweiten Lebensjahres festgestellt werden. Diese Einteilung wurde in Anlehnung an die Studie von Vasconcellos et al. (2001) gewählt, die in einem Kollektiv epilepsiechirurgisch behandelter Kinder eine signifikant höhere Rate an Intelligenzminderungen ($IQ < 70$) bei Patienten mit einem Anfallsbeginn vor dem Alter von zwei Jahren verglichen mit Patienten mit späterem Anfallsbeginn fanden.

4.1.2 Einfluss der antiepileptischen Medikation

Kinder, die zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Untersuchung mit mehr als einem Antiepileptikum behandelt wurden, erzielten in der Untersuchung, wie erwartet, signifikant schlechtere Werte als Kinder, die ein oder kein Antiepileptikum einnahmen. Medikamentöse Polytherapie hat sich in verschiedenen Studien als Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen erwiesen. Dieser Befund kann allerdings nicht ohne weiteres als ein Indiz für einen eindeutigen kausalen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Medikamente und beeinträchtigter Kognition gewertet werden. Eine Polytherapie wird in der Regel nur dann initiiert, wenn ein Antiepileptikum trotz hoher Dosierung nicht ausreicht, um eine befriedigende Anfallskontrolle zu erreichen. Die Anzahl der Medikamente könnte daher indirekt ein Indiz für die Schwere der Epilepsie sein. Deckers et al. (2001) fanden in einer randomisierten doppelt-verblindeten Studie bei Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien keinen Unterschied in neuropsychologischen Leistungen zwischen Patienten unter Poly- vs. Monotherapie, wenn die Dosierungen („drug load“) äquivalent waren.

4.1.3 Einfluss der Anfallsfrequenz

Der Zusammenhang zwischen Anfallsfrequenz und kognitivem Niveau war in der vorliegenden Stichprobe nicht so eindeutig gegeben wie in anderen vergleichbaren Studien (z.B. Vasconcellos et al., 2001). Kinder mit täglichen Anfällen erzielten numerisch geringere Leistungen als Kinder mit nicht täglichen Anfällen, im Gesamtmodell wurde der Einfluss der Anfallsfrequenz von anderen Variablen überlagert. So lag z.B. das kognitive Niveau der Kinder mit täglichen Anfällen unter Monotherapie über dem Niveau der Kinder mit nicht täglichen Anfällen unter Polytherapie. Es ist nicht auszuschließen, dass bei der letzteren Gruppe die niedrigere Anfallsfrequenz mit hoch dosierter Polytherapie um den Preis entsprechender kognitiver Auswirkungen erkaufte wurde. Eine ähnliche Konstellation von paradoxen Zusammenhängen zwischen Anfallsfrequenz und kognitivem Niveau wurde auch von Bulteau et al. (2000) beobachtet. Die Autoren fanden in ihrer Stichprobe zwar grundsätzlich einen Zusammenhang zwischen höherer Anfallsfrequenz und niedrigeren kognitiven Leistungen, aber die

Gruppe der Kinder, die in dem Jahr vor der neuropsychologischen Untersuchung keine Anfälle hatte, wies einen besonders niedrigen IQ auf. Es wurden keine Angaben zur Medikation für diese Gruppe gemacht. Die Autoren charakterisierten die Gruppe als „stabilisierte Epilepsie mit frühem Anfallsbeginn“.

Anhand der vorliegenden Daten kann nicht eindeutig geklärt werden, ob die gefundenen Gruppenunterschiede in Abhängigkeit von der Anfallsfrequenz und der Anzahl der Medikamente auf den Einfluss von häufigen Anfällen und Polytherapie zurückzuführen oder ob diese Parameter Ausdruck einer besonders schweren Grunderkrankung sind.

4.1.4 Einfluss der Ätiologie

Kinder mit Tumoren erwiesen sich in dieser Stichprobe als kognitiv weniger beeinträchtigt als Kinder mit anderen Ätiologien. In Übereinstimmung mit dem besseren Abschneiden der Kinder mit Tumoren fand Lendt (1998) in einer Gruppe von Kindern mit Temporallappenepilepsien einen signifikanten Einfluss der Variable Ätiologie auf verschiedene kognitive Leistungen: Kinder mit gutartigen Tumoren zeigten unabhängig von der Fokussseite in der Regel keine Beeinträchtigungen in figuralen Gedächtnis- sowie sprachlichen Leistungen, während bei Kindern mit Ammonshornsklerose oder corticalen Fehlbildungen in der Mehrzahl Leistungsdefizite in diesen Bereichen bestanden. In einer Studie von Mabbott & Smith (2003) erzielten Kinder mit Tumor-assoziierten Epilepsien bessere Leistungen in einer sprachlichen Gedächtnisaufgabe als Kinder mit anderen Ätiologien. Bessere allgemein-kognitive Leistungen bei Tumoren im Vergleich mit anderen Läsionen wurden auch bei erwachsenen Patienten mit Temporallappenepilepsien gefunden (McMillan et al., 1987, York et al., 2003).

In der vorliegenden Arbeit hatten die Kinder mit Tumoren einen signifikant späteren Anfallsbeginn als die Kinder mit anderen Ätiologien (4,79 vs. 3,09 Jahre; $T_{(48,27)} = 2,227$, $p = ,031$), so dass hier ein konfundierender Einfluss des Alters bei Anfallsbeginn auf den IQ vorliegen könnte. Ein Vergleich der IQs der Kinder mit vs. ohne Tumore unter statistischer Berücksichtigung des Alters bei Anfallsbeginn ergab allerdings unverändert einen signifikanten Unterschied im IQ zugunsten der Kinder mit Tumoren ($F_{(1)} = 4,226$, $p = ,042$). Eine weitere Erklärung

für diese Befunde könnte in der Läsionsausdehnung liegen. Tumore sind enger begrenzt als die meisten der anderen Ätiologien. Die Hippokampussklerose stellt zwar an sich auch eine begrenzte Läsion dar, doch es lässt sich spekulieren, dass Ereignisse, die die Entwicklung einer Hippokampussklerose begünstigen (IPs), möglicherweise eine diffusere Schädigung hinterlassen (siehe 1.2.1.1).

Allerdings fanden Klein et al. (2000) bei Kindern mit unilateralen Malformationen der kortikalen Entwicklung einen signifikanten Leistungsvorteil der Kinder mit umschriebenen unilateralen Läsionen im Sinne von Tumoren gegenüber Kindern mit diffusen unilateralen Läsionen im Sinne von FCDs, auch wenn die Läsionsausdehnung und das Alter bei Anfallsbeginn statistisch kontrolliert wurden. Es gibt derzeit keine plausiblen Annahmen zum relativen Vorteil von Tumoren gegenüber anderen Ätiologien, die nicht das Ausmaß des betroffenen Hirnareals bzw. eine mögliche Bilateralität verschiedener anderer Pathologien einbeziehen.

4.1.5 Einfluss der Fokuslokalisierung

Die Gruppenmittelwerte in Abhängigkeit von der Fokuslokalisierung fielen zwar sehr unterschiedlich aus, unter dem Einfluss anderer Variablen des Gesamtmodells erwies sich der Einfluss auf den IQ aber als nicht signifikant. Läsionen im Frontallappen scheinen dabei anderen Einflüssen zu unterliegen als Läsionen im Temporallappen, wie ein Vergleich der Gruppenunterschiede in Abhängigkeit von der Anzahl der Medikamente zeigte. Als Gesamtgruppe erzielten Kinder mit Frontallappenepilepsien ähnliche Ergebnisse wie Kinder mit Temporallappenepilepsien und numerisch bessere Ergebnisse als Kinder mit multilobären Epilepsien. Die Subgruppe der Kinder mit Frontallappenepilepsien, die mit einer Polytherapie behandelt wurde, unterschied sich allerdings nicht von Kindern mit multilobären Epilepsien.

4.1.6 Einfluss der Seite der Schädigung

Differentielle Effekte von links- vs. rechtshemisphärischen Läsionen zeigen sich bei Kindern mit Epilepsie weniger deutlich als bei Erwachsenen. Dies gilt auch für spezifische Funktionsbereiche wie Gedächtnis oder sprachliche Leistungen bei Kindern mit Temporallappenepilepsien (Lendt, 1998).

Ein differentieller Einfluss der Schädigungsseite auf die globale allgemein-kognitive Leistungsfähigkeit von Kindern mit schweren Epilepsien konnte in dieser Arbeit nicht festgestellt werden. Einschränkend muss angemerkt werden, dass angesichts der großen Altersspanne der Kinder in dieser Studie als kognitives Maß lediglich der Gesamt-IQ aus verschiedenen Intelligenztestverfahren herangezogen wurde. Spezifische Vergleiche der Auswirkungen einer links- vs. rechtshemisphärischen Fokuslateralisation auf sprachliche und visuell-räumliche Leistungen konnten daher nicht durchgeführt werden. Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen aber denen von Westerveld et al. (2000) aus einer Studie an über 80 Schulkindern mit Temporallappenepilepsien (TLE). Die Autoren fanden vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff keinen Unterschied im Verbal- oder Handlungs-IQ zwischen Kindern mit links- vs. rechtsseitiger TLE. Darüber hinaus zeigten in getrennten Analysen Kinder mit linksseitiger und mit rechtsseitiger TLE keinen Unterschied zwischen Verbal- und Handlungs-IQ. Die Fokuslateralisation hatte also weder innerhalb noch zwischen den Gruppen einen differentiellen Einfluss auf typischerweise der linken bzw. rechten Hemisphäre zugeordnete kognitive Funktionen.

Ein Grund für den fehlenden Einfluss der Seite der Schädigung, wie er von Westerveld et al. (2000) berichtet wurde, könnte unmittelbar im Vorliegen einer Epilepsie liegen. Frühe linkshemisphärische Schädigungen können zu einer atypischen Sprachdominanz, d.h. einer Reorganisation der Sprachfunktionen in der rechten Hemisphäre führen. Unter dieser Bedingung sind nicht mehr die „klassischen“ Muster hemisphärischer Spezialisierung kognitiver Funktionen zu beobachten (Lidzba et al., 2006). Es konnte gezeigt werden, dass bereits die epileptische Aktivität unabhängig von einer Schädigung des eloquenten Cortex Auswirkungen auf die Sprachdominanz haben kann (Helmstaedter et al., 2006; Janszky et al., 2006).

4.1.7 Einfluss der Dauer der Epilepsie

Zum Einfluss der Dauer der Epilepsie auf die kognitive Leistungsfähigkeit liegen in der Literatur unterschiedliche Befunde vor. In der vorliegenden Stichprobe konnte kein entsprechender Einfluss gefunden werden. Es muss aber berücksichtigt werden, dass sich die hier erhobenen Daten auf den Zeitpunkt kurz vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff bezogen. Gerade bei Kindern wird ein epilepsiechirurgischer Eingriff umso eher erwogen, wenn es Anzeichen für eine Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung gibt. Kinder mit stabilen kognitiven Entwicklungsverläufen werden häufig erst spät an ein Epilepsiezentrum überwiesen. Für eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Dauer der Epilepsie und Kognition stellt daher ein epilepsiechirurgisches Kollektiv möglicherweise eine weniger geeignete Datenbasis dar, denn eine längere Dauer der Epilepsie kann in dieser Gruppe ein Indikator für eine weniger kognitiv beeinträchtigende Epilepsie sein. Dies ließe eine Abschwächung des Zusammenhangs zwischen längerer Dauer und niedrigerem kognitiven Niveau erwarten.

4.2 Postoperative Veränderungen der allgemein-kognitiven Leistungsfähigkeit

4.2.1 Postoperative Entwicklung der Gesamtgruppe über einen Nachuntersuchungszeitraum von zwei Jahren

Die Analyse der Daten zur postoperativen kognitiven Entwicklung ergab, dass Entwicklungsverbesserungen auf Gruppenebene nicht bereits im frühen, sondern erst im mittelfristigen Verlauf beobachtbar waren. Der Vergleich zwischen den zwei postoperativen Untersuchungszeitpunkten, aber nicht der Vergleich zwischen prä- und erstem postoperativen Untersuchungszeitpunkt zeigte eine signifikante Verbesserung im IQ.

Eltern berichten anlässlich der ersten postoperativen Nachuntersuchung häufig über positive Entwicklungen ihrer Kinder, die auch von schulischer Seite bestätigt werden. Diese schlagen sich aber in der neuropsychologischen Untersuchung nicht notwendigerweise in einem höheren IQ nieder. Die deutlichsten Veränderungen nehmen Eltern und Lehrer in der Aufmerksamkeits- und Kon-

zentrationenfähigkeit war. Aus entwicklungspsychologischer Sicht kann argumentiert werden, dass Kinder durch eine verbesserte Interaktion mit ihrer sozialen und dinglichen Umwelt besser von Entwicklungsimpulsen profitieren können. Dies sollte sich nicht im kurzfristigen, sondern erst im mittelfristigen Verlauf in verbesserten Testwerten niederschlagen. Für diese Sichtweise spricht, dass hinsichtlich der Aufmerksamkeitsleistungen bei Kindern nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bereits ein Jahr postoperativ signifikante Verbesserungen festgestellt werden konnten (Lendt, 1998; Lendt et al., 2002).

Aus neuropsychologischer Sicht ist zu erwarten, dass Reorganisationsprozesse erst längerfristig zu verbesserten kognitiven Leistungen führen können. Geht man davon aus, dass schwere Epilepsien im Verlauf mit einer Abnahme des IQs verbunden sind, wie es sich bei Kindern abzeichnet, so ist im Umkehrschluss nicht zu erwarten, dass nach chirurgisch erzielter Anfallsfreiheit bereits kurz nach dem Eingriff eine messbare Verbesserung im IQ zu verzeichnen ist.

Auch Smith et al. (2004), die für ihre Stichprobe operierter Kinder ein postoperatives Intervall von einem Jahr wählten und innerhalb dieses Zeitraums keine bedeutsame Veränderung im IQ feststellten, argumentierten, dass ein Jahr möglicherweise ein zu kurzer Zeitraum sei, um Prozesse der Reorganisation in einem höheren IQ sichtbar werden zu lassen.

Die vorliegenden Ergebnisse decken sich vordergründig nicht mit den Befunden anderer Studien, die überwiegend keine Veränderungen im Gesamt-IQ nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Kindern feststellten (Adams et al., 1990; Gilliam et al., 1997; Korkman et al., 2005; Kuehn et al., 2002; Meyer et al., 1986; Smith et al., 2004; Szabó et al., 1998; Williams et al., 1998). Ein geringer, aber signifikanter Anstieg des Gesamt-IQs (GIQ) wurde lediglich von Lewis et al. (1996) nach einem durchschnittlichen follow-up von 4,8 Jahren gefunden.

Bei Betrachtung der individuellen postoperativen Veränderungen erwies sich das kognitive Niveau bei der Mehrzahl der Kinder über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum als stabil, d.h. die IQ-Veränderungen lagen zwischen +14 und -9 IQ-Punkten (80/105, 76,2%). Einbußen (6/105, 5,7%) waren deutlich seltener als Zugewinne (19/105, 18,1%).

Die in dieser Stichprobe gefundenen postoperativen Zugewinne im IQ und die Rate an individuellen bedeutsamen Verbesserungen waren deutlich höher als in anderen Outcomestudien. Zum Teil kann dies durch variable bzw. kurze Nachuntersuchungszeiträume der anderen Studien erklärt werden. So erfolgte die postoperative Untersuchung der von Westerveld et al. (2000) untersuchten Kinder zwischen sechs bis 60 Monate postoperativ. Die Autoren fanden in ihren Daten einen Trend zu besserem postoperativen Outcome nach längerem follow-up. Die vorliegenden Daten zum frühen vs. mittelfristigen Verlauf weisen auf die Bedeutung von homogenen Nachuntersuchungszeiträumen zur Einschätzung der postoperativen kognitiven Entwicklung hin.

Das kognitive Ausgangsniveau stellt einen weiteren potentiellen Einflussfaktor dar. Der präoperative IQ der Gesamtgruppe lag deutlich unter dem in zahlreichen anderen Outcomestudien berichteten kognitiven Niveau (Gilliam et al., 1997; Lewis et al., 1996; Miranda & Smith, 2001; Smith et al., 2004; Szabó et al., 1998; Williams et al., 1998; Westerveld et al., 2000). Diese Studien bezogen aber explizit nur Kinder mit einem IQ von mindestens 70 ein, Intelligenzminderungen stellten ein Ausschlusskriterium dar. Das kognitive Ausgangsniveau in der vorliegenden Stichprobe war zwar niedrig, aber statistisch signifikant negativ mit der postoperativen kognitiven Veränderung korreliert ($r = -,215$, $p = ,027$), so dass bei niedrigerem Ausgangsniveau ein höherer Zugewinn im IQ zu erwarten war. Unterschiede im kognitiven Outcome zwischen verschiedenen Studien können daher durch Stichprobenselektion beeinflusst sein.

Da die Kinder prä- und postoperativ mit demselben Testverfahren untersucht wurden, könnten Wiederholungseffekte für den beobachteten Anstieg im IQ verantwortlich sein. Gegen eine solche Annahme spricht der postoperative Verlauf der Veränderungen. Die Spanne zwischen der prä- und der ersten postoperativen Untersuchung betrug im Mittel 8,6 Monate, verglichen mit einem Zeitintervall von durchschnittlich 17,3 Monaten zwischen der ersten und der zweiten postoperativen Untersuchung. Nach dem längeren Zeitintervall war also ein höherer Zuwachs im IQ zu verzeichnen als nach dem kürzeren Zeitintervall, so dass es nicht plausibel erscheint, die vorliegenden Ergebnisse als Testwiederholungseffekte zu interpretieren.

4.2.2 Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit vom Alter bei Operation

Entgegen der ursprünglichen Annahmen ließ sich aus den vorliegenden Ergebnissen kein Vorteil für die kognitive Entwicklung nach einem besonders frühen epilepsiechirurgischen Eingriff ersehen. Die Veränderungen zwischen präoperativer und letzter postoperativer Untersuchung unterschieden sich, über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum betrachtet, nicht in Abhängigkeit vom Alter bei Operation.

Allerdings belegen die Daten für die vorliegende Stichprobe eine differentielle postoperative Entwicklung in Abhängigkeit vom Alter. Die jüngsten Kinder, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als drei Jahre alt waren, erlitten im Gruppenmittel in den ersten Monaten nach dem Eingriff leichte Einbußen im IQ, alle anderen Altersgruppen hatten dagegen im Durchschnitt einen numerischen Anstieg. Diese IQ-Verluste im frühen Verlauf konnten die jüngsten Kinder im mittelfristigen Verlauf nicht nur ausgleichen, sondern darüber hinaus im Gruppenmittel deutlichere Zugewinne machen als alle anderen Altersgruppen.

Diese Befunde sprechen zunächst für eine besonders große Vulnerabilität von sehr jungen Kindern im frühen postoperativen Verlauf. Entsprechende Daten liegen nach Wissen der Autorin bisher nicht vor.

Im mittelfristigen postoperativen Verlauf zeigten gerade die früh operierten Kinder besonders große Entwicklungsfortschritte. Dies lässt sich als Hinweis auf die besondere Plastizität des sehr jungen Gehirns werten.

Nach dieser Sichtweise stellen sowohl Vulnerabilität als auch Plastizität bei sehr jungen Kindern stärkere Einflussfaktoren dar als bei älteren Kindern: Der frühe Eingriff am sich entwickelnden Gehirn könnte zunächst zu Adaptationsproblemen führen. Aufgrund der Plastizität des jungen Gehirns könnte im Langzeitverlauf die Anfallskontrolle hingegen zu einer deutlich verbesserten kognitiven Entwicklung beitragen.

Alternativ kann nicht ausgeschlossen werden, dass besonders die jungen Kinder die Operationsphase als besonders traumatisch erlebten und zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung noch wenig kooperativ und ängstlich waren. Tatsächlich mussten einige Kinder wegen fehlender neuropsychologischer Daten

aus der Stichprobe ausgeschlossen werden, weil sie zum ersten Nachuntersuchungszeitpunkt überaus ängstlich auf die Krankenhaussituation reagierten und die Untersuchung verweigerten. Allerdings waren diese Kinder überwiegend im jungen Vorschulalter zwischen ca. drei und fünf Jahren, so dass eine besondere Traumatisierung der jüngsten Altersgruppe wenig plausibel erscheint.

Einschränkend muss angemerkt werden, dass es sich bei den Kindern unter drei Jahren mit 13 Kindern um eine sehr kleine Gruppe handelte. Nach Wissen der Autorin liegen bisher keine Studien zum kognitiven Outcome nach Epilepsiechirurgie vor, in denen systematische Analysen zum Outcome in Abhängigkeit vom Alter bei Operation unter Einschluss sehr junger Kinder durchgeführt wurden. Zur Klärung der Frage nach der Altersabhängigkeit mit besonderer Berücksichtigung der sehr jungen Kinder bedarf es weiterer Untersuchungen.

4.2.3 Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit vom Anfallsoutcome

Die chirurgisch induzierte Anfallskontrolle hatte im frühen postoperativen Verlauf einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die weitere kognitive Entwicklung der Kinder dieser Gruppe. Ein fehlender Einfluss des Anfallsoutcomes auf postoperative kognitive Veränderungen wurde in verschiedenen Untersuchungen gefunden (Lendt et al., 2002; Sherman et al., 2003; Smith et al., 2004).

Im mittelfristigen Verlauf zeigte sich hingegen ein bedeutsamer Einfluss des Anfallsoutcomes auf die postoperative Entwicklung, der auf besonders große Zuwächse der Kinder zurückzuführen war, die postoperativ völlig anfallsfrei waren und keine epilepsietypischen Potentiale im postoperativen Routine-EEG zeigten.

In der aktuellen Diskussion um die Auswirkung von Epilepsie auf die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit bei Kindern spielen zunehmend die kumulativen negativen Auswirkungen von subklinischer epileptischer Aktivität (ETPs) im Langzeitverlauf eine Rolle (Aldenkamp & Arends, 2004; Holmes & Lenck-Santini, 2006; Koop et al., 2005). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich im Umkehrschluss der derzeitigen Diskussion entsprechend deuten:

Nicht die Anfallsfreiheit allein, sondern zusätzlich die Freiheit von subklinischer epileptischer Aktivität führt demnach im Langzeitverlauf zu einer Verbesserung der kognitiven Entwicklung.

Die Größenordnung der gefundenen IQ-Veränderungen bei den Kinder der Gruppe Engel IA* war angesichts des relativ kurzen Nachuntersuchungszeitraums von zwei Jahren eher hoch. Dies ist nach Wissen der Autorin die erste Untersuchung, die diese Variable in der Analyse des postoperativen kognitiven Outcomes berücksichtigt; eine Replikation an anderen Stichproben ist daher erforderlich, um die Daten sinnvoll interpretieren zu können.

4.2.4 Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit von der Medikation

Während die vorliegenden Daten keinen Hinweis auf eine differentielle postoperative Entwicklung in Abhängigkeit von der Anzahl der postoperativ eingenommenen Medikamente gaben, wurde die Interaktion zwischen dem Untersuchungszeitpunkt und der Medikation im Gesamtmodell signifikant. Bei genauerer Betrachtung des Zusammenhangs mit anderen Variablen konnte gezeigt werden, dass die gefundene Interaktion durch den Einfluss des Anfallsoutcomes zustande kam: Kinder, die postoperativ nicht anfallsfrei waren und mit Monotherapie behandelt wurden, hatten im Mittel bei der ersten Nachuntersuchung einen höheren IQ als Kinder, die unter Monotherapie anfallsfrei waren, und wiesen als einzige Gruppe im mittelfristigen Verlauf einen leichten Rückgang im IQ auf.

Es erscheint zunächst wenig plausibel, dass die *nicht anfallsfreien* Kinder unter Monotherapie einen höheren durchschnittlichen IQ hatten als die *anfallsfreien* Kinder unter Monotherapie, sowie dass diese Kinder im Verlauf Einbußen zeigten, während nicht anfallsfreie Kinder unter Polytherapie geringe Zuwächse im IQ hatten. Eine Erklärung für den höheren IQ ist, dass bei kognitiv intakten Kindern das Ausmaß der Resektion sehr sorgfältig erwogen wird, um möglichst wenig funktionell intaktes Gewebe zu reseziieren. Dies mindert die Chance auf Anfallsfreiheit. Der Rückgang im IQ war auf Verluste bei vieren dieser zwölf Kinder zurückzuführen. Drei von ihnen waren bei der ersten postoperativen Untersuchung anfallsfrei gewesen und hatten im mittelfristigen Verlauf ein Anfalls-

rezidiv. Bei einem postoperativ durchgängig nicht anfallsfreien Kind gaben die neuropsychologische Untersuchung und die Informationen aus der Schule Hinweise darauf, dass das Kind durch massive Aufmerksamkeitsprobleme sukzessive in Test- und Schulleistungen nachließ.

Sherman et al. (2003) fanden in einem Kollektiv epilepsiechirurgisch behandelter Kinder, dass die Anzahl der präoperativ eingenommenen Medikamente prädiktiv für den postoperativen IQ war. Sie erklärten dieses Ergebnis damit, dass die Anzahl der Medikamente ein Indikator für die Schwere der Epilepsie sein könnte. Mit diesem Ansatz lassen sich auch die Befunde der vorliegenden Studie vereinbaren.

4.2.5 Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit von der präoperativen Anfallsfrequenz

Obwohl die postoperative kognitive Entwicklung für die Gesamtgruppe nicht differentiell in Abhängigkeit von der präoperativen Anfallsfrequenz verlief, zeigte eine genauere Betrachtung der Daten, dass Kinder mit präoperativ täglichen Anfällen, die postoperativ das beste Anfallsoutcome hatten, die größten Zuwächse im IQ aufwiesen (s. Abbildung 12, S. 67). Dies deutet darauf hin, dass sich die chirurgisch induzierte vollständige Anfallsfreiheit nach sehr hoher Anfallsbelastung besonders günstig auf die postoperative kognitive Entwicklung auswirkt. Allerdings gab es bei den anfallsfreien Kindern der Outcome-Gruppe Engel I⁻ keinen Unterschied im durchschnittlichen IQ-Zugewinn in Abhängigkeit von der präoperativen Anfallsfrequenz, numerisch ging der Trend sogar in die gegenläufige Richtung.

Es erscheint also wenig plausibel, einen generellen Mechanismus von besonders großen kognitiven Zugewinnen bei chirurgisch induzierter Anfallsfreiheit nach hoher Anfallsbelastung anzunehmen.

4.2.6 Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Resektion
Kinder, die sich Mehrlappenresektionen bzw. Hemisphärotomien unterzogen, hatten präoperativ einen niedrigeren IQ als Kinder mit kleineren, auf einen Gehirnlappen beschränkten Resektionen. Dieser Abstand vergrößerte sich im postoperativen Verlauf, die Interaktion zwischen Untersuchungszeitpunkt und Ausmaß der Resektion war aber nicht signifikant.

Die Beobachtung, dass auch größere Resektionen bei Kindern nicht zu postoperativen kognitiven Einbußen führten, deckt sich mit Befunden aus der Literatur. Bigel & Smith (2001) konnten keine Unterschiede in den postoperativen Verläufen zwischen Kindern mit Resektionen aufgrund einer singulären vs. dualen Pathologie des Temporallappens feststellen. Hemisphärotomien bei Kindern führten in verschiedenen Kollektiven nicht zu einem generellen Verlust allgemein-kognitiver Fähigkeiten (Jonas et al., 2005; Pulsifer et al., 2004). Es handelte sich in diesen Fällen stets um unilaterale Resektionen. Berichte über *bilaterale* epilepsiechirurgische Eingriffe liegen nur als Fallstudien bzw. ohne Einbeziehung neuropsychologischer Daten vor (Fogarasi et al., 2004; Patil et al., 2004). Den zitierten Arbeiten zufolge waren diese Eingriffe nicht mit zusätzlichen neurologischen oder kognitiven Ausfällen verbunden, allerdings handelte es sich zumeist um Patienten, die bereits vor dem Eingriff erhebliche kognitive Beeinträchtigungen hatten.

Aussagen zum Zusammenhang zwischen Ausmaß der Resektion und kognitiver Veränderung basieren, wie in der vorliegenden Arbeit, zumeist auf Vergleichen zwischen uni- und multilobären Resektionen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass ausgedehntere Resektionen innerhalb eines Lappens ein größeres Ausmaß haben können als umschriebene, aber zwei Gehirnlappen betreffende Resektionen. Darüber hinaus verbergen sich hinter uni- oder multilobären Resektionen häufig unterschiedliche Ätiologien, deren Einfluss in diesen Vergleichen ebenfalls unberücksichtigt bleibt. Eine differenziertere Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Ausmaß der Resektion und kognitiver Veränderung könnte über das Einbeziehen der Variablen Größe und Gewicht des Resektats erfolgen, dies müsste für die verschiedenen Ätiologien getrennt analysiert werden.

4.2.7 Postoperative Entwicklung in Abhängigkeit von der Dauer der Epilepsie
Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Dauer der Epilepsie und der postoperativen Entwicklung ergab in der vorliegenden Stichprobe keinen Effekt. Ein entsprechender negativer Zusammenhang, d.h. je länger die Dauer der Epilepsie, umso geringer die postoperative kognitive Verbesserung, gäbe Hinweise darauf, dass schwere symptomatisch-fokale Epilepsien irreversible Schädigungen im kindlichen Gehirn bewirken können. Ein solcher Zusammenhang konnte von Freitag & Tuxhorn, (2005) bei jungen Kindern festgestellt werden, die zum Zeitpunkt der Operation zwischen drei und sieben Jahre alt waren. In größeren altersgemischten Kollektiven bestätigte sich dieser Befund nicht. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass schwere Epilepsien bei jüngeren Kindern gravierendere kognitive Auswirkungen haben als bei älteren Kindern.

4.3 Übergreifende Interpretation und Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurde die kognitive Leistungsfähigkeit von ein bis 15-jährigen Kindern und deren postoperative Entwicklung über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass der präoperative IQ von einem frühen Alter bei Beginn der Epilepsie sowie von medikamentöser Polytherapie negativ beeinflusst wurde. Kinder mit Tumoren zeigten sich kognitiv weniger beeinträchtigt als Kinder mit anderen Ätiologien. Ein Zusammenhang zwischen hoher Anfallsfrequenz und niedrigerem kognitivem Niveau deutete sich an, wurde aber von Effekten der medikamentösen Therapie überlagert.

Für die Gesamtgruppe wurde nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff eine signifikante Verbesserung des IQs gefunden, die erst im mittelfristigen postoperativen Verlauf, zwischen erster und zweiter Nachuntersuchung, evident wurde. Das beste kognitive Outcome erzielten die Kinder, die nicht nur vollständig anfallsfrei waren, sondern zusätzlich auch keine epilepsietypischen Potentiale (ETPs) im postoperativen Routine-EEG aufwiesen. Dieser Effekt war besonders markant bei den Kindern mit besonders hoher Anfallsbelastung vor der Operation.

Erstmals wurde ein systematischer Vergleich der Entwicklungsverläufe der unterschiedlichen Altersgruppen unter Einbeziehung von Vorschulkindern vorgenommen. Es zeigten sich Unterschiede im postoperativen Verlauf in Abhängigkeit vom Alter bei Operation, die in dieser Form nach Wissen der Autorin zuvor nicht gefunden wurden. Die Ergebnisse bezogen sich allerdings auf eine kleine Stichprobe von 13 Kindern.

Die Effekte der Medikation sowohl prä- als auch postoperativ waren in dieser Arbeit stärker, als kontrollierte Studien nach Absetzen der Medikation bei anfallsfreien Erwachsenen und Kindern erwarten lassen. Die Anzahl der Medikamente erwies sich darüber hinaus als konfundierender Einflussfaktor auf den Zusammenhang zwischen Kognition und anderen Variablen. Daher lässt sich das Ansprechen auf antiepileptische Medikamente als ein Indiz für die Schwere der Grunderkrankung auffassen. Verschiedene Formen von Säuglingsepilepsien wie das Watanabe-Syndrom oder das idiopathische West-Syndrom lassen sich häufig gut medikamentös therapieren, diese Syndrome haben im Allgemeinen eine gute Entwicklungsprognose. Eine symptomatisch-fokale Epilepsie mit frühem Anfallsbeginn geht dagegen zumeist mit einer hohen Anfallsfrequenz, Therapieresistenz und erheblichen Entwicklungsbeeinträchtigungen einher. Aus dieser Sicht kommt einem frühen Anfallsbeginn bzw. epileptischen Anfällen nicht *per se* eine schädliche Wirkung auf die kognitive Entwicklung zu, sondern nur im Zusammenhang mit Parametern der Grunderkrankung. Verfolgt man diesen Gedanken weiter, stellt sich die Frage, ob gleiche Grunderkrankungen mit bzw. ohne epileptische Anfälle tatsächlich *identische* Grunderkrankungen darstellen. Unter diesem Aspekt lässt sich auch die Arbeit von Vargha-Khadem et al. (1992) kritisch betrachten: Die Autoren fanden bei Kindern mit nach Art und Ausmaß (weitestgehend, s. Abschnitt 1.2.2.1) vergleichbaren Läsionen signifikante Unterschiede in der Kognition in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Epilepsie. Es ist ungeklärt, welche zerebralen Prozesse bei diesen Kindern in einigen Fällen zu dem Auftreten von Anfällen führten, in anderen Fällen hingegen nicht, und ob diese zerebralen Prozesse sowohl die Epilepsie als auch – unabhängig von den Anfällen – die kognitiven Beeinträchtigungen verursachten.

Die Ergebnisse zur postoperativen Entwicklung legen nahe, dass die Länge des Nachuntersuchungszeitraums ein wichtiger Faktor in der Einschätzung der weiteren kognitiven Entwicklung ist. Die Unterschiede im frühen vs. mittelfristigen postoperativen Verlauf verweisen darauf, dass Prozesse der Reorganisation und Plastizität eine gewisse Zeit benötigen, um sich in einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit niederzuschlagen. Möglicherweise kommt hier der vollständigen Befreiung von epileptischer Störaktivität, d.h. auch der Befreiung von interiktaler epileptischer Aktivität (ETPs im Routine-EEG), eine besondere Bedeutung zu.

Die vorliegenden Daten zum kognitiven Outcome erlauben zumindest für den mittelfristigen Verlauf eine positive Prognose für die kognitive Entwicklung nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Kindern. Eigene unveröffentlichte Daten zeigen, dass die kognitive Entwicklung auch im längerfristigen Verlauf stabil ist, hierzu fehlen aber noch systematische Outcome-Daten. Die Nachuntersuchungszeiträume, die von epilepsiechirurgischen Programmen im Rahmen der allgemeinen Gesundheitsversorgung angeboten werden, sind für eine endgültige Bewertung epilepsiechirurgischer Eingriffe bei Kindern zu kurz. Es ist z.B. bisher unklar, wie steigende kognitive und psychosoziale Anforderungen von erwachsenen Menschen gemeistert werden, die im frühen Kindesalter operiert wurden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zur prä- und postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit von Kindern mit medikamentenresistenten symptomatisch-fokalen Epilepsien unterstreichen die enge Verzahnung der Einflussfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Kindern mit therapieresistenten symptomatisch-fokalen Epilepsien. Es bestätigten sich in dieser Arbeit nicht alle in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge zwischen epilepsiespezifischen und demographischen Faktoren und kognitiven Leistungen. In einem Gesamtmodell zur Untersuchung von Gruppenunterschieden in Abhängigkeit von demographischen und epilepsiespezifischen Faktoren an einem gemischten Kollektiv von Patienten ergeben sich vielfältige Wechselbeziehungen, die Aussagen zu isolierten Einflussfaktoren erschweren.

Die insgesamt heterogene Befundlage im Bereich der kindlichen Epilepsien weist auf erhebliche Effekte der Stichprobenselektion hin, wie an Studienergebnissen bei gemischten Kollektiven von Kindern mit symptomatisch-fokalen und idiopathischen Epilepsien deutlich wird. Im Gruppenmittel zeigten diese Studien häufig keine Effekte der Epilepsie auf die Kognition, während als Hauptrisikofaktor für kognitive Entwicklungsbeeinträchtigungen eine symptomatisch-fokale Epilepsie ermittelt werden konnte (z.B. Berg et al., 2004; Bourgeois et al., 1983).

Selektionskriterien spielen bereits auf der Ebene der untersuchenden Institutionen eine erhebliche Rolle. Wird die Stichprobe z.B. aus einer neuropädiatrischen Ambulanz rekrutiert, ist eine andere Verteilung der Schwere der Epilepsien zu erwarten als bei Patienten, die an einem spezialisierten Epilepsiezentrum stationär behandelt werden. Auch an vergleichbaren Institutionen können Selektionskriterien nicht ausgeschlossen werden. So muss trotz Konsensusbemühungen bei der Festlegung von Kriterien (Cross et al., 2006) davon ausgegangen werden, dass einzelne epilepsiechirurgische Zentren, auch abhängig von der Expertise bei schwierigen Eingriffen, eigene Kriterien für die Zulassung eines Kindes zur Operation zugrunde legen. Darüber hinaus werden in einigen Zentren nicht alle Kinder vor epilepsiechirurgischen Eingriffen neuropsychologisch untersucht. So unterbleiben dort z.B. Untersuchungen bei Kindern unter einem bestimmten Alter oder bei Kindern mit bekannter Intelligenzminderung (persönliche Kommunikation). Diese Kinder werden dann in Outcome-Studien zur Kognition nicht einbezogen.

Auf Studienebene wird, wie auch in der vorliegenden Arbeit, häufig ein IQ-cut-off als Selektionskriterium benutzt. So stellt in vielen Studien das Vorliegen einer Intelligenzminderung ein Ausschlusskriterium dar. Ein solches Vorgehen ist sinnvoll, insbesondere bei der Untersuchung zu einzelnen neuropsychologischen Funktionsbereichen, da hierdurch die Varianz der Leistungen in einem bereits zumeist äußerst heterogenen Kollektiv eingegrenzt wird. Allerdings lassen sich die Studienergebnisse dann nicht generell auf „Kinder mit Epilepsien“ beziehen.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit wird deutlich, dass weiterhin viele Fragen offen sind und weitere Forschung in diesem Bereich erforderlich ist.

1. Zur Untersuchung spezifischer Einflussfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind Studien an homogenen Patientenkollektiven erforderlich, um die vielfältigen Wechselbeziehungen zwischen einzelnen Faktoren besser kontrollieren zu können. Die Studien sollten die Zusammenhänge zwischen einzelnen Faktoren und kognitiven Leistungen getrennt an einzelnen Ätiologiegruppen, einzelnen Fokuslokalisationen und Altersgruppen analysieren. Hierzu bedarf es multizentrischer Studien, da die Patientenkollektive einzelner Zentren zu klein und heterogen sind, um adäquate Stichprobengrößen zu erhalten.

2. Vorliegende Studien zu spezifischen neuropsychologischen Funktionsdefiziten und postoperativen Verläufen sollten auf jüngere Kinder und weitere Funktionsbereiche ausgedehnt werden. Allerdings besteht im deutschsprachigen Raum ein Mangel an gut validierten und normierten Untersuchungsverfahren für junge Kinder, besonders auf der Ebene spezifischer neuropsychologischer Funktionen. Darüber hinaus ist es noch wenig üblich, dass junge Kinder im Vorschulalter neuropsychologisch untersucht werden. Dies scheint auf epilepsiechirurgische Programme weltweit zuzutreffen (Lah, 2004). Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf mögliche Besonderheiten in den postoperativen Verläufen gerade dieser Kinder hin und sollten an anderen Stichproben näher untersucht werden.

3. Während die vorliegende Arbeit überzeugende Argumente für frühe epilepsiechirurgische Eingriffe bei Kindern liefert, bleibt eine wichtige Frage nur ange-rissen. Ob frühe Eingriffe tatsächlich einen präventiven Charakter für die weitere kognitive Entwicklung haben, könnten nur gezielte Vergleiche zwischen gut definierten Patientengruppen früh vs. spät operierter Kinder zeigen. Diese liegen bisher nicht vor. Die früh operierten Kinder müssten im Jugendlichenalter nachuntersucht werden, damit ihr kognitives Niveau im gleichen Lebensalter und mit den gleichen Untersuchungsverfahren erhoben werden kann wie das der später operierten Kinder. Ein Vergleich der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen diesen Gruppen könnte Aussagen zum Nutzen früher epilepsiechirurgischer Eingriffe ermöglichen. Über eine sorgfältige Parallelisierung der beiden

Vergleichsgruppen müsste eine Vergleichbarkeit der Anfallssituation und Erkrankungsschwere in dem Alter hergestellt werden, in dem die jungen Kinder operiert wurden. Trotz steigender Akzeptanz epilepsiechirurgischer Eingriffe auch bei Kindern mit therapieresistenten Epilepsien werden viele potentielle chirurgische Kandidaten immer noch spät an spezialisierte Zentren überwiesen (Trevathan & Gilliam, 2003). Es dürften sich also in den meisten Patientenkollektiven Jugendliche befinden, die bereits in jungen Jahren epilepsiechirurgisch hätten behandelt werden können. Diese Kinder könnten eine adäquate Vergleichsgruppe zu früh operierten Kindern darstellen.

4. Ein weiterer wichtiger Forschungsaspekt, der in der vorliegenden Arbeit ausgespart wurde, betrifft die psychosozialen Aspekte, die mit kindlichen Epilepsien und ihrer Behandlung verknüpft sind. Besonders die Einflüsse elterlicher Kompetenz im Umgang mit und Adaptation an die Diagnose einer Epilepsie, der Sozialstatus verbunden mit dem Zugang zu Ressourcen, und therapeutische Interventionen im Sinne von Fördermöglichkeiten nach erfolgreichen epilepsiechirurgischen Eingriffen bedürfen intensiver Forschung. In diesem Zusammenhang stellt nicht allein die kognitive Entwicklung, sondern besonders auch die Lebensqualität von Kindern mit Epilepsie und ihren Familien die entscheidende abhängige Variable dar.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der kognitiven Leistungsfähigkeit von Kindern mit symptomatisch-fokalen Epilepsien vor und nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff. Wichtige, in der Literatur berichtete Einflussfaktoren auf Kognition bei Kindern mit Epilepsien sind das Alter bei Anfallsbeginn, hohe Anfallsfrequenz, antiepileptische Medikation und Dauer der Epilepsie. Weitere potentielle Einflussfaktoren mit weniger klaren Befunden stellen die Ätiologie sowie die Lokalisation und Lateralisation des epileptischen Fokus bzw. der Läsion bei Kindern mit symptomatischen Epilepsien dar. Hinsichtlich des postoperativen kognitiven Outcomes kommen aus theoretischen Überlegungen und aufgrund empirischer Befunde dem Anfallsoutcome, dem Alter bei Operation, der Länge des Nachuntersuchungszeitraums, dem Ausmaß der Resektion, der Dauer der Epilepsie vor dem Eingriff sowie der postoperativen Medikation eine besondere Bedeutung zu.

105 Kinder unter 16 Jahren wurden präoperativ und ein halbes sowie zwei Jahre postoperativ mit altersadäquaten Entwicklungs- bzw. Intelligenztests untersucht. Mittels Varianzanalysen wurden Gruppenunterschiede zwischen den verschiedenen Altersstufen, zwischen Kindern mit unterschiedlichen Ätiologien, Resektionsorten, frühem vs. späterem Anfallsbeginn, Mono- vs. Polytherapie, täglichen vs. nicht-täglichen Anfällen und unterschiedlichem Anfallsoutcome analysiert. Die Dauer der Epilepsie wurde als Kovariate berücksichtigt.

Der präoperative Intelligenzquotient wurde von einem frühen Alter bei Beginn der Epilepsie sowie von medikamentöser Polytherapie negativ beeinflusst. Kinder mit Tumoren zeigten sich kognitiv weniger beeinträchtigt als Kinder mit anderen Ätiologien. Ein Zusammenhang zwischen hoher Anfallsfrequenz und niedrigerem kognitivem Niveau deutete sich an, wurde aber von Effekten der medikamentösen Therapie überlagert.

Für die Gesamtgruppe wurde nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff eine signifikante Verbesserung des IQs gefunden, die erst im mittelfristigen postoperativen Verlauf evident wurde. Das beste kognitive Outcome erzielten die Kinder, die nicht nur vollständig anfallsfrei waren, sondern zusätzlich auch keine epilepsietypischen Potentiale (ETPs) im postoperativen Routine-EEG aufwie-

sen. Dieser Effekt war besonders markant bei Kindern mit besonders hoher Anfallsbelastung vor der Operation. Kinder, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als drei Jahre alt waren, zeigten einen Verlauf mit frühen Verlusten und mittelfristigen bedeutsamen Zugewinnen, der in den anderen Altersgruppen nicht beobachtet wurde.

Die vorliegenden Daten sprechen für eine günstige Prognose für die mittelfristige kognitive Entwicklung von Kindern nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff. Eine „Normalisierung“ präoperativ gestörter Entwicklung ist nicht zu erwarten. Es bedarf weiterer Untersuchungen an homogenen Kollektiven von Kindern mit unterschiedlichen Ätiologien, Resektionsorten und Altersstufen, um relevante Einflussfaktoren genauer zu untersuchen. Zur endgültigen Bewertung der längerfristigen Prognose fehlen Untersuchungen an Erwachsenen, die im Kindesalter epilepsiechirurgisch behandelt wurden.

6. Literatur

- Adams, CBT, Beardsworth, ED, Oxbury, SM, Oxbury, JM & Fenwick, PBC (1990). Temporal Lobectomy in 44 Children: Outcome and Neuropsychological Follow-Up. *J Epilepsy*, 3, Suppl, 157-168
- Aldenkamp, A & Arends, J (2004). The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia*, 45, 1, 54-63
- Aldenkamp, AP, Alpherts, WC, Blennow, G, Elmqvist, D, Heijbel, J, Nilsson, HL, Sandstedt, P, Tonnyby, B, Wahlander, L & Wosse, E (1993). Withdrawal of antiepileptic medication in children--effects on cognitive function: The Multicenter Holmfrid Study. *Neurology*, 43, 1, 41-50
- Aldenkamp, AP, De Krom, M & Reijns, R (2003). Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*, 44 Suppl 4, 21-9
- Anderson, V, Catroppa, C, Morse, S, Haritou, F & Rosenfeld, J (2005). Functional plasticity or vulnerability after early brain injury? *Pediatrics*, 116, 6, 1374-82
- Anderson, V, Northam, E, Hendy, J & Wrennall, J (2003). *Developmental Neuropsychology. A Clinical Approach*. Hove: Psychology Press Ltd
- Asarnow, RF, LoPresti, C, Guthrie, D, Elliott, T, Cynn, V, Shields, WD, Shewmon, DA, Sankar, R & Peacock, WJ (1997). Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*, 39, 7, 430-40
- Austin, JK, Harezlak, J, Dunn, DW, Huster, GA, Rose, DF & Ambrosius, WT (2001). Behavior Problems in Children Before First Recognized Seizures. *Pediatrics*, 107, 1, 115-122
- Baillet, LL & Turk, WR (2000). The Impact of Childhood Epilepsy on Neurocognitive and Behavioral Performance: A Prospective Longitudinal Study. *Epilepsia*, 41, 4, 426-431
- Baram, TZ (2003). Long-term neuroplasticity and functional consequences of single versus recurrent early-life seizures. *Ann Neurol*, 54, 6, 701-5
- Battaglia, D, Chieffo, D, Lettori, D, Perrino, F, Di Rocco, C & Guzzetta, F (2006). Cognitive assessment in epilepsy surgery of children. *Childs Nerv Syst*, 22, 8, 744-59
- Battaglia, D, Rando, T, Deodato, F, Bruccini, G, Baglio, G, Frisone, MF, Panto, T, Tortorella, G & Guzzetta, F (1999). Epileptic disorders with onset in the first year of life: neurological and cognitive outcome. *Eur J Paediatr Neurol*, 3, 95-103

- Bayley, N (1993). *Bayley Scales of Infant Development*. San Antonio: Psychological Corp.
- Ben-Ari, Y (2001). Cell death and synaptic reorganizations produced by seizures. *Epilepsia*, 42 Suppl 3, 5-7
- Berg, AT, Smith, SN, Frobish, D, Beckerman, B, Levy, SR, Testa, FM & Shinnar, S (2004). Longitudinal assessment of adaptive behavior in infants and young children with newly diagnosed epilepsy: influences of etiology, syndrome, and seizure control. *Pediatrics*, 114, 3, 645-50
- Bigel, MG & Smith, ML (2001). The Impact of Different Neuropathologies on Pre- and Postsurgical Neuropsychological Functioning in Children with Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Cogn*, 46, 1-2, 46-49
- Bishop, DV (1985). Age of onset and outcome in 'acquired aphasia with convulsive disorder' (Landau-Kleffner syndrome). *Dev Med Child Neurol*, 27, 6, 705-12
- Bjornaes, H, Stabell, K, Henriksen, O & Loyning, Y (2001). The effects of refractory epilepsy on intellectual functioning in children and adults. A longitudinal study. *Seizure*, 10, 250-259
- Bocti, C, Robitaille, Y, Diadori, P, Lortie, A, Mercier, C, Bouthillier, A & Carmant, L (2003). The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology*, 60, 2, 191-5
- Bourgeois, BF (2004). Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol*, 19 Suppl 1, S15-24
- Bourgeois, BF, Prensky, AL, Palkes, HS, Talent, BK & Busch, SG (1983). Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol*, 14, 4, 438-44
- Bulteau, C, Jambaque, I, Viguier, D, Kieffer, V, Dellatolas, G & Dulac, O (2000). Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement: a study of 251 children. *Dev Med Child Neurol*, 42, 5, 319-27
- Chilosi, AM, Pecini, C, Cipriani, P, Brovedani, P, Brizzolara, D, Ferretti, G, Pfanner, L & Cioni, G (2005). Atypical language lateralization and early linguistic development in children with focal brain lesions. *Dev Med Child Neurol*, 47, 11, 725-30
- Cross, JH, Jayakar, P, Nordli, D, Delalande, O, Duchowny, M, Wieser, HG, Guerrini, R & Mathern, GW (2006). Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*, 47, 6, 952-9

- Deckers, CL, Hekster, YA, Keyser, A, van Lier, HJ, Meinardi, H & Renier, WO (2001). Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia*, 42, 11, 1387-94
- Dodrill, CB (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy Behav*, 5 Suppl 1, S21-4
- Doose, J (1998). *Epilepsien im Kindes- und Jugendalter*. Hamburg: Desitin
- Duchowny, M, Levin, B, Jayakar, P & Resnick, TJ (1994). Neurobiologic Considerations in Early Surgery for Epilepsy. *J Child Neurol*, 9, Suppl., 2S42-2S49
- Dunn, DD (2003). Neuropsychiatric aspects of epilepsy in children. *Epilepsy Behav*, 4, 101-106
- Ellenberg, JH, Hirtz, DG & Nelson, KB (1986). Do seizures in children cause intellectual deterioration? *N Engl J Med*, 314, 17, 1085-8
- Engel, J(Jr.), Van Ness, PC, Rasmussen, TB & Ojemann, LM (1993). Outcome with Respect to Epileptic Seizures. In Engel, J(Jr.) (Ed.), *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 609-21
- Fogarasi, A, Neuwirth, M, Hegyi, M, Siegler, Z, Barsi, P, Gyorsok, Z, Janszky, J, Madarassy, G & Bognar, L (2004). Bilateral epilepsy surgery in a 4-year-old child. *Neuropediatrics*, 35, 6, 360-3
- Freitag, CM, May, TW, Pfafflin, M, Konig, S & Rating, D (2001). Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia*, 42, 8, 979-85
- Freitag, H & Tuxhorn, I (2005). Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia*, 46, 4, 561-7
- Gilliam, F, Wyllie, E, Kashden, J, Faught, E, Kotagal, P, Bebin, M, Wise, M, Comair, Y, Morawetz, R & Kuzniecky, R (1997). Epilepsy surgery outcome: Comprehensive assessment in children. *Neurology*, 48, 1368-1374
- Gleissner, U, Sassen, R, Lendt, M, Clusmann, H, Elger, CE & Helmstaedter, C (2002). Pre- and postoperative verbal memory in pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 51, 3, 287-96
- Gleissner, U, Sassen, R, Schramm, J, Elger, CE & Helmstaedter, C (2005). Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain*, 128, Pt 12, 2822-9
- Glosser, G, Cole, LC, French, JA, Saykin, AJ & Sperling, MR (1997). Predictors of intellectual performance in adults with intractable temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc*, 3, 252-259

- Gogtay, N, Giedd, JN, Lusk, L, Hayashi, KM, Greenstein, D, Vaituzis, AC, Nugent, TF, 3rd, Herman, DH, Clasen, LS, Toga, AW, Rapoport, JL & Thompson, PM (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 21, 8174-9
- Gowers, WR (1881). *Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment*. London: J & A Churchill
- Greenough, WT, Black, JE & Wallace, CS (2002). Experience and Brain Development. In Johnson, MH, Munakata, Y & Gilmore, RO (Eds.), *Brain Development and Cognition. A Reader*. Oxford: Blackwell, 186-216
- Harrison, PL & Naglieri, JA (1978). Extrapolated general cognitive indexes on the McCarthy scales for gifted and mentally retarded children. *Psychol Rep*, 43, 3 Pt 2, 1291-6
- Haut, SR, Veliskova, J & Moshe, SL (2004). Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet Neurol*, 3, 10, 608-17
- Helmstaedter, C (2005). Effects of chronic temporal lobe epilepsy on memory functions. In Arzimanoglou, A, Aldenkamp, AP, Cross, JH, Lassonde, M, Moshe, SL & Schmitz, B (Eds), *Cognitive Dysfunction in Children with Temporal Lobe Epilepsy*. Esher: John Libbey Eurotext, 13-30
- Helmstaedter, C, Fritz, NE, Gonzalez Perez, PA, Elger, CE & Weber, B (2006). Shift-back of right into left hemisphere language dominance after control of epileptic seizures: evidence for epilepsy driven functional cerebral organization. *Epilepsy Res*, 70, 2-3, 257-62
- Helmstaedter, C, Grunwald, T, Lehnertz, K, Gleissner, U & Elger, CE (1997). Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn*, 35, 1, 110-31
- Henkin, Y, Sadeh, M, Kivity, S, Shabtai, E, Kishon-Rabin, L & Gadoth, N (2005). Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol*, 47, 2, 126-32
- Hermann, B, Jones, J, Sheth, R, Dow, C, Koehn, M & Seidenberg, M (2006a). Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain*, 129, Pt 10, 2609-19
- Hermann, B, Seidenberg, M, Bell, B, Rutecki, P, Sheth, R, Ruggles, K, Wendt, G, O'Leary, D & Magnotta, V (2002). The Neurodevelopmental Impact of Childhood-onset Temporal Lobe Epilepsy on Brain Structure and Function. *Epilepsia*, 43, 9, 1062-1071

- Hermann, BP, Seidenberg, M, Dow, C, Jones, J, Rutecki, P, Bhattacharya, A & Bell, B (2006b). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 60, 1, 80-7
- Hermann, BP, Seidenberg, M, Schoenfeld, J & Davies, K (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 54, 4, 369-76
- Hoie, B, Mykletun, A, Sommerfelt, K, Bjornaes, H, Skeidsvoll, H & Waaler, PE (2005). Seizure-related factors and non-verbal intelligence in children with epilepsy. A population-based study from Western Norway. *Seizure*, 14, 4, 223-31
- Holmes, GL & Lenck-Santini, PP (2006). Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav*, 8, 3, 504-15
- Huttenlocher, PR (1979). Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 163, 2, 195-205
- Huttenlocher, PR (1994). Synaptogenesis, Synapse Elimination, and Neural Plasticity in Human Cerebral Cortex. In Nelson, CA (Ed.), *Threats to Optimal Development: Integrating Biological, Psychological and Social Risk Factors*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum, 35-54
- Janszky, J, Mertens, M, Janszky, I, Ebner, A & Woermann, FG (2006). Left-sided interictal epileptic activity induces shift of language lateralization in temporal lobe epilepsy: an fMRI study. *Epilepsia*, 47, 5, 921-7
- Jokeit, H & Ebner, A (1999). Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 1, 44-50
- Jonas, R, Asarnow, RF, LoPresti, C, Yudovin, S, Koh, S, Wu, JY, Sankar, R, Shields, WD, Vinters, HV & Mathern, GW (2005). Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology*, 64, 4, 746-50
- Jonas, R, Nguyen, S, Hu, B, Asarnow, RF, LoPresti, C, Curtiss, S, de Bode, S, Yudovin, S, Shields, WD, Vinters, HV & Mathern, GW (2004). Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology*, 62, 10, 1712-21
- Kivity, S, Lerman, P, Ariel, R, Danziger, Y, Mimouni, M & Shinnar, S (2004). Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia*, 45, 3, 255-62
- Klein, B, Levin, BE, Duchowny, MS & Llabre, MM (2000). Cognitive outcome of children with epilepsy and malformations of cortical development. *Neurology*, 55, 2, 230-5

- Koop, JI, Fastenau, PS, Dunn, DW & Austin, JK (2005). Neuropsychological correlates of electroencephalograms in children with epilepsy. *Epilepsy Res*, 64, 1-2, 49-62
- Korkman, M, Granstrom, ML, Kantola-Sorsa, E, Gaily, E, Paetau, R, Liukkonen, E, Boman, PA & Blomstedt, G (2005). Two-year follow-up of intelligence after pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol*, 33, 3, 173-8
- Kramer, U, Kipervasser, S, Neufeld, MY, Fried, I, Nagar, S & Andelmann, F (2006). Is there any correlation between severity of epilepsy and cognitive abilities in patients with temporal lobe epilepsy? *Eur J Neurol*, 13, 2, 130-4
- Kuehn, SM, Keene, DL, Richards, PMP & Ventureyra, ECG (2002). Are there changes in intelligence and memory functioning following surgery for the treatment of refractory epilepsy in childhood? *Childs Nerv Syst*, 18, 306-310
- Lagae, L (2006). Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy. *Seizure*, 15, 4, 235-41
- Lah, S (2004). Neuropsychological outcome following focal cortical removal for intractable epilepsy in children. *Epilepsy Behav*, 5, 6, 804-17
- Lassonde, M, Sauerwein, HC, Jambaqué, I, Smith, ML & Helmstaedter, C (2000). Neuropsychology of childhood epilepsy: pre- and postsurgical assessment. *Epileptic Disord*, 2, 1, 3-13
- Lendt, M (1998). *Neuropsychologische Leistungen von Kindern und Jugendlichen mit Temporallappenepilepsien und deren Entwicklung nach umschriebenen Resektionen des Schläfenlappens*. Dissertation, Universität Bielefeld
- Lendt, M, Gleissner, U, Helmstaedter, C, Sassen, R, Clusmann, H & Elger, CE (2002). Neuropsychological Outcome in Children after Frontal Lobe Epilepsy Surgery. *Epilepsy Behav*, 3, 1, 51-59
- Lenroot, RK & Giedd, JN (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev*, 30, 6, 718-29
- Lewis, DV (2005). Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*, 46 Suppl 7, 39-44
- Lewis, DV, Thompson, RJ, Santos, CC, Oakes, WJ, Radtke, RA, Friedman, AH, Lee, N & Swartzwelder, HS (1996). Outcome of Temporal Lobectomy in Adolescents. *J Epilepsy*, 9, 198-205

- Lidzba, K & Krägeloh-Mann, I (2005). Development and lateralization of language in the presence of early brain lesions. *Dev Med Child Neurol*, 47, 11, 724
- Lidzba, K, Staudt, M, Wilke, M & Krägeloh-Mann, I (2006). Visuospatial deficits in patients with early left-hemispheric lesions and functional reorganization of language: consequence of lesion or reorganization? *Neuropsychologia*, 44, 7, 1088-94
- Loring, DW & Meador, KJ (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology*, 62, 6, 872-7
- Mabbott, DJ & Smith, ML (2003). Memory in children with temporal or extra-temporal excisions. *Neuropsychologia*, 41, 8, 995-1007
- McCarthy, D (1972). *McCarthy Scales of Children's Abilities*. New York: Psychological Corp.
- McMillan, TM, Powell, GE, Janota, I & Polkey, CE (1987). Relationships between neuropathology and cognitive functioning in temporal lobectomy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50, 2, 167-76
- Melchers, P (1991). *Kaufman-Assessment Battery for Children*. Amsterdam: Swets & Zeitlinger
- Metz-Lutz, MN, Kleitz, C, de Saint Martin, A, Massa, R, Hirsch, E & Marescaux, C (1999). Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci*, 21, 3-5, 182-90
- Meyer, FB, Marsh, WR, Laws, ER & Sharbrough, FW (1986). Temporal lobectomy in children with epilepsy. *J Neurosurg*, 64, 371-376
- Milner, B (1968). Visual recognition and recall after right temporal-lobe excision in man. *Neuropsychologia*, 6, 3, 191-209. Nachdruck in: *Epilepsy Behav*, (2003) 4, 6, 799-812
- Miranda, C & Smith, ML (2001). Predictors of Intelligence after Temporal Lobectomy in Children with Epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2, 1, 13-19
- Neville, HJ (1995). Developmental Specificity in Neurocognitive Development in Humans. In Gazzaniga, MS (Ed.), *The Cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press, 219-31
- Nolan, MA, Redoblado, MA, Lah, S, Sabaz, M, Lawson, JA, Cunningham, AM, Bleasel, AF & Bye, AM (2003). Intelligence in childhood epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*, 53, 1-2, 139-50

- Okumura, A, Watanabe, K, Negoro, T, Hayakawa, F, Kato, T, Maruyama, K, Kubota, T, Suzuki, M, Kurahashi, H & Azuma, Y (2006). Long-term follow-up of patients with benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia*, 47, 1, 181-5
- Oostrom, KJ, van Teeseling, H, Smeets-Schouten, A, Peters, AC & Jennekens-Schinkel, A (2005). Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with 'epilepsy only'. A prospective, controlled study. *Brain*, 128, Pt 7, 1546-55
- Ortinski, P & Meador, KJ (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 5 Suppl 1, S60-5
- Patil, AA, Andrews, RV, Johnson, M & Rodriguez-Sierra, JF (2004). Is epilepsy surgery on both hemispheres effective? *Stereotact Funct Neurosurg*, 82, 5-6, 214-21
- Pulsifer, MB, Brandt, J, Salorio, CF, Vining, EP, Carson, BS & Freeman, JM (2004). The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children. *Epilepsia*, 45, 3, 243-54
- Robinson, BF & Mervis, CB (1996). Extrapolated raw scores for the second edition of the Bayley Scales of Infant Development. *Am J Ment Retard*, 100, 6, 666-70
- Sanchez, RM & Jensen, FE (2001). Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia*, 42, 5, 577-85
- Saykin, AJ, Gur, RC, Sussman, NM, O'Connor, MJ & Gur, RE (1989). Memory deficits before and after temporal lobectomy: effect of laterality and age of onset. *Brain Cogn*, 9, 2, 191-200
- Schneider, GE (1979). Is it really better to have your brain lesion early? A revision of the "Kennard principle". *Neuropsychologia*, 17, 6, 557-83
- Schoenfeld, J, Seidenberg, M, Woodard, A, Hecox, K, Inglese, C, Mack, K & Hermann, B (1999). Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. *Dev Med Child Neurol*, 41, 724-731
- Schouten, A, Oostrom, KJ, Pestman, WR, Peters, AC & Jennekens-Schinkel, A (2002). Learning and memory of school children with epilepsy: a prospective controlled longitudinal study. *Dev Med Child Neurol*, 44, 12, 803-11
- Sherman, E, Slick, DJ, Connolly, MB, Steinbok, P, Martin, R, Strauss, E, Chelune, GJ & Farrell, K (2003). Reexamining the effects of epilepsy surgery on IQ in children: use of regression-based change scores. *J Int Neuropsychol Soc*, 9, 6, 879-86

- Smith, ML, Elliott, IM & Lach, L (2004). Cognitive, psychosocial, and family function one year after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*, 45, 6, 650-60
- Smith, ML, Elliott, IM & Lach, L (2006). Memory outcome after pediatric epilepsy surgery: objective and subjective perspectives. *Child Neuropsychol*, 12, 3, 151-64
- Staudt, M, Lidzba, K, Grodd, W, Wildgruber, D, Erb, M & Krägeloh-Mann, I (2002). Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography. *Neuroimage*, 16, 4, 954-67
- Stefanacci, L, Buffalo, EA, Schmolck, H & Squire, LR (2000). Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: A neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E. P. *J Neurosci*, 20, 18, 7024-36
- Stiles, J (2000). Neural plasticity and cognitive development. *Dev Neuropsychol*, 18, 2, 237-72
- Strauss, E, Loring, D, Chelune, G, Hunter, M, Hermann, B, Perrine, K, Westerveld, M, Trenerry, M & Barr, W (1995). Predicting cognitive impairment in epilepsy: findings from the Bozeman epilepsy consortium. *J Clin Exp Neuropsychol*, 17, 6, 909-17
- Sutula, TP (2004). Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. *Epilepsy Res*, 60, 2-3, 161-71
- Szabó, CA, Wyllie, E, Stanford, LD, Geckler, C, Kotagal, P, Comair, YG & Thornton, AE (1998). Neuropsychological Effect of Temporal Lobe Resection in Preadolescent Children with Epilepsy. *Epilepsia*, 39, 8, 814-819
- Szaflarski, JP, Page, SJ, Kissela, BM, Lee, JH, Levine, P & Strakowski, SM (2006). Cortical reorganization following modified constraint-induced movement therapy: a study of 4 patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 87, 8, 1052-8
- Tewes, U (1985). *Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder, Revision 1983*. Bern: Huber
- Tewes, U (1994). *Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991*. Bern: Huber
- Tewes, U, Rossmann, P & Schallberger, U (1999). *Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder III*. Bern: Huber
- Thompson, PJ & Duncan, JS (2005). Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia*, 46, 11, 1780-7

- Trevathan, E & Gilliam, F (2003). Lost years: delayed referral for surgically treatable epilepsy. *Neurology*, 61, 4, 432-3
- Tromp, SC, Weber, JW, Aldenkamp, AP, Arends, J, vander Linden, I & Diepman, L (2003). Relative Influence of Epileptic Seizures and of Epilepsy Syndrome on Cognitive Function. *J Child Neurol*, 18, 6, 407-412
- Vargha-Khadem, F, Isaacs, E, van der Werf, S, Robb, S & Wilson, J (1992). Development of intelligence and memory in children with hemiplegic cerebral palsy. The deleterious consequences of early seizures. *Brain*, 115, 315-329
- Vargha-Khadem, F, Watters, GV & O'Gorman, AM (1985). Development of speech and language following bilateral frontal lesions. *Brain Lang*, 25, 1, 167-83
- Vasconcellos, E, Wyllie, E, Sullivan, S, Stanford, L, Bulacio, J, Kotagal, P & Bingaman, W (2001). Mental Retardation in Pediatric Candidates for Epilepsy Surgery: The Role of Early Seizure Onset. *Epilepsia*, 42, 2, 268-274
- Vaz, SA (2004). Nonverbal memory functioning following right anterior temporal lobectomy: a meta-analytic review. *Seizure*, 13, 7, 446-52
- Westerveld, M, Sass, KJ, Chelune, GJ, Hermann, BP, Barr, WB, Loring, DW, Strauss, E, Trenerry, Max R., Perrine, K & Spencer, DD (2000). Temporal lobectomy in children: cognitive outcome. *J Neurosurg*, 92, 24-30
- Williams, J, Griebel, ML, Sharp, GB & Boop, FA (1998). Cognition and Behavior After Temporal Lobectomy in Pediatric Patients With Intractable Epilepsy. *Pediatr Neurol*, 19, 3, 189-194
- Wolff, M, Weiskopf, N, Serra, E, Preissl, H, Birbaumer, N & Krägeloh-Mann, I (2005). Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. *Epilepsia*, 46, 10, 1661-7
- Wyllie, E (1998). Surgical Treatment of Epilepsy in Children. *Pediatr Neurol*, 19, 3, 179-188
- York, MK, Rettig, GM, Grossman, RG, Hamilton, WJ, Armstrong, DD, Levin, HS & Mizrahi, EM (2003). Seizure control and cognitive outcome after temporal lobectomy: a comparison of classic Ammon's horn sclerosis, atypical mesial temporal sclerosis, and tumoral pathologies. *Epilepsia*, 44, 3, 387-98
- Zaroff, CM, Barr, WB, Carlson, C, Lajoie, J, Madhavan, D, Miles, DK, Nass, R & Devinsky, O (2006). Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex. *Seizure*, 15, 7, 558-62

Danksagung

Mein Dank gilt allen Menschen, die direkt oder indirekt zu dieser Arbeit beigetragen haben:

Frau Prof. Dr. I. Krägeloh-Mann, deren kritische Kommentare zu einem meiner Vorträge mich bewogen haben, sie im Falle einer Promotion als Doktormutter „auf meiner Seite“ haben zu wollen und die stets ermutigende Kommentare und Anregungen bereit hielt, auch wenn erst der dritte Anlauf zur Promotion zu Ende gebracht wurde. Frau Dr. I. Tuxhorn, die mit viel Geduld den Lauf der Dinge vorangetrieben hat. Ihr verdanke ich Stunden intensiver Diskussionen über Epilepsie und Kognition und eine großzügige Gewährung von „Schreiburlaub“. Herrn PD Dr. T. May, der mit unerschütterlicher Geduld auch die dümmsten statistischen Fragen notfalls mehrfach beantwortete. Frau Prof. Dr. S. Weinert, die meine ersten Versuche wissenschaftlicher Arbeit betreut hat. Ihr Interesse an meinen nicht immer ausgegorenen Ideen hat mich damals sehr ermutigt. Meiner Freundin Frau Dr. G. Klewin für Layout und Formatierungen. Meinen Schwestern für Beistand in Krisen; allen Berliner Freundinnen und Freunden, die mir das „Schreibasyl“ in der Hauptstadt versüßt haben. Meinem Schweizer Freund und Kollegen, in dessen Haus in den Schweizer Bergen wichtige Teile der Arbeit entstanden sind. Meinen Kolleginnen und Kollegen im Epilepsiezentrum Bethel, die zerrütteten Nerven mit Engelsgeduld begegnet sind, für Anregungen und Diskussionen.

Beyond words: Frau Dr. Anke Moch. Sie hat mich in die Entwicklungsneuropsychologie eingeführt, es war ein Privileg, mit ihr zusammenarbeiten zu dürfen. Diese Zusammenarbeit endete vorzeitig durch ihre schwere Krankheit und frühen Tod. Frau Dr. Mochs Arbeit und das von ihr mitgeleitete Projekt zu Auswirkungen der Epilepsiechirurgie auf die kindliche Entwicklung haben mir die Doktorarbeit erst möglich gemacht. Ihr ist diese Arbeit gewidmet.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Hedwig Freitag
Geburtsdatum, -ort: 11.12.1962, Lippstadt/NRW
Familienstand: ledig

Beruf:

Seit 11/2007 angestellt als Diplompsychologin am Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité, Berlin
02/1998 – 09/2007 angestellt als Diplompsychologin im Epilepsiezentrum Bethel (Evangelisches Krankenhaus Bielefeld)
01/1996 – 01/1998 intermittierend beschäftigt als wissenschaftliche Hilfskraft an der Fakultät für Gesundheitswissenschaften der Universität Bielefeld

Studium:

10/1990 – 10/1997 Psychologiestudium an der Universität Bielefeld
Schwerpunkte: Entwicklungs- und Neuropsychologie
Abschluss: Diplom, „mit Auszeichnung“
08/1993 – 10/1993 Studienaufenthalt an der „City University of New York“
12/1989 – 09/1990 Auslandsaufenthalt (Neuseeland, Australien, USA)
10/1982 – 11/1987 Studium des Lehramts für die Primarstufe an der Universität Bielefeld, Abschluss: Erstes Staatsexamen, „sehr gut“
04/1982 – 12/1995 beschäftigt als studentische Hilfskraft an der Universität Bielefeld in den Fakultäten für Theologie, Geografie, Kunst und Musik („TGKM“), Erziehungswissenschaften, Psychologie und Sportwissenschaften, Sonderforschungsbereich 227 (Projekt Leserechtschreibschwäche)

Schulbildung:

1982 Abitur am Gymnasium „Marienschule“ in Lippstadt-Lipperbruch/NRW, Gesamtnote: 1,8