

Aus dem Dr. von Haunerschen Kinderspital
Abteilung für Pädiatrische Neurologie,
Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie iSPZ Hauner
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Selbstlimitierende Epilepsie mit zentrottemporalen Spikes
des Kindesalters:**

**Zusammenhang zwischen interiktaler Spikeaktivität und
neuropsychologischen Testergebnissen**

(HEAD-Studie)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nina Sarah Rupp
aus
Bad Mergentheim

Jahr
2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof Dr. Ingo Borggräfe
Mitberichterstatter:	PD Dr. Christian Vollmar
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Moritz Tacke
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	10.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epilepsie im Kindesalter	2
1.2	Fokale Epilepsien	2
1.2.1	Selbstlimitierende Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes	2
1.2.2	Epidemiologie	3
1.2.3	Ätiologie und Pathogenese	3
1.2.4	Anfallssemiologie	5
1.2.5	Diagnostik	5
1.2.5.1	Elektroenzephalografie (EEG)	6
1.2.5.2	Neuropsychologische Befunde	7
1.2.6	Therapie	8
1.2.7	Prognose	8
2	Fragestellung	9
3	Material und Methoden	10
3.1	Studiendesign	10
3.2	Studienziel	11
3.3	Zeitplan	11
3.4	Patienten	11
3.4.1	Patientenanzahl	11
3.4.2	Geschlechtsverteilung	11
3.4.3	Patientencode	11
3.4.4	Einschlusskriterien	11
3.4.5	Ausschlusskriterien	12
3.4.6	Abbruchkriterien	12
3.5	Studienmedikation	12
3.5.1	Hersteller	12
3.5.2	Substanzen	12
3.5.2.1	Sultiam (Handelsname: Ospolot®)	13
3.5.2.2	Levetiracetam (Handelsname: Keppra®)	13
3.5.3	Dosierung	14
3.5.4	Randomisierung, Verblindung und Entblindung	14
3.6	Studienprotokoll	15
3.6.1	Untersuchungsprogramm	15
3.6.2	Baseline (V0)	16
3.6.3	Schlaf-Wach-EEG (V0)	16
3.6.4	Neuropsychologische Testung (V0K)	16
3.6.4.1	Zahlennachsprechen aus Kaufman-ABC (K-ABC)	16
3.6.4.2	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	17
3.6.4.3	Culture Fair Intelligence Test (Revised), Gundintelligenztest (CFT-R)	17
3.6.4.4	Child Behavior Checklist, Elternfragebogen (CBCL/4-18)	18
3.7	Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse	18

3.7.1	Definitionen	18
3.7.2	Anfallsrezidive	19
3.8	Ethische Aspekte	19
3.9	Finanzierung	20
3.10	Statistik	20
3.10.1	Hypothesenformulierung	20
3.10.2	Auswertungsmethoden	20
3.10.3	Auswertungspopulation	22
4	Ergebnisse	23
4.1	Datensammlung	23
4.2	Demographische Daten	23
4.2.1	Anzahl der epileptischen Anfälle	24
4.2.2	Anfallsrezidive im Studienverlauf	24
4.3	Neuropsychologische Ergebnisse (VOK)	24
4.3.1	Zahlennachsprechen aus Kaufman-ABC	24
4.3.2	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	25
4.3.3	Culture Fair Intelligence Test (Revised), Grundintelligenztest (CFT-R)	26
4.3.4	Child Behavior Checklist, Elternfragebogen (CBCL/4-18)	26
4.4	EEG-Ergebnisse	28
4.4.1	Wach-Schlaf-EEG (V0)	28
4.4.2	Anzahl der Rolando-Foci	28
4.4.3	Lokalisation der Rolando-Foci	28
4.4.4	Spike-Wave-Index (SWI)	29
4.5	Korrelation EEG und Neuropsychologie	30
4.5.1	Patientenanzahl	30
4.5.2	Testung auf Normalverteilung	30
4.5.3	Spike-Wave-Index (SWI)	31
4.5.3.1	Neuropsychologische Testung	31
4.5.3.2	Anzahl Anfälle	32
4.5.3.3	Anfallsrezidive	32
4.5.4	Lokalisation	33
4.5.4.1	Neuropsychologische Testung	33
4.5.4.2	Anfallsrezidive	33
5	Diskussion	34
5.1	Demographische Daten	34
5.2	Neuropsychologische Ergebnisse (VOK)	35
5.3	EEG-Ergebnisse	37
5.4	Korrelation EEG und Neuropsychologie	39
5.5	Klinische Relevanz der Ergebnisse	42
6	Zusammenfassung	44
7	Prüfzentren	45
8	Abbildungsverzeichnis	46

9 Tabellenverzeichnis	46
10 Literaturverzeichnis	47
11 Anhang	53
12 Selbstständigkeitserklärung	63
13 Eigene Publikationen	64
14 Danksagung	65

Abkürzungsverzeichnis

AccSWI	Akkumulierter SWI
BECTS	Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes Benign Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes
cCT	Craniale Computertomographie
CBCL	Child Behavior Checklist, Elternfragebogen
CECTS	Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes in der Kindheit
CFT-R	Culture Fair Intelligence Test (Revised), Gundintelligenztest
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
CSWS	Continuous spikes and slow-waves during slow sleep
EEG	Elektroenzephalografie
ESES	Electrical Status Epilepticus during Slow sleep
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
ILAE	Internationalen Liga gegen Epilepsie
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LEV	Levetiracetam (Keppra [®])
LKS	Landau-Kleffner-Syndrom
ReAct	Reaction time, attention and control test
S(L)ECTS	Self-Limited Epilepsy with Centrotemporal Spikes Selbstlimitierende Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes
STM	Sultiam (Ospolot [®])
SWI	Spike-Wave-Index
V0	Visitenzeitpunkt V0, Untersuchungen zu Studienbeginn
VOK	Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

1 Einleitung

Der Begriff „Epilepsie“ stammt aus dem Griechischen (Epilepsia = Fallsucht) und ist im deutschen Sprachraum synonym als Anfallsleiden bekannt. Es handelt sich bei Epilepsien um eine Gruppe von Erkrankungen des Gehirns unterschiedlicher Ursache, bei denen zerebrale Anfälle auftreten. Typisch, aber nicht zwingend bei jedem Patienten mit einer Epilepsie vorhanden, sind charakteristische Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG). Diese Veränderungen können sowohl während eines epileptischen Anfalls (iktal) vorliegen, als auch zwischen den Anfällen (interiktal). Ursache sind in beiden Fällen übermäßig synchronisierte Entladungen einer großen Anzahl Neuronen im Gehirn. Durch eine fehlende Hemmung der Neuronen wird eine Ausbreitung der Erregung ermöglicht. Die klinische Symptomatik zeigt sich im Anfall in Form von lokalisierten und/oder generalisierten unwillkürlichen Dysfunktionen. Diese treten in der Regel rezidivierend auf. (Gleixner et al., 2015)

Die letzte gängige Einteilung der verschiedenen Erscheinungsformen der Epilepsie wurde 1989 von der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) festgelegt. Modifikationen der Klassifikation und revidierte Terminologien wurden aufgrund wachsender Forschungsergebnisse und Erkenntnisse in den folgenden Jahren publiziert. (Berg et al., 2010; Scheffer et al., 2017) Die Einteilung der Epilepsieform zu diagnostischen Zwecken findet aktuell je nach Anfallslokalisierung unter den Begriffen „Fokal“, „Generalisiert“, „Kombiniert generalisiert und fokal“ sowie „Unbekannt“ statt. Des Weiteren wird die Ursache (strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunologisch, unbekannt) in die Syndromklassifikation mit einbezogen. Dabei ergibt sich eine Vielzahl möglicher epileptischer Syndrome. (Scheffer et al., 2017) Die wichtigsten diagnostischen Instrumente, um eine genaue Klassifikation und weiterführend eine Einteilung in Epilepsiesyndrome zu ermöglichen, sind dabei anamnestische Angaben, insbesondere über die Semiologie der Anfälle, und das EEG (Gleixner et al., 2015). Eine weitere Hilfestellung zur klinischen Einordnung der Anfälle auf Basis der ILAE bietet das Instruction Manual von Fisher et al. (2017).

Die epileptischen Anfälle sind das entscheidende Kennzeichen einer Epilepsie. Typisch ist aber auch das Vorliegen anderer Symptome. Bei 40 - 50% der Kinder mit Epilepsien werden kognitive und das Verhalten betreffende Auffälligkeiten festgestellt. (Pellock, 2004) Diese Veränderungen können für die krankheitsbezogene Lebensqualität sogar einen deutlich höheren Stellenwert als die Anfallshäufigkeit einnehmen (Hamiwka & Wirrell, 2009; Ferro et al., 2013).

Die durchschnittliche Inzidenz der Epilepsie beläuft sich auf ca. 40/100.000/Jahr. Unterschiede lassen sich bei Betrachtung des Alters feststellen. Während sich bereits ca. die Hälfte der Epilepsien vor dem zehnten Lebensjahr zeigen, weisen ca. zwei Drittel der Patienten Anfälle vor dem 20. Lebensjahr auf. Insgesamt leidet ca. 1% der Bevölkerung an einer Epilepsie (Prävalenz). Die Wahrscheinlichkeit

mindestens einen epileptischen Anfall zu erleiden beträgt ca. 5% oder anders gesagt, jeder 20. Mensch weist im Leben mindestens einen Anfall auf (Lebenszeitprävalenz). Eine erhöhte Anfallsbereitschaft wird bei ca. 10% der Bevölkerung angenommen, d.h. bei jedem 10. Mensch besteht eine Disposition. Es handelt sich somit um eine häufig auftretende neurologische Erkrankung. (Schneble, 2017)

1.1 Epilepsie im Kindesalter

Eine Besonderheit des Kindesalters ist, dass bestimmte Epilepsiesyndrome gehäuft, teilweise sogar ausschließlich in bestimmten Altersklassen auftreten. Die meisten altersgebundenen Epilepsiesyndrome im Säuglings- und Kindesalter sind genetischer oder unbekannter Ursache. Defekte, die bisher ermittelt werden konnten, sind vor allem in Ionenkanalvariationen (Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium) sowie in Störungen des GABA_A-Rezeptors, ein inhibitorischer Rezeptor im zentralen Nervensystem, begründet. Strukturelle Ursachen im Kindesalter stellen unter anderem Traumata während des Geburtsvorganges (z.B. perinatale Asphyxie/Hirnschäden), Hirnfehlentwicklungen und Atrophie sowie Infektionen (z.B. Enzephalitiden) dar. (Gleixner et al., 2015)

1.2 Fokale Epilepsien

Fokale Anfälle sind definitionsgemäß zunächst auf eine Hirnregion bzw. eine Hirnhemisphäre begrenzt. Die Symptomatik folgt dabei aus den Funktionen der betroffenen Läsion, z.B. führen Anfälle in dem Bereich des Gehirns, der Seheindrücke verarbeitet, zu optischen Halluzinationen. Der ILAE folgend wird zwischen einem Anfall ohne Bewusstseinsverlust (früher: einfach-fokaler Anfall) und einem Anfall mit Bewusstseinsverlust (früher: komplex-fokaler Anfall) unterschieden. (Fisher et al., 2017) Beide primär fokalen Anfälle können ineinander übergehen und sekundär generalisieren. Eine sekundäre Generalisierung kann in einen tonisch-klonischen Grand-Mal-Anfall übergehen. (Illing & Claßen, 2014; Gleixner et al., 2015) Grundsätzlich birgt die aktuelle ILAE Anfallsklassifikation trotz ihrer Gültigkeit eine Reihe von Kritikpunkten, auf die hier nicht näher eingegangen wird (Lüders et al., 2019). Eine alternative Anfallsklassifikation liegt seit langem vor und wird in vielen internationalen Epilepsiezentren benutzt (Lüders et al., 1998).

1.2.1 Selbstlimitierende Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes

Die selbstlimitierende Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes (Synonym: Self-limited epilepsy with centrot temporal spikes (S(L)ECTS); Rolando-Epilepsie (RE); Benign Epilepsy with Centrot temporal Spikes (BECTS)) ist im klinischen Alltag auch als idiopathische benigne Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes bekannt (Scheffer et al., 2017). Die fokalen Anfälle präsentieren sich in der Regel mit motorischer oder sensorischer Symptomatik ohne Bewusstseinsstrübung (Illing & Claßen, 2014; Wellach, 2015).

Nach der Terminologie der ILAE ist von einer genetischen Ursache auszugehen. Während fokale Epilepsien mit genetischem Hintergrund früher meist als benigne bezeichnet wurden, wird diese Benennung mittlerweile jedoch vermehrt als nicht geeignet eingestuft (Berg et al., 2010). Der Begriff „benign“ gerät im Rahmen der Rolando-Epilepsie ebenfalls in die Kritik, da er einen zu guten Verlauf suggeriere (Wickens et al., 2017). Bereits 2017 wiesen Scheffer et al. in ihrem Position Paper zur ILAE Klassifikation darauf hin, dass „benign“ aufgrund der Forschungsergebnisse obsolet erscheine und zu falschen Annahmen führe. „Benigne Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes“ wird folglich mittlerweile zunehmend durch die Terminologie „Selbstlimitierende Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes“ ersetzt (Scheffer et al., 2017). Eine zunehmende Begriffsänderung - von „benign“ zu „selbstlimitierend“ - findet auch in der Praxis statt (Henzi & Datta, 2021).*

S(L)ECTS muss von atypischen Verlaufsformen abgegrenzt werden. Diese haben eine schlechtere Prognose, vor allem, da sie im Verlauf schwere kognitive und/oder Verhaltensstörungen aufweisen. Zu diesen Verlaufsformen zählen Epilepsieformen wie die atypisch benigne Partialepilepsie, das Electrical Status Epilepticus during Slow sleep (ESES)/Continuous spikes and slow-waves during slow sleep (CSWS), sowie das Landau-Kleffner-Syndrom (LKS). (Neubauer & Hahn, 2012) Eine genaue Zuordnung zu Syndromen ist zu Beginn oft nur schwer möglich. Hinweise, die auf mögliche kognitive Defizite und eine atypische Verlaufsform hinweisen, sind unter anderem ein früher Krankheitsbeginn sowie eine vermehrte Häufigkeit von elektrischen Entladungen im EEG. Die Unterscheidung gelingt meist erst im Verlauf. (Fejerman, 2009; Schmitt & Wohlrab, 2013)

1.2.2 Epidemiologie

S(L)ECTS ist die häufigste fokale Epilepsie im Kindesalter (Neubauer & Hahn, 2012). Sie manifestiert sich je nach Literatur in der Regel erstmals im Zeitraum zwischen dem zweiten und 14. Lebensjahr, während der Beginn in den meisten Fällen im Alter zwischen sechs und zehn Jahren datiert wird (Schmitt & Wohlrab, 2013; Gleixner et al., 2015; Lee & You, 2019; Wickens et al., 2017). Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche (Gleixner et al., 2015; Neubauer & Hahn, 2012).

1.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Verschiedene Ursachen einer S(L)ECTS werden diskutiert. Die Ursache einer Entwicklung der selbstlimitierenden Epilepsie im Kindesalter konnte im Allgemeinen bislang noch nicht ermittelt werden. Ob eine genetische Ursache zu Grunde liegt oder ob die Ursache letztendlich gänzlich unbekannt ist (Berg et al, 2010), bleibt Gegenstand von Studien. Es wird jedoch zunehmend von einer

* Obwohl in der HEAD-Studie die zum Durchführungszeitpunkt geltende Begriffsdefinition „Benigne Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes“ (BECTS) genutzt wurde (siehe **3 Material und Methoden**), wird in der vorliegenden Arbeit die aktuell geltende Definition „Selbstlimitierende Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes“ (S(L)ECTS) berücksichtigt.

multifaktoriellen Genese mit Schwerpunkt auf genetischen Risikofaktoren ausgegangen. Diese wird durch eine Vielzahl von neueren Studien bestätigt. Addis et al. (2018) weisen auf eine komplexe genetische Ursache hin und deuten auf die starke Rolle der GRIN2A Mutation als mögliche beteiligte Alteration hin. Vor allem bei schwereren Verlaufsformen liegt nach einer Analyse von Lemke et al. (2013) in bis zu 18% der Fälle eine GRIN2A Mutation vor. Neue Risikofaktoren liegen ebenfalls in der Expression von Genen, die für verschiedene Signalwege kodieren und somit direkt neurobiologische Aspekte in den Entstehungskomplex der S(L)ECTS mit aufnehmen. Neben Veränderungen in Genen, die für Teile der NMDA Rezeptoren kodieren und für idiopathisch fokale Epilepsien potentiell als Risikofaktor in Frage kommen (Lemke et al., 2013), werden hierbei u.a. der MAP-Kinase-Signalweg und synaptische Neurotransmitter wie Acetylcholin, der in direktem Zusammenhang mit neuronalen Entladungen steht, diskutiert (Addis et al., 2018). Ebenso belaufen sich Studien auf die Untersuchung von Mutationen in Proteinen, wie RBFOX1 und RBFOX3, die als Splicing-Regulatoren eine Kontrollfunktion in der Erstellung neuronaler Transkripte mit Bezug auf die neuronale Erregbarkeit innehaben. Strukturelle Mikrodeletionen sowie verkürzte Proteine durch Mutation konnten dabei als genetische Risikofaktoren zur Entwicklung einer Epilepsie identifiziert werden. (Lal et al., 2013) Darüber hinaus wurden weitere Sequenzvariationen und Mutationen detektiert. Dem Protein DEPDC5 wird eine Rolle in einer Vielzahl verschiedener fokaler non-läsionaler kindlicher Epilepsiesyndromen mit differierter Symptomatik und Verlauf zugeschrieben. Das Spektrum ist dabei mittlerweile weit gefasst und umfasst als leichte Verlaufsform ebenfalls die S(L)ECTS als beeinflussender Faktor. (Lal et al., 2014)

Genetische Faktoren kombiniert mit der Hirnreifung, die im typischen Alter bei Kindern mit S(L)ECTS noch im Gange ist, können ebenso im Zusammenspiel für eine Ausbildung der S(L)ECTS und seinen atypischen Verlaufsformen verantwortlich sein (Lee et al., 2017). S(L)ECTS könnte somit auch Ausdruck einer Abweichung der normalen Hirnentwicklung sein, welche in diesem Fall in die kritische Phase der Hirnreifung fällt (Eom et al., 2016). Eine Erklärung wäre hierbei folglich auch das Sistieren der Symptomatik in der Pubertät mit Abschluss der Reifung. Andererseits könnten jedoch auch die neuronalen Entladungen die Ursache der Abweichung der normalen strukturellen und funktionellen Hirnentwicklung sein (Parisi et al., 2017).

Bei S(L)ECTS-typischen EEG-Veränderungen wird im Allgemeinen von einem autosomal-dominanten Erbgang ausgegangen. Familien-Studien bestätigen dabei die Hypothese, dass zentrotemporale Sharp-Waves einem autosomal-dominanten Erbgang folgen, weisen jedoch gleichzeitig darauf hin, dass zentrotemporale Entladungen nicht automatisch das Vererben bzw. die Diagnose einer S(L)ECTS nach sich ziehen. (Bali et al., 2007) Zwillings-Studien deuten ebenfalls darauf hin, dass neben den

erblichen Faktoren die Kombination mit weiteren erworbenen Faktoren und Umwelteinflüssen bei der Entstehung von S(L)ECTS von großer Bedeutung sind (Vadlamudi et al., 2006).

Zusammenfassend legen die bisherigen Ergebnisse eine multifaktorielle Komponente, die letztendlich zum manifesten Anfallsleiden führt, nahe (Neubauer & Hahn, 2012; Vears et al., 2012).

1.2.4 Anfallssemiologie

Die Anfälle treten in der Regel aus dem Schlaf heraus auf (kurz nach dem Einschlafen bzw. kurz vor dem Aufwachen). Sie zeigen sich typischerweise in halbseitigen motorischen Bewegungen des Gesichts mit meist tonischen Krämpfen der Kau- und Gesichtsmuskulatur. Sie treten häufig in Zusammenhang mit somatosensorischen Symptomen (z.B. als einseitige Missempfindungen) auf. Typisch sind orolinguale Ausfälle im Bereich von Mund, Mundhöhle und der Zunge sowie Anfälle im Sinne von Hypersalivation und Spracharrest. Parallel können neben dem Gesicht ebenso die gleichseitige Hand und auch das Bein von klonischen und tonisch-klonischen Zuckungen betroffen sein. Das Bewusstsein kann eintrüben oder vollkommen verlorengehen. Eine sekundäre Generalisierung bis hin zu einem Status epilepticus ist möglich. Anhaltende Hemiparesen im Anschluss sind selten, kürzere werden dagegen regelmäßig beobachtet. (Neubauer & Hahn, 2012; Schmitt & Wohlrab, 2013; Illing & Claßen, 2014; Gleixner et al., 2015; Kramer et al., 2001; Kramer et al., 2002; Bouma et al., 1997) Die Anfälle weisen in der Regel eine Dauer von 1-3 Minuten auf (Schmitt & Wohlrab, 2013).

1.2.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf S(L)ECTS wird auf das EEG und die Erhebung einer ausführlichen Anamnese zurückgegriffen. Ein cCT bzw. cMRT kann ebenfalls in Betracht gezogen werden, um eine strukturelle Ursache auszuschließen. Weitere diagnostische Maßnahmen stellen die neurologische Untersuchung und das Labor dar. (Illing & Claßen, 2014; Gleixner et al., 2015; Neubauer & Hahn, 2012) Da eine EEG-Ableitung im Anfall nur selten möglich ist, wird meist ein EEG im anfallsfreien Intervall, also interiktal, durchgeführt (Gleixner et al., 2015). Für S(L)ECTS charakteristisch ist dabei eine Spike-Wave-Aktivierung im Schlaf mit zentrotemporaler Lokalisation (Illing & Claßen, 2014; Neubauer & Hahn, 2012; Gleixner et al., 2015). Diese EEG-Auffälligkeiten reichen aber nicht aus, um die Diagnose einer Epilepsie zu stellen: Zwischen zwei und vier Prozent aller gesunden Kinder zeigen ebenfalls entsprechendes Spike-Wave-Komplexe (Petersén & Eeg-Olofsson, 1971; Bali et al., 2007; Neubauer & Hahn, 2012). Davon weist jedoch lediglich etwa ein Zehntel eine Anfallssymptomatik auf (Neubauer & Hahn, 2012). Im Gegensatz dazu ist ein normales interiktales EEG nicht beweisend für das Fehlen eines Epilepsiesyndroms. EEGs unter Provokation und Schlaf-EEGs können weiterführend wegweisend sein. (Kramer et al., 2001; Gleixner et al., 2015) Zu beachten ist, dass zentrotemporale

und äußert sich in einer Zunahme der Häufigkeit, der Amplitude und/oder der Ausbreitung. Die charakteristischen Spikes bleiben erhalten. (Schmitt & Wohlrab, 2013; Wolff et al., 2005) Im iktalen Intervall sind zu Beginn niedrigamplitudige Änderungen mit schneller Aktivität und möglicher Ausbreitung ipsilateral sowie auch kontralateral im EEG sichtbar (Schmitt & Wohlrab, 2013).

Weitere Epilepsiesyndrome, die S(L)ECTS ähnlich mit Spikes assoziiert sind, sind das LKS, ESES/CSWS sowie die atypisch benigne Partialepilepsie. Auch andere neurologische Störungen wie das Rett-Syndrom oder Dysgenesien können morphologisch ähnliche Komplexe aufweisen und müssen in der Differentialdiagnostik berücksichtigt werden. (Neubauer & Hahn, 2012)

1.2.5.2 Neuropsychologische Befunde

Im Gesamten gibt es eine unüberschaubare Anzahl an Literatur, die sich mit neuropsychologischen Befunden und kognitiven Einschränkungen bei Kindern mit S(L)ECTS beschäftigt. Die Ergebnisse könnten dabei nicht heterogener sein. Gründe dafür sind unter anderem kleine Fallzahlen, die Auswahl von Probanden (Ein- und Ausschlusskriterien), differierende neuropsychologische Testungen und das Fehlen von passenden Kontrollgruppen. Sicher ist bisweilen lediglich, dass ein erhöhtes Risiko für allgemein-kognitive Dysfunktionen und Verhaltensstörungen besteht. Es wird vor allem von Effekten auf das Langzeitgedächtnis und den Wiederabruf berichtet. Hierunter fallen unter anderem neben Einschränkungen in der visuomotorischen Koordination, Sprachentwicklung, Steuerungs- oder Leitungsfunktionen (exekutive Dysfunktion) vor allem Schwierigkeiten hinsichtlich des verbalen und visuellen Gedächtnisses sowie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen. (Wickens et al., 2017) In Tests zur Grundintelligenz zeigten die Patienten dem gegenüber jedoch weniger Auffälligkeiten (Vannest et al., 2015).

Eine klare Korrelation zwischen der epileptischen Aktivität im Kortex und neuropsychologischen Testergebnissen von S(L)ECTS-Patienten konnte bislang nicht einheitlich aufgezeigt werden. Während manche Studien einen Zusammenhang von EEG-Parametern mit neuropsychologischen Auffälligkeiten suggerierten, konnten wiederum andere Studien die Ergebnisse bislang nicht reproduzieren. (Vannest et al., 2015) Der Einfluss auf kognitive Prozesse gibt jedoch Hinweise darauf, dass in der Regel von keiner auf ein Areal begrenzten oder lokalisierten Wirkung ausgegangen werden kann (Wickens et al., 2017). Bei Kindern mit S(L)ECTS sollte in der Regel so früh nach Diagnosestellung wie möglich sowie im Verlauf eine neuropsychologische Testung stattfinden (Filippini et al., 2016), um vorhandene Beeinträchtigungen auf schulische Leistungen und Lernen zu identifizieren (Miziara et al., 2012).

1.2.6 Therapie

Die Medikamentengruppe der Wahl stellt bei Epilepsien die Antikonvulsiva (Antiepileptika) dar. Hierbei steht die Senkung der neuronalen Aktivität im Mittelpunkt. (Lüllmann et al., 2016) Medikament der ersten Wahl bei idiopathischen fokalen Epilepsien im Kindesalter ist in Europa Sultiam (Neubauer & Hahn, 2012). Bei nicht ausreichender Anfallskontrolle kann eine Add-On Therapie in Betracht gezogen werden (Illing & Claßen, 2014; Gleixner et al., 2015). Darüber hinaus stehen Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Valproat oder Lamotrigin zur Verfügung (Lüllmann et al., 2016). Levetiracetam rückt hinsichtlich einer Therapie bei S(L)ECTS ebenfalls zunehmend in den Fokus von Studien (Borggraefe et al., 2013; Operto et al., 2019). Aufgrund differierender Studienergebnisse und der guten Prognose gibt es bislang jedoch keine einheitliche Regelung, ob bei Kindern mit S(L)ECTS generell Therapiebedarf besteht oder nicht. Es gibt widersprüchliche Ansichten darüber, ob eine antikonvulsive Behandlung neben den Anfällen auch die neuropsychologischen Auffälligkeiten positiv beeinflussen kann. (Deonna et al., 2000)

1.2.7 Prognose

Die Prognose ist gut. Meist tritt eine Spontanremission nach zwei bis vier Jahren bzw. mit Beginn der Pubertät ein. (Schmitt & Wohlrab, 2013, Illing & Claßen, 2014; Gleixner et al., 2015; Bouma et al., 1997) Die Entwicklung verläuft, auch wenn keine medikamentöse Behandlung stattfindet, in der Regel normal (Neubauer & Hahn, 2012).

2 Fragestellung

Obwohl bei der selbstlimitierenden Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (S(L)ECTS) traditionell von einer normalen funktionsneurologischen und neuropsychologischen Befundung ausgegangen wird, haben sich in Studien differenzierte Ergebnisse feststellen lassen. Was als ursächlich für mögliche Defizite bei Patienten mit S(L)ECTS betrachtet werden kann, ist nicht gesichert. (Wickens et al., 2017) Ob die Senkung der neuronalen Aktivität durch Antiepileptika kognitive und behaviorale Funktionen beeinflusst, ist somit ebenfalls nicht bestätigt. Die Einnahme einer Medikation bei nicht vorhandenem Leidensdruck gerät aufgrund dessen zunehmend in Diskussion. (Deonna et al., 2000)

In der vorliegenden Arbeit wurde vor diesem Hintergrund der Einfluss der Häufigkeit epilepsietypischer Potentiale auf neuropsychologische Testergebnisse überprüft. Darüber hinaus wurde ebenfalls der Einfluss der Lokalisation der Foci in Abhängigkeit der Hemisphärendominanz im EEG evaluiert. Datenbasis stellte dabei die HEAD-Studie, eine prospektive, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, dar.

3 Material und Methoden

Die Daten der folgenden Post-hoc Analyse entstammen der HEAD-Studie. Diese Studie wurde vom Dr. von Haunerschen Kinderspital in München initiiert und stand unter der Leitung von Prof. Dr. med. Florian Heinen (Leiter der Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, iSPZ Hauner, des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, München), sowie von Prof. Dr. med. Bernd A. Neubauer (Leiter Abteilung für Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie und Epileptologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Gießen) und Dr. med. Ingrid Tuxhorn (Krankenhaus Mara GmbH, Epilepsie Ambulanz, Bielefeld).

3.1 Studiendesign

Bei der HEAD-Studie handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der klinischen Phase III mit Cochrane Level I. Die Studienmedikation wurde an einem größeren Patientenkollektiv erprobt. Im Nachfolgenden ist das Studiendesign schematisch skizziert (Abb. 2).

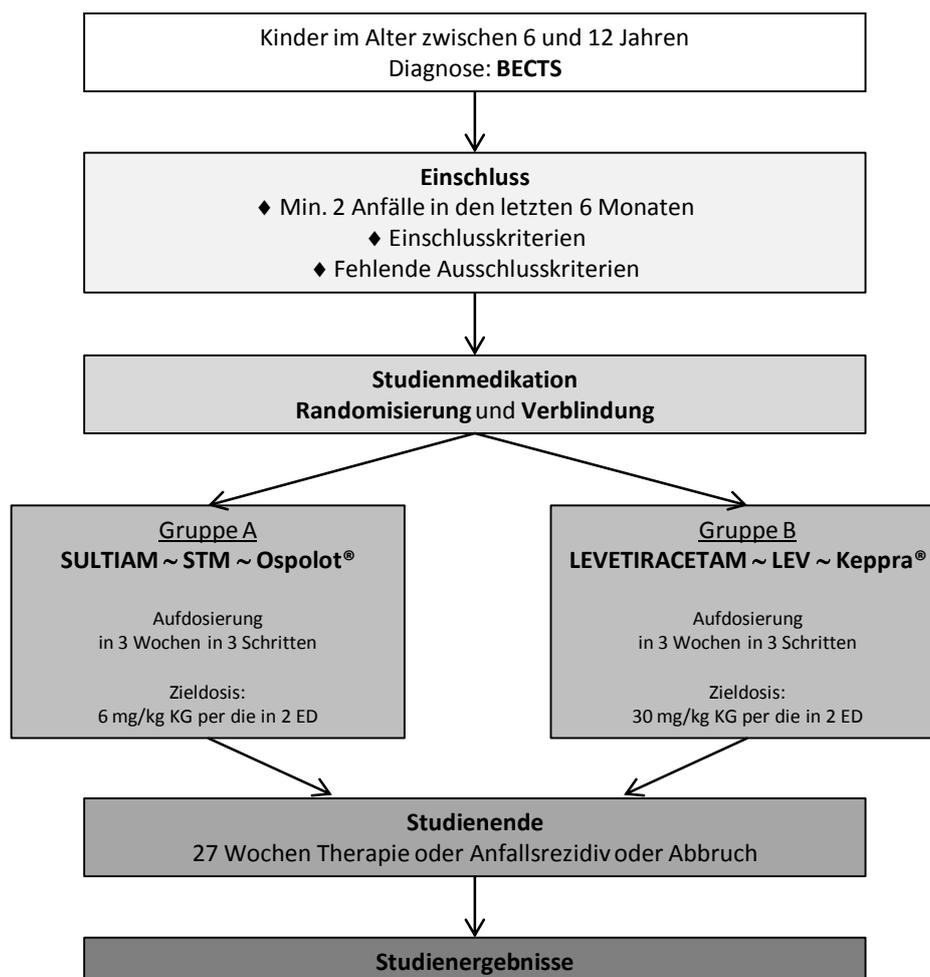


Abbildung 2: Studiendesign der HEAD-Studie, KG = Körpergewicht, per die = pro Tag, ED = Einzeldosis

3.2 Studienziel

Im Mittelpunkt der HEAD-Studie stand die Studienmedikation: Auf der einen Seite die standardmäßige Therapie mit Sultiam (Kontrollmedikation) und auf der anderen Seite die im Vergleich dazu neuere Therapie mit Levetiracetam (Prüfmedikation). Beide Medikamente wurden als Monotherapeutikum verwendet. Das Studienziel lag in der Analyse von Wirksamkeit, Verträglichkeit, Nebenwirkungsprofil, Auswirkung auf EEG-Veränderungen und auf kognitive Funktionen. Primäres Ziel bestand in der Untersuchung der Wirksamkeit und im therapeutischen Nutzen im Sinne von Anfallsfreiheit. Sekundäres Ziel war die Detektion der Verträglichkeit und der Nebenwirkungsarmut, der Einfluss auf die Kognition und auf EEG-Veränderungen sowie im weiteren Verlauf die Korrelation zwischen Kognition und Änderungen im EEG. Während die Ergebnisse der Wirksamkeit bereits 2013 veröffentlicht wurden (Borggräfe et al., 2013), folgte 2016 anhand der Daten eine Untersuchung der Auswirkung von Sultiam und Levetiracetam speziell auf die Kognition (Tacke et al., 2016).

3.3 Zeitplan

Der Rekrutierungszeitraum wurde von Februar 2006 bis Februar 2007 geplant. Der Beobachtungszeitraum pro Teilnehmer wurde auf 27 Wochen festgesetzt.

3.4 Patienten

3.4.1 Patientenanzahl

Die zur Beantwortung der Studienfrage notwendige Stichprobengröße wurde mit 120 Patienten beziffert. 50 deutsche Zentren sicherten ihre Teilnahme zu. Darunter befanden sich Kliniken, Ambulanzen und Praxen. Die erwartete Rekrutierungsanzahl pro Zentrum belief sich auf zwei bis drei Patienten.

3.4.2 Geschlechtsverteilung

Hinsichtlich des Geschlechts wurde von einer 1:1 (männlich:weiblich) Verteilung ausgegangen.

3.4.3 Patientencode

Jeder Patient erhielt einen Patientencode, durch den er identifiziert werden konnte. Dieser bestand aus insgesamt vier Ziffern (z.B. 2001). Die ersten zwei entsprachen der jeweiligen Zentrumsnummer (z.B. 20 = Klinikum Fürth)[†] und die letzten zwei der laufenden Patientenummer im Studienzentrum (z.B. 01 = erster rekrutierter Patient im Klinikum Fürth). Diese pseudonymisierte Form wurde in allen gesammelten Daten angewendet.

3.4.4 Einschlusskriterien

Rekrutiert wurden Kinder im Alter zwischen sechs und zwölf Jahren (Gewichtsklasse: 15-60 kg). Voraussetzung war das Auftreten von mindestens zwei Anfällen in den letzten sechs Monaten, sowie ein EEG mit Rolando-Fokus im Sinne eines zentrotemporalen Spike/Sharp-Wave-Fokus. Die Diagnose

[†] Eine Auflistung der teilnehmenden Zentren findet sich unter Punkt **7 Prüfzentren** im Anhang.

Rolando-Epilepsie G 40.08 (Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes [Rolando]) musste vorhanden sein. Bei zugesicherter Teilnahme war es nötig, dass die Erziehungsberechtigten und das Kind eine Einverständniserklärung unterschrieben.

3.4.5 Ausschlusskriterien

Definierte Ausschlusskriterien waren die Diagnose einer anderen Epilepsieform als der Rolando-Epilepsie (z. B. ESES/CSWS, Landau-Kleffner-Syndrom) und die generelle Einnahme bzw. Vorbehandlung mit Antiepileptika. Hinsichtlich der kognitiven Funktionen sollte keine mentale Retardierung (IQ < 85), sowie keine fokalen neurologischen Defizite bekannt sein. Kinder mit relevanten internistischen Erkrankungen (z. B. Hepatopathie, Nephropathie, Endokrinopathie, metabolische Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung) wurden ausgeschlossen. Eine Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den letzten 30 Tagen zählte ebenfalls als Ausschlusskriterium.

3.4.6 Abbruchkriterien

Zu den Abbruchkriterien zählten unter anderem Treatment Failure Events im Sinne von Anfallsrezidiven nachdem ein Steady State unter der Zieldosis (ab Tag 21 nach Behandlungsbeginn) erreicht worden war. Vor dieser Dosis war ein Abbruch trotz Anfall nicht indiziert. Des Weiteren stellten Non-Compliance (Versäumnis der Medikamenteneinnahme an über zwei aufeinander folgenden Tagen und/oder versäumte Einnahme von über 20 Einzeldosen), das Auftreten eines CSWS oder einer anderen Epilepsieform (z. B. LKS) sowie das Auftreten einer/mehrerer schwerwiegender Nebenwirkungen oder Entblindung ebenfalls Gründe dar die Studienteilnahme abubrechen. Der Prüfarzt, die Eltern oder der Patient waren jederzeit befugt, die Studienteilnahme auch auf Wunsch abubrechen.

3.5 Studienmedikation

Die Medikation bestand aus dem Antiepileptikum Sultiam (STM, Handelsname: Ospolot[®]), sowie aus dem Antiepileptikum Levetiracetam (LEV, Handelsname: Keppra[®]). Es wurde jeweils eine Substanz als Monotherapeutikum verabreicht.

3.5.1 Hersteller

Die Herstellung der Studienmedikation, sowie die Freigabe, das Labelling, die Distribution, die Randomisierung, die Verblindung und Entblindung fand durch die Wülfing-Pharma GmbH in 31028 Gronau statt. Der Auftrag für die Klinikmusterherstellung wurde durch den Sponsor Investigator, Prof. Dr. med. Florian Heinen, gestellt.

3.5.2 Substanzen

Von der Firma UCB-Pharma standen beide Studienmedikamente als Filmtabletten zur Verfügung. Für Levetiracetam belief sich die Dosierung auf 500 mg und für Sultiam auf 200 mg. Die Aufbereitung beider Filmtabletten erfolgte beim Hersteller in Kapselform.

3.5.2.1 Sultiam (Handelsname: Ospolot®)

Sultiam gehört zur Gruppe der Carboanhydrasehemmer. Die Elimination erfolgt renal und hepatisch. (Neubauer & Hahn, 2012)

Primäre Indikationen sind benigne Partialepilepsien, das West-Syndrom und fokale und sekundär generalisierte Anfälle. Es zählt als Mittel der Wahl zur Behandlung der Rolando-Epilepsie. (Bast et al., 2003; Neubauer & Hahn, 2012) Die Standarddosierung beträgt 5-10 mg/kg KG (2 Einzeldosen) (Neubauer & Hahn, 2012).

Bekannte Nebenwirkungen des Präparates sind Hyper- und Tachypnoe mit metabolischer Azidose und Parästhesien (Illing & Claßen, 2014) sowie Müdigkeit und Kopfschmerzen (Neubauer & Hahn, 2012). Psychische Auffälligkeiten sind sehr selten und können als Desorientiertheit, Konzentrationsstörung und Verhaltensauffälligkeit in Erscheinung treten. Der Phenytoin- und der Phenobarbitalspiegel können sich bei gleichzeitiger Einnahme erhöhen. Ebenso wird durch Enzyminduktoren eine Reduktion des Sultiamspiegels angenommen. (Neubauer & Hahn, 2012)

3.5.2.2 Levetiracetam (Handelsname: Keppra®)

Levetiracetam ist ein Derivat von Piracetam (cyclisches Derivat der γ -Aminobuttersäure). Als Wirkmechanismus wird eine Interferenz mit der Exozytose von Transmittern an der Synapse angenommen. Einen Hinweis darauf stellt die Anlagerung des Medikaments an ein synaptisches Vesikelprotein (SV2A) dar. (Lüllmann et al., 2016; Obeid & Pong, 2010; Neubauer & Hahn, 2012) Das Präparat wird nicht metabolisiert (Lüllmann et al., 2016). Die Elimination erfolgt renal (Obeid & Pong, 2010; Neubauer & Hahn, 2012).

Primäre Indikationen sind fokale epileptische Anfälle sowie der Gebrauch als Add-On-Substanz bei primär und sekundär generalisierten Anfällen, soweit diese durch eine vorherige Monotherapie nicht ausreichend behandelt werden konnten (Lüllmann et al., 2016). Myoklonische Anfälle fallen ebenso ins Anwendungsgebiet. Die Standarddosierung beträgt 20-50 mg/kg KG (2 Einzeldosen). (Obeid & Pong, 2010; Neubauer & Hahn, 2012) In der Regel muss Levetiracetam nicht aufdosiert werden (Lüllmann et al., 2016), es wird allerdings eine Aufdosierung über etwa 10 Tage empfohlen (Obeid & Pong, 2010; Neubauer & Hahn, 2012).

Bekannte Nebenwirkungen des Präparates sind Müdigkeit, Schwäche, Somnolenz, Schwindel, sowie vor allem psychische Auffälligkeiten wie depressives Verhalten, Reizbarkeit, Nervosität und Aggression (Halma et al., 2014; Illing & Claßen, 2014). Insgesamt ist Levetiracetam im Vergleich zu anderen Antikonvulsiva auch bei höheren Dosierungen nebenwirkungsarm (Obeid & Pong, 2010). Interaktionen sind nicht bekannt. (Lüllmann et al., 2016; Obeid & Pong, 2010; Neubauer & Hahn, 2012)

3.5.3 Dosierung

Da die Dosierungen im Kindes- und Jugendalter aufgrund von unterschiedlicher Stoffwechsel-Aktivität variieren (Lüllmann et al., 2016), wurde eine gewichtsadaptierte Dosierung zu Grunde gelegt. Die Patienten wurden dazu einer von acht Gewichtsgruppen zugeteilt. Als Grundlage der Gewichtsbegrenzung dienten die 3. und 97. Perzentile für Kinder im Alter zwischen sechs und zwölf Jahren (min. 15 kg, max. 60 kg). Die Aufdosierung fand in drei Schritten an Tag 0, Tag 7 und Tag 14 ab Studienbeginn statt. Angepasst an die Zieldosis LEV 30 mg/kg KG und STM 6 mg/kg KG erhielt jede Gewichtsklasse ab Tag 14 eine entsprechende Dosierung in Kapselform (drei Kapseln pro Tag im Schema 1-0-2). Die Kapseln erhielten je nach Klasse eine unterschiedliche Farbe. Für LEV wurde 3,53 mg/kg KG und für STM 0,71 mg/kg KG (entsprechend 10% der Zieldosis) als berechenbare max. Abweichung von der theoretisch anvisierten Zieldosis festgelegt.

3.5.4 Randomisierung, Verblindung und Entblindung

Die Randomisierung wurde durch den Hersteller der Studienmedikation durchgeführt. Die Patienten wurden zufällig einem der beiden Therapiearme zugeteilt: Eine Hälfte erhielt die Prüfmedikation LEV, die andere Hälfte die Kontrollmedikation STM (Randomisierungschance 1:1). Die Ausgewogenheit der Verteilung wurde durch eine Blockrandomisierung (je 10 Patienten) hergestellt. Die genaue Zuteilung der Patienten war während des Beobachtungszeitraums nur dem Hersteller bekannt. Auf diesem Wege konnte das doppelblinde Studiendesign verwirklicht werden.

Die Verblindung wurde sichergestellt, indem die Studienmedikation äußerlich nicht zu unterscheiden war. Beide wurden in Kapselform verabreicht. Lediglich die definierten Gewichtsklassen unterschieden sich hinsichtlich der Farbe.

Die Entblindung wurde durch den Hersteller der Studienmedikation veranlasst. Ihm unterlag die Aufgabe der Dokumentation und die sichere Verwahrung der Randomisierungsergebnisse. Nach dem Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraums und aller Testungen wurde dem jeweils zuständigen lokalen Prüfarzt ein Entblindungsschreiben zugesandt. Von diesem Zeitpunkt an konnte der Prüfarzt über die weitere Medikationsbehandlung des Patienten entscheiden. Die Gesamtentblindung fand statt, als der letzte Patient als abgeschlossen gemeldet wurde und seine Daten zur Auswertung zur Verfügung standen. Die Studienleitung und alle an der Auswertung der Daten beteiligten Personen erhielten somit erst zum Schluss Kenntnis über einzelne Zuteilungen. Eine vorzeitige Entblindung führte zum Studienabbruch.

3.6 Studienprotokoll

3.6.1 Untersuchungsprogramm

Zu Beginn der Studie wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft sowie die vorgeschriebenen Untersuchungsergebnisse protokolliert (V0). Im Verlauf der Studie wurden regelmäßig Verlaufsvisiten durchgeführt, um ein kontinuierliches Monitoring aufrechtzuerhalten und Vergleichsdaten zu erfassen (V1 - V4). Neuropsychologische Testungen wurden zu Beginn (V0K) sowie am Ende des Beobachtungszeitraums nach Woche 27 (V4K) vorgenommen. (Abb. 3) Zur Post-hoc Analyse der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse zum Zeitpunkt V0 bzw. V0K verwendet. Eine Gabe der Studienmedikation fand demzufolge noch nicht statt.



Abbildung 3: Untersuchungsprogramm der HEAD-Studie, V0-V5 = Untersuchungen zu Studienbeginn bis Studienende, V0K/V4K = Neuropsychologische Untersuchung zu Studienbeginn und im Verlauf, K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, CFT = Culture Fair Intelligence Test, ReAct = Reaction time Attention Control Test, CBCL = Child Behavior Checklist, LEV = Levetiracetam, STM = Sultiam, per die = pro Tag

3.6.2 Baseline (V0)

Das erste Treffen vor Studienbeginn beinhaltete die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie bei Erfüllen der Voraussetzungen das Unterzeichnen der Einverständniserklärung. Zudem fand eine erste allgemein- und neuropädiatrische Untersuchung statt. Es erfolgte eine Blutentnahme zur Laborkontrolle, ein Urinstix zur Urinkontrolle und ein Schlaf-Wach-EEG sofern möglich.

3.6.3 Schlaf-Wach-EEG (V0)

Das Schlaf-Wach-EEG zum Zeitpunkt V0, sowie die darauffolgenden EEGs in den Verlaufsvsiten V2, V3 und V4 wurden jeweils nach dem zentrumseigenen Schema abgeleitet (10:20 System, Erreichen des Schlafstadiums II) und sollten eine Zeitspanne von 40 Minuten erfassen. Die Befundung erfolgte im Studienzentrum vor Ort. Eine Übermittlung aller EEGs an die zentrale Auswertungsstelle in Heidelberg fand gesammelt am Ende der Studie statt. Alle EEGs wurden von PD Dr. med. Thomas Bast nach dem Schema von Bast et al. (2003) verblindet ausgewertet. Schlaf- und Wach-EEGs wurden unabhängig voneinander befundet. Es war dem jeweiligen Zentrum überlassen, ob Melatonin verabreicht werden durfte, um den Schlaf zu induzieren. Anhand typisch auftretender EEG-Graphoelemente wie Schlafspindeln konnten die Schlafstadien ermittelt werden.

Um eine Korrelation zwischen der Häufigkeit und der Lokalisation der Spikes und der neuropsychologischen Testung durchzuführen, wurde vom Studienzentrum München für alle EEGs zusätzlich die Anzahl und die Lokalisation der Foci zu den unterschiedlichen Zeitpunkten sowie der jeweilige Spike-Wave-Index (SWI) eines jeden Fokus ermittelt. Um den SWI zu berechnen, wurde das EEG in Abschnitte unterteilt. Ein Abschnitt umfasste jeweils einen Zeitraum von einer Sekunde. Der SWI eines Fokus entsprach dem Anteil (in Prozent) der Abschnitte, in denen dabei eine Fokus-spezifische epileptische Aktivität in Form von Spikes nachgewiesen werden konnte. Die Auswertung fand ebenfalls durch PD Dr. med. Thomas Bast statt.

3.6.4 Neuropsychologische Testung (V0K)

Die Neuropsychologische Testung beinhaltete das Zahlennachsprechen aus dem Kaufman-ABC (K-ABC), den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), den Culture Fair Intelligence Test (CFT1/CFT20, Grundintelligenztest), die Child Behavior Checklist (CBCL/4-18, Elternfragebogen) sowie den Reaction time, attention and control test (ReAct). In der vorliegenden Arbeit wurden lediglich die Testungen auf kognitive Funktionen berücksichtigt. Die Daten des ReAct wurden nicht verwendet.

3.6.4.1 Zahlennachsprechen aus Kaufman-ABC (K-ABC)

Der Kaufman - Assessment Battery for Children (K-ABC) zählt zu den mehrdimensionalen Intelligenztests. Er wird zur Bestimmung der Intelligenz bzw. der Fertigkeiten in Abhängigkeit des Lernens (simultane und sequentielle Informationsverarbeitung und Leistung) bei Kindern im Alter von zwei Jahren und sechs Monaten bis hin zu Kindern im Alter von zwölf Jahren und fünf Monaten

angewendet. Für die vorliegende Untersuchung wurde der Untertest ‚Zahlennachsprechen‘ aus der Skala ‚einzelheitliches Denken‘ verwendet. (Rollett & Preckel, 2012; Ochieng, 2003) Dieser Test besteht aus der verbalen Wiederholung einer steigenden Anzahl von Zahlen. Der Untersucher liest dabei eine Zahlenreihenfolge vor, die darauffolgend in gleicher Weise von den Kindern wiedergegeben werden soll. Jeder Durchgang erfolgt einmal, beginnend mit zwei Zahlen und einer Steigerung bis hin zu acht Zahlen. Punkte wurden bei korrekter Wiedergabe der Zahlenfolge vergeben. Im Mittelpunkt stehen dabei gezielt die auditorisch-sprachliche Leistung des Kurzzeitgedächtnisses, die sequenzielle Verarbeitung, sowie die Aufmerksamkeitsspanne des Probanden. Die Objektivität, Reliabilität und Validität sind für diesen Test als hoch einzustufen. (Kiese-Himmel, 2007; Kaufman et al., 1996)

3.6.4.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der VLMT testet gezielt das explizite (deklarative) episodische Gedächtnis für verbales Material. Konstruiert und normiert wurde er für unterschiedliche Altersgruppen und kann bei Kindern ab sechs Jahren bis hin zu Erwachsenen problemlos angewendet werden. Im Mittelpunkt steht dabei das Lernen von Wortlisten (hier: Liste A). Zu Beginn wird das verbale Lernen durch die wiederholte auditive Darbietung einer aus 15 Wörtern bestehenden Liste überprüft. Es folgt der freie Abruf nach jedem Durchgang (Gesamtlernleistung), sowie nach einer nachfolgenden Interferenzliste (erste Testphase) und nach einer Pause, die 30 Minuten umfasst (zweite Testphase). Getestet wird nach diesem halbstündigen Intervall die Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung und der Verlust nach zeitlicher Verzögerung. Vervollständigt wird die Testung durch die Überprüfung der Wiedererkennungslleistung durch die auditive Darbietung einer aus 50 Wörtern bestehenden Wiedererkennungslleistung. (Helmstaedter et al., 2001)

Der Test wurde demnach in der vorliegenden Auswertung in vier Kategorien unterteilt. Zum einen die ‚Gesamtlernleistung‘, was die Summe aller richtig wiedergegebenen Wörter in den Durchgängen 1 bis 5 repräsentiert, die ‚Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung‘ (Durchgang 7), der ‚Verlust nach zeitlicher Verzögerung‘, was der Differenz der Abrufleistung im fünften Durchgang und der Abrufleistung nach 30 Minuten entspricht (Durchgang 5 minus Durchgang 7), sowie die ‚korrigierte Wiedererkennungslleistung‘ (richtig erkannte Wörter minus falsch erkannte Wörter).

3.6.4.3 Culture Fair Intelligence Test (Revised), Gundintelligenztest (CFT-R)

Der Culture Fair Intelligence Test (CFT) gehört zu den non-verbalen Intelligenztests. Dieser setzt sich im vorliegenden Falle aus dem CFT1 und dem CFT20 zusammen. Der CFT1 wird bei Kindern im Alter von fünf Jahren und drei Monaten bis hin zu Kindern im Alter von neun Jahren und fünf Monaten eingesetzt. Der CFT20 ist auf Kinder und Jugendliche ab acht Jahren und sieben Monaten ausgerichtet. Beide Testteile ermitteln gezielt die fluide Intelligenz durch abstraktes, figurales

Aufgabenmaterial und sind dabei weitgehend unabhängig von sprachlichen Fertigkeiten oder kultureller Herkunft. Die Instruktion erfolgt verbal-akustisch.

Der CFT1 wurde in der vorliegenden Untersuchung bei allen Kindern, die sich zum Testzeitpunkt im Kindergarten oder in der Vor- oder Grundschule befanden, angewendet. Er besteht aus zwei Bereichen und umfasst die räumliche Wahrnehmung und Verarbeitungsgeschwindigkeit, sowie das Denken. Die Untertests beinhalten verschiedene Aufgaben zu Substitutionen, Labyrinthen, Ähnlichkeiten, Klassifikationen und Matrizen. Es müssen Unterschiede, Figuren und Regeln erkannt, sowie komplexe Zusammenhänge entschlüsselt werden. Der CFT20, den alle Kinder ab der vierten Klasse erhielten, besteht ebenfalls aus zwei Teilen und umfasst Untertests mit Aufgaben zu Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und topologischen Schlussfolgerungen. (Wollschläger & Preckel, 2016; Cattell et al., 1997; Weiß, 2006; Weiß & Osterland, 2013)

Zur Durchführung der neuropsychologischen Testung in der vorliegenden Studie wurde der revidierte CFT (= CFT-R) als Testversion herangezogen.

3.6.4.4 Child Behavior Checklist, Elternfragebogen (CBCL/4-18)

Bei der Child Behavior Checklist (CBCL) handelt es sich um einen Elternfragebogen. Dieser bietet die Möglichkeit zur Einschätzung der Kompetenzen sowie der Probleme/Beschwerden der Kinder. Er wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von vier bis 18 Jahren entwickelt. Der Test besteht aus drei Kompetenzskalen (Aktivität, soziale Kompetenz und Schule), sowie aus acht beurteilungsübergreifenden Syndromen (Sozialer Rückzug, Körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität, Soziale Probleme, Schizoid/Zwanghaft, Aufmerksamkeitsstörung, Dissoziales Verhalten, Aggressives Verhalten). Aus diesen Skalen können wiederum Skalen für internalisierende und externalisierende Störungen, sowie ein Gesamtwert für Problemverhalten gebildet werden. Abgefragt werden die Bereiche teils durch Freitextmöglichkeiten, teils durch vorgegebene Antworten zum Ankreuzen (0 = nicht zutreffend, 1 = etwas oder manchmal zutreffend, 2 = genau oder häufig zutreffend). (Achenbach, 1991) Je höher die gegebene Punktzahl, desto problematischer wird das Verhalten seitens der Eltern eingestuft.

3.7 Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse

3.7.1 Definitionen

Im Rahmen des Studienprotokolls wurden Nebenwirkungen als schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf ein Medikament definiert. Die Dosis musste dabei den üblichen Konzentrationen entsprechen und ein ursächlicher und zeitlicher Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme musste bestehen. Unter unerwünschte Ereignisse fielen im Rahmen der HEAD-Studie alle auftretenden Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome (einschließlich

Laborwertveränderungen), interkurrente Krankheiten und Unfälle sowie critical life events (z.B. Scheidung der Eltern, Tod/schwere Krankheit eines Verwandten/Freundes, Umzug, etc.). Diese Ereignisse mussten unabhängig von einem ursächlichen Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme stattfinden. Sie wurden zusätzlich in Schweregrade unterteilt.

3.7.2 Anfallsrezidive

Bei einem nachgewiesenen Anfall während der Medikamenteneinnahme im Steady State konnte von einem Rezidiv und keiner Wirksamkeit der Prüfmedikation ausgegangen werden. Anfallsrezidive galten als Abbruchkriterium.

3.8 Ethische Aspekte

Als Grundlage der Studie dienten die EU-Empfehlungen zur guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice = GCP) und die einschlägigen Richtlinien der nationalen Arzneimittelregulationen. Ebenso wurde die Studie beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der zuständigen regionalen Überwachungsbehörde angezeigt. Eine Kopie des Prüfplans sowie eine Liste der teilnehmenden Ärzte wurden gereicht.

Die HEAD-Studie[‡] folgte bei Durchführung den folgenden Bestimmungen:

- GCP-Leitlinien (GCP-V 08/2004, ICH E6, Fassung von 07/2002 und ICH-E1 1, London, Fassung von 07/2000)
- Deutsches Arzneimittelgesetz (AMG §§ 40, 41, 42, Fassung von 07/2004)
- Medizinproduktegesetz (Fassung 08/1994)
- Richtlinien 93/42 EWG über Medizinprodukte (Fassung 06/1993)
- Prinzipien der Deklaration von Helsinki (Fassung von 10/2002)

Das Votum der zuständigen Ethikkommission wurde vom Leiter der klinischen Prüfung vor Beginn der Studie eingeholt. Die Kommission erhielt im Verlauf der Studie Informationen zu folgenden Punkten:

- jegliches Auftreten von schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignissen, welche Einfluss auf die Sicherheit der Patienten oder die Durchführung der Studie haben konnten
- jegliche Änderung des Prüfplans, welche Einfluss auf die Nutzen-Risiko-Abschätzung für den Patienten haben konnten
- jede Aufnahme von weiteren Zentren in die Studie

Die Studiendurchführung erfolgte zur Qualitätssicherung nach den Standard Operation Procedures (SOPs). Mit Sultiam (etablierte Standardtherapie) oder Levetiracetam (Prüfmediaktion) erhielten alle

[‡] EudraCT Nr. 2005-004468-22 (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials)

teilnehmenden Probanden eine optimierte, auf die Erkrankung BECTS abgestimmte Behandlung. Bei zunehmendem Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignissen unter Prüfmedikation oder offensichtlicher Unwirksamkeit der Prüfmedikation wäre die Studie abgebrochen worden.

3.9 Finanzierung

Finanzielle Unterstützung erfolgte durch die UCB GmbH, Kerpen.

3.10 Statistik

3.10.1 Hypothesenformulierung

In der vorliegenden Arbeit sollte auf Daten-Basis der HEAD-Studie überprüft werden, ob es bei Kindern mit einer neu diagnostizierten selbstlimitierenden Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes eine klinisch relevante Korrelation zwischen der Ausprägung des Spike-Wave-Indexes (SWI) oder der Lokalisation der Foci im EEG und dem neurokognitiven Profil gibt.

Hypothese 1: Die Ausprägung des Spike-Wave-Indexes (SWI) hat keine klinisch relevante Auswirkung auf die kognitive Funktion und das Verhalten.

Hypothese 2: Die Lokalisation der Foci (nach Hemisphärendominanz) hat keine klinisch relevante Auswirkung auf die kognitive Funktion und das Verhalten.

3.10.2 Auswertungsmethoden

Zur Auswertung diente die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics als Standardprogramm. Es wurden deskriptive sowie vergleichende statistische Verfahren genutzt. Die Auswertung beinhaltet die Daten der Schlaf-EEGs zu Studienbeginn (V0).

Eingeschlossen wurden die Testungen zur kognitiven Funktion zum Zeitpunkt V0K der Untersuchung. Da sich die vorliegende Arbeit auf die Auswirkungen im Bereich Neuropsychologie konzentriert, wurde der ReAct bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die einzelnen neuropsychologischen Testungen wurden zur besseren Vergleichbarkeit auf T-Werte genormt, d.h. bezogen auf eine altersadaptierte Durchschnittspopulation mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10. Für den K-ABC, den CFT-R sowie die CBCL wurde der Mittelwert genutzt. Da die Ergebnisse des VLMTs Intervalle und Grenzen beinhalteten, wurden diese auf den Median normiert. Das Konfidenzintervall des Medians wurde anhand des Bootstrap-Verfahrens mit 1000 Stichproben geschätzt. Mithilfe einer Bonferroni-Korrektur wurden die Konfidenzintervalle bei neun Testungen an einen Wert von 99,4% ($p \leq 0,006$) angepasst.

Zusätzlich zu den drei untersuchten übergreifenden Skalen der CBCL (internalisierende und externalisierende Skala sowie Gesamtwert) wurde ebenfalls ein Überblick über die Verteilung

innerhalb der einzelnen Subgruppen erstellt. Anders als bei den vorher genannten Testungen fand dabei keine Normierung auf T-Werte statt. Bei den Daten handelte es sich um Rohwerte.

Zur deskriptiven Auswertung wurde jeweils der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, das Minimum und Maximum sowie die Perzentile bestimmt. Als Darstellung dienten Boxplots und Histogramme. Darstellungen zu Verteilungen erfolgten mithilfe eines Balkendiagramms sowie eines anschaulich erstellten Hirnmodells.

Für die Testung auf Normalverteilung wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilks-Test hinzugezogen. Die entsprechenden vergleichenden statistischen Verfahren wurden daraufhin ausgewählt und angewandt. Als statistische Verfahren dienten je nach Ausprägung der untersuchenden Variablen der Pearson's Korrelationskoeffizient (zweiseitig), der T-Test (zweiseitig), der Mann-Whitney-U-Test (zweiseitig), sowie der Exakte Test nach Fisher (zweiseitig).

Zur Darstellung und statistischen Auswertung des SWIs bei Korrelationen wurde der jeweils maximal aufgezeichnete SWI unabhängig von der Häufigkeit und der Lokalisation des einzelnen Fokus genutzt. Für jeden Patienten wurde somit nur ein Fokus und zwar der Fokus mit der höchsten Spike-Wave-Frequenz, in die Analyse einbezogen. Um gezieltere Aussagen über die Ausprägung des SWIs als beeinflussender Faktor auf die kognitive Funktion und über S(L)ECTS im Allgemeinen treffen zu können, wurden darüber hinaus für den SWI Cut-Off-Werte definiert. Diese Cut-Off-Werte wurden bei 0,5, 0,6, 0,7 und 0,8 angesetzt. Ein Cut-Off-Wert von 0,8 schloss dabei beispielsweise alle Kinder ein, bei denen ein Fokus im Zeitraum von einer Sekunde min. 80% der Zeit Spike-Wave-Komplexe aufwies. Die Bonferroni-Korrektur wurde bei Korrelationen entsprechend berücksichtigt. Die Darstellung wurde um Regressionsgeraden ergänzt.

Um die Hemisphärendominanz zu ermitteln, wurde die Händigkeit der Patienten herangezogen. Bei Rechtshändern wurde die linke Hemisphäre als dominant definiert, bei Linkshändern die rechte Hemisphäre. Die Lokalisation der Foci konnte so der entsprechenden Hirnhälfte zugeordnet werden. Um die Auswirkung der Lokalisation nach Hemisphärendominanz auf die Kognition zu untersuchen, wurde die Variable ‚Lokalisation dominante Hemisphäre‘ (ja/nein) erstellt. Die Bonferroni-Korrektur wurde ebenfalls entsprechend angewendet.

Zur Ergebnisauswertung standen somit folgende für die vorliegende Arbeit relevanten Parameter der Schlaf-EEGs zur Verfügung:

- Anzahl der Foci mit interiktaler Entladung
- SWI und somit Häufigkeit der Entladung eines jeden Fokus
- Lokalisation nach Hemisphärendominanz

Ergänzend wurden neben den obenstehenden EEG-Parametern auch die Anfallsrezidive in die Analyse mit einbezogen und untersucht. Um das Auftreten von Anfallsrezidiven mit in die Untersuchung aufzunehmen, wurde eine Variable mit den Ausprägungen ‚Anfallsrezidiv‘ und ‚kein Anfallsrezidiv‘ gebildet. Bei der Auswertung der Anfallsrezidive wurden die Ereignisse im Verlauf der Studie berücksichtigt und mit dem SWI zu Beginn der Studie korreliert. Der intervenierende Faktor der unterschiedlichen Medikamentengabe wurde dabei vernachlässigt.

3.10.3 Auswertungspopulation

Für die deskriptive Beschreibung und statistische Auswertung wurde die Intention-to-treat (ITT) Population in Verbindung mit Schlaf-EEG-Daten genutzt, d.h. jeder Patient mit im Verlauf mindestens einmaliger Einnahme der Studienmedikation und vorhandenem Schlaf-EEG zum Zeitpunkt V0 wurde berücksichtigt.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit umfassen die Fragestellung, ob der Spike-Wave-Index (SWI) oder die Lokalisation der Foci im EEG bei Kindern mit neu diagnostizierter S(L)ECTS eine klinisch relevante Auswirkung auf kognitive Funktionen und das Verhalten hat. Auswertungsgrundlage bildeten die Daten zum Zeitpunkt V0 und V0K der HEAD-Studie. Ausgewertet wurden das EEG (SWI und Lokalisation der Foci) ohne vorherige medikamentöse Epilepsiebehandlung sowie die Testung der Kognition und des Verhaltens durch den Kaufman-ABC (K-ABC), den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), den Culture Fair Intelligence Test, Gundintelligenztest (CFT-R) und die Child Behavior Checklist, Elternfragebogen (CBCL/4-18). Für die deskriptive Statistik sowie für die statistischen Verfahren wurden die Schlaf-EEGs berücksichtigt.

4.1 Datensammlung

Die Studie umfasste insgesamt 26 Monate, von Juli 2006 bis September 2008 (first patient in – last patient out). Der Rekrutierungszeitraum belief sich davon auf 18 Monate, von Juli 2006 bis Februar 2008 (first patient in – last patient in). Zu Studienbeginn konnten 44 Probanden aus 47 Zentren rekrutiert werden. Ein Patient konnte die Einschlusskriterien aufgrund des Alters nicht erfüllen und musste nachträglich ausgeschlossen werden. Die Auswertung zu Studienende umfasste insgesamt Daten von 43 Patienten. (Borggraefe et al., 2013) Die Mehrzahl der Probanden wies den ersten Anfall im Jahr vor Einschluss in die Studie auf.

4.2 Demographische Daten

Eingeschlossen wurden alle Kinder mit vorhandenem Schlaf-EEG zum Zeitpunkt V0 und V0K. Die Auswertung umfasste Daten von 35 Patienten. Die Probanden unterteilten sich in zehn weibliche und 25 männliche Kinder. Das durchschnittliche Alter betrug 8,71 Jahre. Die Anfallshäufigkeit lag bei durchschnittlich 5,74 Anfällen pro Tag. Insgesamt elf Kinder (31,4%) wiesen hinsichtlich epileptischer Erkrankungen eine positive Familienanamnese auf. Bei zwei Kindern (5,7%) wurden Fieberkrämpfe in der Vergangenheit angegeben. Für eine genaue Aufschlüsselung der demographischen Daten siehe Anhang Tabelle 2.1.

4.2.1 Anzahl der epileptischen Anfälle

Die Mindestanzahl von zwei Anfällen wurde von 46% (n = 16) der Patienten erreicht. Drei Anfälle wurden bei 20% (n = 7) verzeichnet, vier bei 6% (n = 2), fünf bei 9% (n = 3) und sechs bzw. sieben bei je 3% (n = 1). Bei 14% (n = 5) der Probanden konnten über zehn Anfälle zum Zeitpunkt V0 dokumentiert werden. (Tab. 1)

Anzahl Anfälle	Häufigkeit	
2	16	46%
3	7	20%
4	2	6%
5	3	9%
6	1	3%
7	1	3%
> 10	5	14%
Gesamt	35	100%

Tabelle 1: Verteilung der Anzahl der Anfälle nach Häufigkeit (Patientenanzahl und Prozent), Untersuchung zu Studienbeginn

4.2.2 Anfallsrezidive im Studienverlauf

Im Laufe der Studie wurde bei sechs Kindern ein Anfallsrezidiv verzeichnet. 33% (n = 2) der Anfallsrezidive konnten jeweils bei Patienten beobachtet werden, die zwei bzw. drei Anfälle zum Zeitpunkt V0 aufgewiesen hatten. 17% (n = 1) der Rezidive beliefen sich auf Kinder mit sechs bzw. sieben Anfällen.

4.3 Neuropsychologische Ergebnisse (V0K)

4.3.1 Zahlennachsprechen aus Kaufman-ABC

Für den Subtest Zahlennachsprechen des K-ABCs konnte für 24 Kinder erfolgreich Daten gesammelt werden. Das durchschnittliche Ergebnis im Test Zahlennachsprechen lag bei einem Mittelwert von 45,25 (99,4%-KI: 41,18-49,32) und einem Median von 47,00 (T-Werte). (siehe Anhang Tabelle 2.2) Einen graphischen Überblick der Verteilung bietet der Boxplot (Abb. 4). Für die Darstellung des Histogramms siehe Anhang Abbildung 1.1.

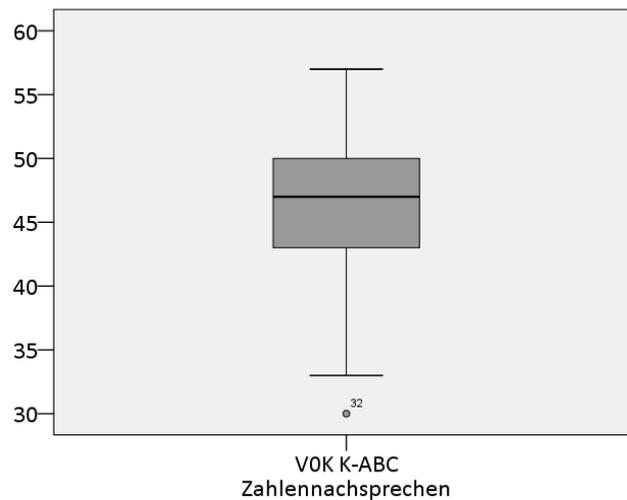


Abbildung 4: Boxplot, Subtest Zahlennachsprechen aus dem K-ABC (= Kaufman - Assessment Battery for Children), VOK = Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte

4.3.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Für den VLMT konnten für 26 bzw. 27 Probanden Daten gesammelt werden. Im Gesamten konnten die S(L)ECTS-Patienten Median-Werte von 41,00 (Gesamtlernleistung), 52,00 (Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung), 54,00 (Verlust nach zeitlicher Verzögerung) und 40,50 (korrigierte Wiedererkennungsleistung) erzielen. (siehe Anhang Tabelle 2.3) Einen graphischen Überblick der Verteilung bieten die Boxplots (Abb. 5). Für die Darstellung der Histogramme siehe Anhang Abbildung 1.2.

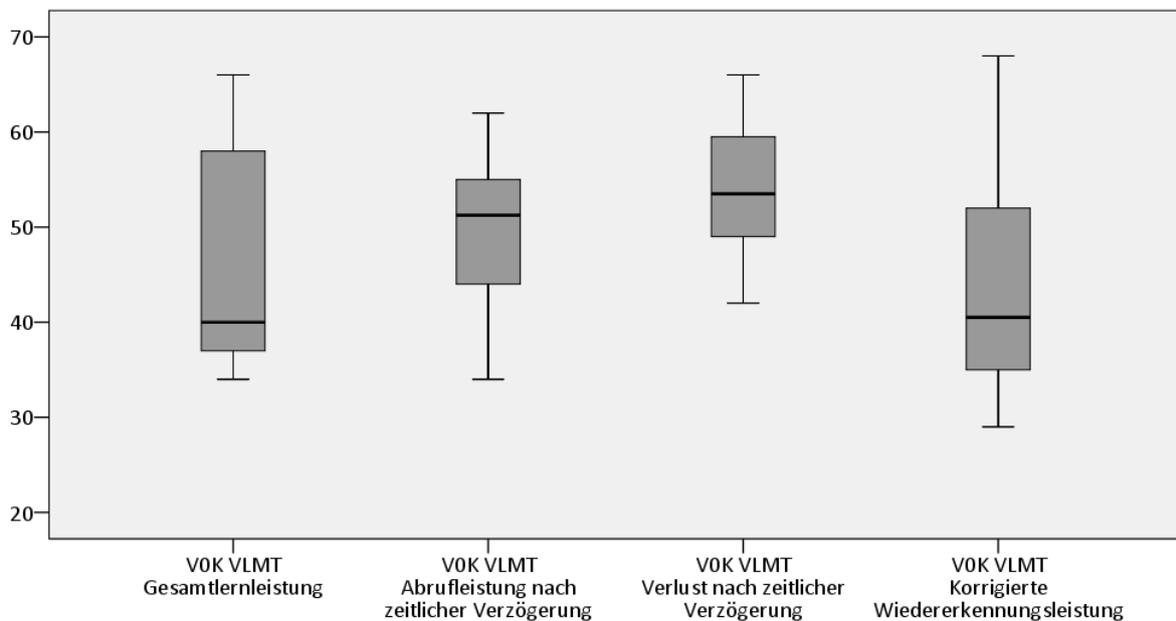


Abbildung 5: Boxplots, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, VOK = Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte

4.3.3 Culture Fair Intelligence Test (Revised), Grundintelligenztest (CFT-R)

Für den CFT-R konnten für 24 Kinder erfolgreich Daten gesammelt werden. Es wurden die Summen beider Tests untersucht. Das durchschnittliche Ergebnis im Test CFT-R lag bei einem Mittelwert von 54,29 (99,4%-KI: 48,87-59,71) und einem Median von 55,00 (T-Werte). (siehe Anhang Tabelle 2.4) Einen graphischen Überblick der Verteilung bietet der Boxplot (Abb. 6). Für die Darstellung des Histogramms siehe Anhang Abbildung 1.3.

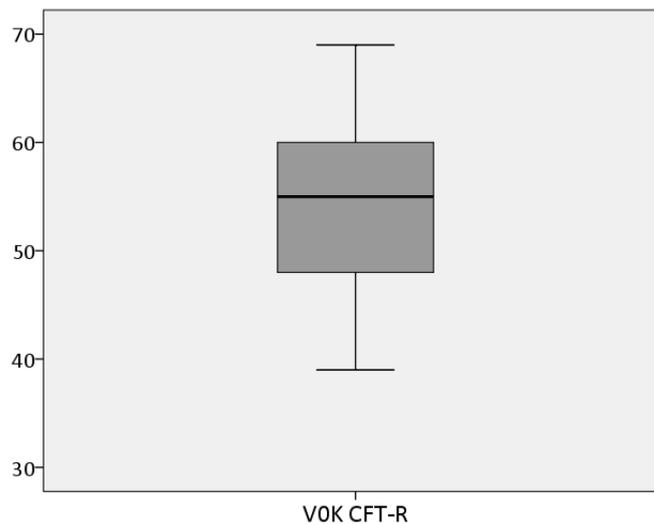


Abbildung 6: Boxplot, CFT-R = Culture Fair Intelligence Test (Revised), VOK = Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte

4.3.4 Child Behavior Checklist, Elternfragebogen (CBCL/4-18)

Für die CBCL konnte für 20 Kinder erfolgreich Daten gesammelt werden. Die Eltern stuften ihre Kinder hinsichtlich ihrer Kompetenzen und ihres Problemverhaltens mit Mittelwerten von 55,95 (99,4%-KI: 49,70-62,20) (Gesamtwert), 57,65 (99,4%-KI: 50,70-64,60) (Internalisierende Skala) und 53,55 (99,4%-KI: 47,49-59,61) (Externalisierende Skala), sowie Median-Werten von 55,50 (Gesamtwert), 59,00 (Internalisierende Skala) und 53,00 (Externalisierende Skala) ein. (siehe Anhang Tabelle 2.5) Einen graphischen Überblick der Verteilung bieten die Boxplots (Abb. 7). Für die Darstellung der Histogramme siehe Anhang Abbildung 1.4.

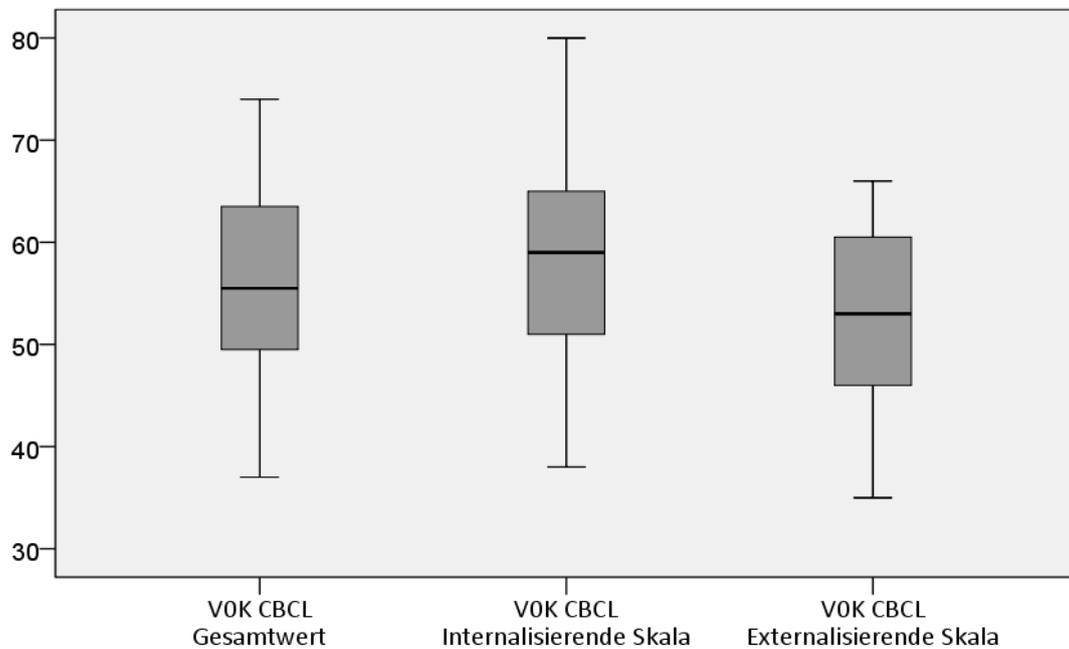


Abbildung 7: Boxplots, CBCL = Elternfragebogen, VOK = Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte

Die Skalen der CBCLs beinhalteten beurteilungsübergreifende Syndrome. Die folgenden Boxplots (Abb. 8) geben zur Vollständigkeit einen Überblick über die Verteilung innerhalb der einzelnen Subgruppen. Es handelt sich dabei um Rohwerte. (siehe Anhang Tabelle 2.6)

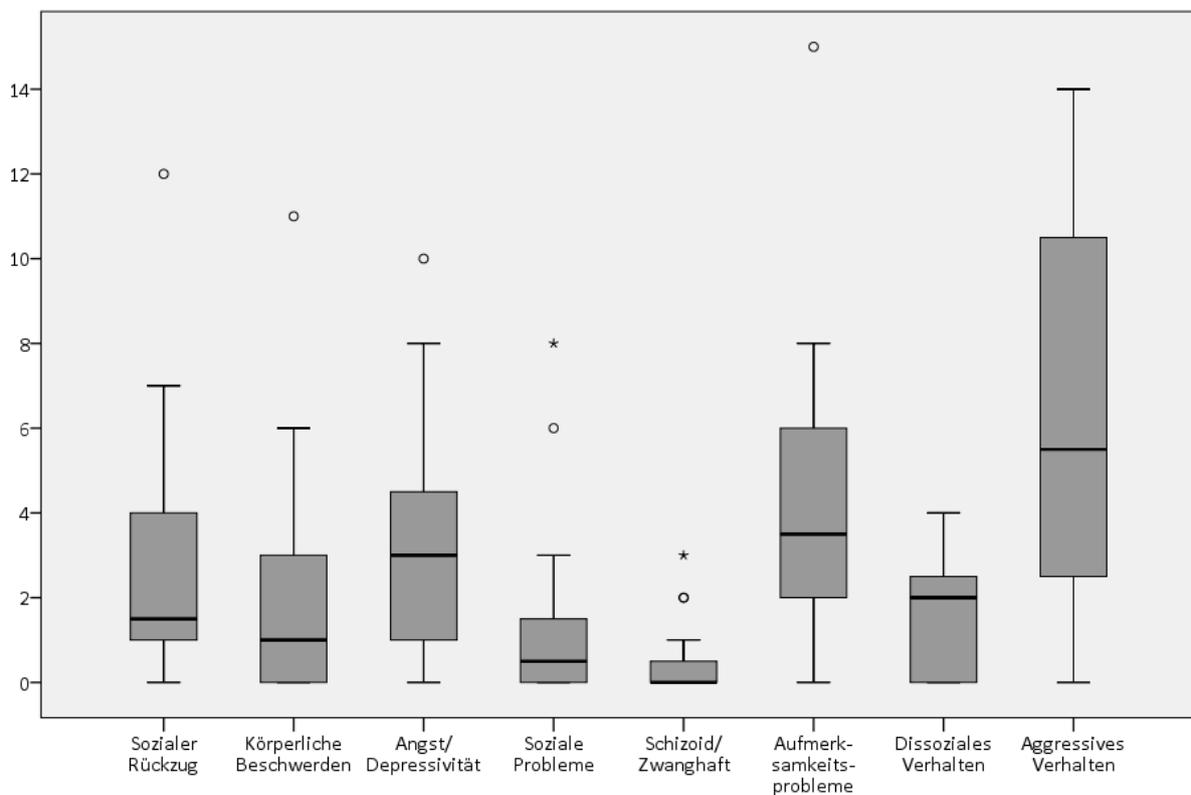


Abbildung 8: Boxplots, Subgruppen CBCL = Elternfragebogen, Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Rohwerte

4.4 EEG-Ergebnisse

4.4.1 Wach-Schlaf-EEG (V0)

Bei 35 Kindern konnte ein Schlaf-EEG ausgewertet werden. Zwei Kinder befanden sich im Schlafstadium 1, 30 im Schlafstadium 2 und drei im Schlafstadium 3. Bei sieben teilnehmenden Probanden lag zum Zeitpunkt V0 nur ein Wach-EEG vor. Für eine genaue Aufschlüsselung der Vigilanzstadien siehe Anhang Tabelle 2.7.

4.4.2 Anzahl der Rolando-Foci

Ein einzelner Fokus konnte bei 63% (n = 22) der teilnehmenden Patienten im Schlaf-EEG ermittelt werden. Bei 31% (n = 11) der Kinder wurden zwei Foci und bei 6% (n = 2) drei Foci detektiert.

4.4.3 Lokalisation der Rolando-Foci

Insgesamt konnten 49 Foci aufgezeichnet werden. Die Foci waren zu 53% (n = 26) auf der linken Hemisphäre lokalisiert. Der rechten Hemisphäre konnten 45% (n = 22) zugeordnet werden. Ein Fokus wurde als bilateral eingestuft. (siehe Anhang Tabelle 2.8) Das Schaubild eines Hirnmodells stellt die Foci-Lokalisierung in anschaulicher Form dar (Abb. 9).

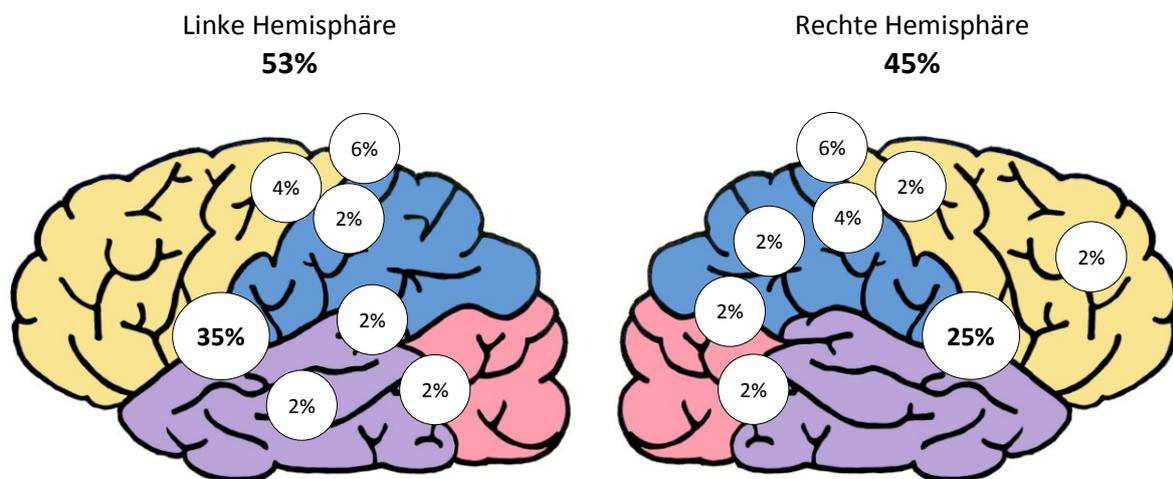


Abbildung 9: Schaubild Hirnmodell mit prozentualer Verteilung aller erfassten Foci nach Hemisphäre, Schlaf-EEG, Untersuchung zu Studienbeginn; Links: Linke Hemisphäre: Frontozentral = 4%, Zentroparietal = 2%, Temporal = 2%, Zentrotemporal = 35%, Temporooccipital = 2%, Temporoparietal = 2%, Zentral = 6%; Rechts: Rechte Hemisphäre: Frontal = 2%, Frontozentral = 2%, Parietal = 2%, Zentroparietal = 4%, Parietooccipital = 2%, Zentrotemporal = 25%, Temporooccipital = 2%, Zentral = 6%; keine graphische Berücksichtigung des bilateralen Fokus (modifiziert nach Schünke et al., 2018)

Unter den Patienten befanden sich 34 Rechtshänder und ein Linkshänder. Innerhalb der Gruppe der Rechtshänder waren die Foci bei 32% der Kinder auf der linken Seite und bei 29% der Kinder auf der rechten Seite lokalisiert. 38% der Teilnehmer wiesen auf beiden Hirnhälften Foci auf. Beim Linkshänder war der Fokus links zu ermitteln.

Auf die Hemisphärendominanz bezogen waren die Foci der Patienten zu je 31% auf der nicht-dominanten oder auf der dominanten Hemisphäre, sowie zu 37% bihemisphärisch bzw. gleichzeitig auf der nicht-dominanten und auf der dominanten Hirnhälfte lokalisiert (Abb. 10).

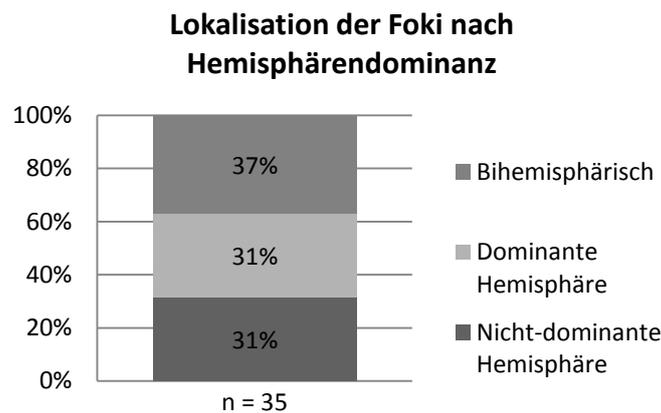


Abbildung 10: Lokalisation der Foci nach Hemisphärendominanz (Prozent), Händigkeit rechts = Annahme dominante Hemisphäre links, Händigkeit links = Annahme dominante Hemisphäre rechts, Schlaf-EEG, Untersuchung zu Studienbeginn

4.4.4 Spike-Wave-Index (SWI)

Ein Index über 0,8 traf bei 31% (n = 11) zu. Etwas über die Hälfte der Kinder verzeichnete mit 54% (n = 19) einen SWI zwischen 0,6 und 0,79. 14% (n = 5) der Probanden hatten einen SWI kleiner als 0,59. (Tab. 2)

Spike Wave Gruppen	Prozent	Häufigkeit
0		
0,01-0,19	3%	1
0,2-0,39		
0,4-0,59	11%	4
0,6-0,79	54%	19
0,8-1	31%	11
Gesamt	100%	35

Tabelle 2: Verteilung des Spike-Wave-Index (Häufigkeit und Prozent), jeweils maximal gemessene SWI, Schlaf-EEG, Untersuchung zu Studienbeginn

4.5 Korrelation EEG und Neuropsychologie

4.5.1 Patientenanzahl

Die Korrelationen konnten mit den verfügbaren Schlaf-EEG-Daten von 35 Patienten zum Zeitpunkt V0 und V0K durchgeführt werden.

4.5.2 Testung auf Normalverteilung

Da die Normalverteilung eine Grundvoraussetzung für die relevanten statistischen Verfahren darstellt, wurden zu Beginn der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilks-Test für die nötigen Parameter durchgeführt (siehe Anhang Tabelle 2.9).

Bei Variablen, bei denen eine Normalverteilung angenommen werden konnte, konnte zu statistischen Zwecken der T-Test verwendet werden. Dies traf bei folgenden acht Datensätze zu: K-ABC, VLMT-Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung, VLMT-Verlust nach zeitlicher Verzögerung, VLMT-korrigierte Wiedererkennungslleistung, CFT-R, CBCL-Gesamtwert, CBCL-Internalisierende Skala, CBCL-Externalisierende Skala. Für die anderen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet: VLMT-Gesamtlernleistung, SWI (Schlaf-EEG), Anzahl der Anfälle. Beim Datensatz VLMT-Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung ergaben die Tests unterschiedliche Ergebnisse. Aufgrund der graphischen Verteilung im Q-Q-Plot (siehe Anhang Abbildung 1.5) sowie den Ergebnissen der anderen Subgruppen des VLMTs wurde eine Normalverteilung angenommen.

4.5.3 Spike-Wave-Index (SWI)

4.5.3.1 Neuropsychologische Testung

Da bei der Korrelation des SWIs und der neuropsychologischen Ergebnisse eine multiple Testung stattfand, wurde die Bonferroni-Korrektur berücksichtigt. Mit insgesamt 36 Korrelationen wurde das α -Level auf 0,1% angepasst. Ein p-Wert von $\leq 0,001$ galt somit als signifikant. Es konnte kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden. (Tab. 3)

	SWI Cut-Off				Statistische Tests (2-seitig)
	0,5	0,6	0,7	0,8	
K-ABC	0,248	0,425	0,107	0,277	T-Test
VLMT Gesamtlernleistung	0,607	0,918	0,081	0,484	Mann-Whitney-U-Test
Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung	0,884	0,835	0,077	0,855	T-Test
Verlust nach zeitlicher Verzögerung	0,653	0,737	0,991	0,229	T-Test
korrigierte Wiedererkennungslleistung	0,375	0,737	0,640	0,076	T-Test
CFT-R	0,709	0,635	0,911	0,172	T-Test
CBCL Gesamtwert	0,348	0,227	0,258	0,591	T-Test
Internalisierende Skala	0,904	0,677	0,349	0,544	T-Test
Externalisierende Skala	0,629	0,541	0,177	0,133	T-Test

Tabelle 3: Korrelation, SWI nach Cut-Off-Werten vs. Neuropsychologie, SWI = Spike-Wave-Index, Cut-Off Werte: 0,5 (SWI: 0– 0,49), 0,6 (SWI: 0 – 0,59), 0,7 (SWI: 0 – 0,69), 0,8 (SWI: 0 – 0,79), K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, CFT-R = Culture Fair Intelligence Test (Revised), CBCL = Child Behavior Checklist, T-Test und Korrelation nach Mann-Whitney-U

Auch bei der Bestimmung des Korrelationskoeffizienten gab es keine signifikanten Ergebnisse (Tab. 4). Die Regressionsgeraden lieferten darüber hinaus ebenfalls keine visuellen Hinweise auf einen Zusammenhang (siehe Anhang Abbildung 1.6).

	Korrelation	
	r	Sig. (2-seitig)
K-ABC	0,269	0,204
VLMT Gesamtlernleistung	0,175	0,383
Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung	0,065	0,748
Verlust nach zeitlicher Verzögerung	-0,078	0,699
korrigierte Wiedererkennungslleistung	-0,235	0,249
CFT-R	-0,142	0,508
CBCL Gesamtwert	-0,08	0,736
Internalisierende Skala	-0,064	0,789
Externalisierende Skala	-0,334	0,15

Tabelle 4: Korrelation, SWI vs. Neuropsychologie, SWI = Spike-Wave-Index, K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, CFT-R = Culture Fair Intelligence Test (Revised), CBCL = Child Behavior Checklist, Korrelation nach Pearson

4.5.3.2 Anzahl Anfälle

Zwischen dem SWI und der Anzahl der Anfälle erfolgten vier Korrelationen, woraufhin das α -Level auf 1% korrigiert wurde. Hier galt ein p-Wert von $p \leq 0,01$ somit als signifikant. Die Cut-Off Werte konnten somit kein signifikantes Ergebnis erzielen. Mit einem Wert von $p = 0,205$ trat bei der Bestimmung des Korrelationskoeffizienten ebenfalls kein signifikantes Ergebnis auf. (Tab. 5)

	Mann-Whitney-U-Test (2-seitig)				Korrelation	
	SWI Cut-Off				r	Sig. (2-seitig)
	0,5	0,6	0,7	0,8		
Anzahl Anfälle	0,573	0,426	0,487	0,285	-0,22	0,205

Tabelle 5: Korrelation, SWI nach Cut-Off-Werten vs. Anzahl Anfälle (links), SWI vs. Anzahl Anfälle (rechts), SWI = Spike-Wave-Index, Cut-Off Werte: 0,5 (SWI: 0–0,49), 0,6 (SWI: 0–0,59), 0,7 (SWI: 0–0,69), 0,8 (SWI: 0–0,79), Korrelation nach Mann-Whitney-U und Pearson.

4.5.3.3 Anfallsrezidive

Bei der Durchführung einer Korrelation des SWIs und den Anfallsrezidiven konnte kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,465$, Mann-Whitney-U) erzielt werden. Die SWI Cut-Off Werte vs. Anfallsrezidive wiesen mit Werten von $p = 0,269$ (einseitig) bis 1 (zweiseitig) nach dem Exakten Test nach Fisher ebenfalls keine Signifikanz auf. Für eine genaue Aufschlüsselung der Korrelation Anfallsrezidive und SWI Cut-Off Werte siehe Anhang Tabelle 2.10. Ebenso wurde die Variable Anfallsrezidive mit der Anzahl der Anfälle bei Studienaufnahme korreliert. Mit einem Wert von $p = 0,711$ (Mann-Whitney-U) konnte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

4.5.4 Lokalisation

4.5.4.1 Neuropsychologische Testung

Für die Korrelation der Lokalisation (nach Hemisphärendominanz) und der neuropsychologischen Tests wurde das α -Level mit 0,6% bestimmt. Ein p-Wert von $p \leq 0,006$ galt dem entsprechend als signifikant. Mit einem Wert von $p = 0,009$ konnte ein annähernd signifikantes Ergebnis bei der internalisierenden Skala des CBCLs ermittelt werden. Der T-Test zeigte dabei Mittelwerte von 60,87 (Lokalisation dominante Hemisphäre) und 48,00 (Lokalisation nicht-dominante Hemisphäre). Ebenso lag der T-Test beim Gesamtwert des CBCLs mit einem Wert von $p = 0,051$ nah an der Signifikanzgrenze. Mittelwerte waren dabei 58,20 (Lokalisation dominante Hemisphäre) und 49,20 (Lokalisation nicht-dominante Hemisphäre). (Tab. 6)

	Sig. (2-seitig)	Statistische Tests
K-ABC	0,326	T-Test
VLMT Gesamtlernleistung	0,321	Mann-Whitney-U-Test
Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung	0,339	T-Test
Verlust nach zeitlicher Verzögerung	0,546	T-Test
korrigierte Wiedererkennungslleistung	0,227	T-Test
CFT-R	0,208	T-Test
CBCL Gesamtwert	0,051	T-Test
Internalisierende Skala	0,009	T-Test
Externalisierende Skala	0,187	T-Test

Tabelle 6: Korrelation, Hemisphärendominanz vs. Neuropsychologie, K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, CFT-R = Culture Fair Intelligence Test (Revised), CBCL = Child Behavior Checklist, T-Test und Korrelation nach Mann-Whitney-U

4.5.4.2 Anfallsrezidive

Die Korrelation der Lokalisation und der Anfallsrezidive ergaben mit Werten von $p = 0,269$ (einseitig) und $p = 0,352$ (zweiseitig) nach dem Exakten Test nach Fisher kein signifikantes Ergebnis.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte die Überprüfung des Einflusses der epilepsietypischen Potentiale auf neuropsychologische Testergebnisse zum Ziel. Darüber hinaus wurde der Einfluss der Lokalisation der Foci in Abhängigkeit der Hemisphärendominanz im EEG evaluiert. Hintergrund war die Tatsache, dass in einer Vielzahl von Literatur keine einheitlichen Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von neuropsychologischen Dysfunktionen oder Verhaltensstörungen aufgrund von Rolando-Foci ermittelt werden konnten. Es herrscht Unklarheit darüber, ob ein Zusammenhang besteht und ob eine medikamentöse Therapie aufgrund dessen indiziert ist.

5.1 Demographische Daten

Von den 35 eingeschlossenen Patienten waren zehn weiblich und 25 männlich, was einer Geschlechtsverteilung von 1:2,5 (w:m) entsprach. Das durchschnittliche Alter betrug 8,71 Jahre, was im bekannten Bereich der Altersgruppe von sechs bis zehn Jahren mit vermehrtem Auftreten von S(L)ECTS lag. Die Zahl der Anfälle zu Beginn der Studie variierte stark. Mit einem Anteil von fast einem Drittel wurde eine positive Familienanamnese dokumentiert. Diese doch große Anzahl legt Hinweise auf eine genetische Komponente nahe. Ebenso waren bei fast 6% der Kinder anamnestisch Fieberkrämpfe bekannt. Epileptische Anfälle, die im Rahmen von fieberhaften Infekten auftreten, wird ebenfalls eine starke genetische Komponente zugesprochen. Im Gegensatz zu Neubauer & Hahn (2012), die bei 15 bis 20% der Kinder mit benigner Partialepilepsie und bei zehn bis 15% der Kinder mit Rolando-Epilepsie von charakteristischen Fieberkrämpfen in der Vergangenheit ausgehen, lag hier der Anteil jedoch im einstelligen Bereich.

Bei fast 50% (n = 16) der Kinder lag bei Studieneinschluss nur die Mindestanzahl von zwei Anfällen vor. 20% (n = 7) entfielen auf Kinder mit drei dokumentierten Anfällen. 14% (n = 5) der Patienten hatten über zehn bekannte epileptische Anfälle. Die Differenz in der Anfallshäufigkeit zeigt, dass die Anzahl von Anfällen von Patient zu Patient stark variiert. Der Zeitpunkt des ersten Auftretens wurde in diese Analyse nicht mit einbezogen, jedoch kann aus der Literatur entnommen werden, dass im Allgemeinen von einer großen Heterogenität hinsichtlich Häufigkeit ausgegangen wird. Während manche Kinder über Jahre nur einzelne Anfälle zeigten, könnten manche wiederum mehrere Anfälle pro Tag verzeichnen (Neubauer & Hahn, 2012).

Im Studienverlauf erlitten insgesamt sechs Kinder ein Anfallsrezidiv. Da ein Rezidiv nach dem Erreichen des Steady States während der Untersuchungszeit als Abbruchkriterium galt, musste die Studie bei diesen sechs Probanden vorzeitig eingestellt werden. Ein Rezidiv wurde dabei bei je 33% (n = 2) Patienten mit zu Beginn zwei bzw. drei epileptischen Anfällen sowie bei je 17% (n = 1) mit zu Beginn sechs bzw. sieben Anfällen.

5.2 Neuropsychologische Ergebnisse (V0K)

Durch die Normierung der neuropsychologischen Testergebnissen auf T-Werte wird jeweils ein Vergleich zu Ergebnissen von Kindern im gleichen Alter ermöglicht. Der Mittelwert liegt dabei bei einem T-Wert von 50 und die Standardabweichung bei einem Wert von ± 10 . Somit befindet sich der Durchschnittsbereich der T-Werte in einem Bereich von 40 und 59 Punkten. Die Ergebnisse des Subtests Zahlennachsprechen des K-ABCs (= Kaufman Assessment Battery for Children) lagen mit einem Mittelwert von 45,25 (99,4%-KI: 41,18-49,32) und einem Median von 47,00 (T-Werte) somit im altersentsprechenden Normbereich. Die auditorisch-sprachliche Leistung des Kurzzeitgedächtnisses, die sequenzielle Verarbeitung sowie die Aufmerksamkeitsspanne können somit in der vorliegenden deskriptiven Auswertung als altersentsprechend betrachtet werden.

Im VLMT (= Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) zeigten die Probanden ebenfalls im Normbereich liegende Ergebnisse. Mit Median-Werten von 41,00 (Gesamtlernleistung), 52,00 (Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung), 54,00 (Verlust nach zeitlicher Verzögerung) und 40,50 (korrigierte Wiedererkennungslleistung) unterschieden sich die Resultate nicht wesentlich von altersentsprechenden Normwerten. Es konnten somit keine Auffälligkeiten hinsichtlich der verbalen Lern- und Merkfähigkeit im Vergleich zu gesunden Kindern gefunden werden.

Mit einem Mittelwert von 54,29 (99,4%-KI: 48,87-59,71) und einem Median von 55,00 (T-Werte) wurden auch im Test CFT-R (=Culture Fair Intelligence Test (Revised), Gündintelligenztest) keine Auffälligkeiten bei den untersuchten S(L)ECTS-Patienten hinsichtlich der fluiden Intelligenz gefunden. Die Ergebnisse lagen im oberen Normbereich und lieferten folglich altersentsprechende Werte.

Zu beachten ist bei der Auswertung des CBCLs (= Child Behavior Checklist, Elternfragebogen), dass im Gegensatz zu den anderen Tests, beim CBCL höhere Werte problematischere Ergebnisse suggerieren und umgekehrt. Mit Mittelwerten von 55,95 (99,4%-KI: 49,70-62,20) (Gesamtwert), 57,65 (99,4%-KI: 50,70-64,60) (Internalisierende Skala) und 53,55 (99,4%-KI: 47,49-59,61) (Externalisierende Skala), sowie Median-Werten von 55,50 (Gesamtwert), 59,00 (Internalisierende Skala) und 53,00 (Externalisierende Skala) stuften die Eltern ihre Kinder hinsichtlich ihrer Kompetenzen und ihres Problemverhaltens etwas schlechter ein als Eltern gesunder Kinder. Im Gesamten konnten die S(L)ECTS-Patienten jedoch im Normbereich liegende Ergebnisse erzielen.

Neben den übergreifenden Skalen wurden ebenfalls die acht beurteilungsübergreifenden Syndrome numerisch und grafisch anhand Rohwerten dargestellt. Hier zeigten sich die größten Unterschiede und höchsten Werte in der Beurteilung der Eltern im Syndrom „Aggressives Verhalten“. Ebenfalls höhere Werte erzielte das Syndrom „Aufmerksamkeitsprobleme“, während das Syndrom „Schizoid/Zwanghaft“ von den Eltern mit den niedrigsten Werten beurteilt wurde. Da keine

Normierung auf T-Werte stattfand, können keine Schlüsse im Vergleich zu gesunden Probanden gezogen werden. Allerdings lassen sich in den einzelnen Syndromen Hinweise auf Auffälligkeiten im Verhalten erkennen.

Weder im Test Zahlennachsprechen des K-ABCs, der die auditorisch-sprachliche Leistung des Kurzzeitgedächtnisses, die sequenzielle Verarbeitung sowie die Aufmerksamkeitsspanne testete noch im VLMT konnten Auffälligkeiten im Vergleich zu gesunden Kindern gefunden werden. Darüber hinaus zeigte auch der Grundintelligenztest (CFT-R) altersentsprechende Ergebnisse.

Lediglich der Elternfragebogen (CBCL) zeigte leichte Auffälligkeiten im Verhalten der Kinder. Diese Feststellung ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten. Der CBCL ist ein Fragebogen, der subjektiv von Eltern ausgefüllt wurde, d.h. es kann von einem Fehlen der Objektivität ausgegangen werden. Da die Diagnose Rolando-Epilepsie zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens bereits bekannt war, könnte dies dazu geführt haben, dass Eltern bereits im Vorfeld von Auffälligkeiten im Verhalten des Kindes ausgegangen sind. Somit bestünde das Risiko einer Verzerrung der Wahrnehmung und normale alltägliche Reaktionen eines Kindes könnten durch die Eltern schwerer gewichtet worden sein. Das Resultat wären überschätzte Angaben (Caregiver Bias) (Berg et al., 2017).

Anders als die Ergebnisse der systemischen Literatur-Review und Meta-Analyse von Wickens et al. (2017) zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit somit insgesamt keinen Hinweis auf kognitive Einschränkungen in den durchgeführten neuropsychologischen Testungen. Es konnten keine Effekte auf neurokognitive Funktionen wie das Langzeitgedächtnis oder den Abruf von Lernleistungen beobachtet werden. Kinder, die mit S(L)ECTS diagnostiziert wurden, erzielten demnach keine schlechteren oder besseren Ergebnisse in den Testgebieten Gedächtnis, Lernen und Intelligenz als gesunde Kinder. Einzig die Eltern gaben ein höheres Problemverhalten ihrer Kinder an.

Massa et al. (2001) kamen in einer prospektiven Studie mit 35 Studienteilnehmern auf vergleichbare Ergebnisse. In etwas mehr als zwei Dritteln der Probanden zeigten sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich Verhalten und kognitiver Funktionen. In einem Drittel deuteten sich Probleme in der Schulleistung und im fehlerhaften Anpassungsverhalten an. Diese wurden mit Qualitäten wie Impulsivität, Lernschwierigkeiten, Aufmerksamkeitsdefiziten und auditiv-verbale und visuell-räumliche Einschränkungen korreliert. Verhaltensauffälligkeiten wurden auch mit den Daten der Teilnehmer der HEAD-Studie im Elternfragebogen angedeutet. Kritisch sollte die Tatsache betrachtet werden, dass die hier einbezogenen Testergebnisse der HEAD-Studie zu Beginn der Symptomatik erhoben wurden. Es sollte beachtet werden, dass kognitive Einschränkungen erst im Verlauf des Anfallsleidens auftreten könnten. Defizite in der Gedächtnisleistung, im Lernen oder der Intelligenz könnten sich zu einem späteren Zeitpunkt entwickeln. Zwar wurden die Kinder innerhalb der

S(L)ECTS-Studie wiederholt auf Änderungen in den Testergebnissen hin geprüft, durch die medikamentöse Behandlung wurde der natürliche Verlauf des S(L)ECTS jedoch beeinflusst. Ebenso sollten die Einschlusskriterien, in der Ergebnisbeurteilung beachtet werden. Da die teilnehmenden Kinder keine mentale Retardierung (IQ < 85) aufweisen sollten, wurden Kinder mit einem geringeren Intelligenzquotienten schon von Beginn an ausgeschlossen. Ebenso sollten keine fokalen neurologischen Defizite bekannt sein. Beides könnte dazu geführt haben, dass S(L)ECTS-Patienten, die möglicherweise bereits starke epilepsiebedingte Auffälligkeiten zeigten, nicht in die Studie aufgenommen wurden.

Da die Datenerhebung einzelne Lücken aufwies und somit nicht von allen Studienteilnehmern ein Schlaf-EEG und die zeitgleiche neuropsychologische Testung vorlagen, konnte darüber hinaus nicht für jeden Patienten jede statistische Testung ausgeführt werden. Die Anzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Auswertungen variierte demnach. Gründe stellten dabei eine unvollständige Datenübermittlung oder Datenerhebung dar. Der Bereich der motorischen Funktionen und folglich ein mögliches Bestehen motorischer Dysfunktionen bei Kindern aufgrund S(L)ECTS, wurde in der vorliegenden Auswertung bewusst vernachlässigt, um den Fokus auf die kognitiven und behavioralen Aspekte zu legen. Dennoch sollte die Testung auf motorische Fähigkeiten im klinischen Alltag nicht außer Acht gelassen werden und ebenfalls fester Bestandteil der Routineuntersuchungen bei S(L)ECTS-Patienten sein (Kirby et al., 2017).

5.3 EEG-Ergebnisse

Da Untersuchungen gezeigt haben, dass die typisch auftretenden Anfälle beim BECTS vermehrt nachts zu verzeichnen sind (Kellaway, 2000; Illing & Claßen, 2014; Neubauer & Hahn, 2012; Kanemura et al., 2014; Gleixner et al., 2015), wurden für die Auswertung ausschließlich die Schlaf-EEGs berücksichtigt. Die zur Auswertung herangezogenen Schlaf-EEGs lagen bei 35 Patienten zur Auswertung vor. Von den 35 Kindern befand sich mit 86% (n = 30) die größte Anzahl im Schlafstadium 2. Aufgrund der geringen Probandenanzahl wurden die Schlafstadien zur Auswertung als gleichwertig angesehen. Eine zu große Datenreduzierung konnte somit vermieden werden.

Die Anzahl der Rolando-Foci im Schlaf-EEG variierte je nach Patient von einem Fokus bis hin zu drei Foci. Fast zwei Drittel der Probanden wiesen einen Fokus im EEG auf, wohingegen bei knapp unter einem Drittel zwei detektiert werden konnten. Lediglich bei 6% der Teilnehmer konnten drei Foci aufgezeichnet werden. Insgesamt waren die Rolando-Foci (n = 49) hinsichtlich ihrer Lokalisation auf beiden Hemisphären gleich verteilt. Mit 53% (n = 26) auf der linken und 45% (n = 22) auf der rechten konnte die linke Hemisphäre nur minimal mehr Foci verzeichnen. Ein Foci wurde darüber hinaus als bilateral eingestuft. Auch innerhalb der jeweiligen Hemisphäre konnten vergleichbare Verteilungen

auf den Hirnarealen identifiziert werden. Die Mehrzahl der Foci (60%, n = 29) zeigte eine für S(L)ECTS charakteristische zentrotemporale Lokalisation.

Im nächsten Schritt wurde analysiert, wie sich die Lokalisation nach Hemisphäre (links/rechts/bilateral) auf die Patienten nach Händigkeit verteilt, um im nachfolgenden Schritt zu ermitteln, ob die jeweils dominante oder nicht-dominante Hirnhälfte von Foci betroffen war. Die teilnehmenden Kinder unterteilten sich in 34 Rechtshänder und ein Linkshänder. Während sich die Foci zu je einem Drittel auf die Hemisphären (links/rechts/bilateral) verteilten, war der Fokus des Linkshänders auf der linken Hemisphäre zu verzeichnen. Auf die Hemisphärendominanz bezogen waren je 31% der Foci auf der dominanten bzw. nicht-dominanten Hemisphäre lokalisiert. Bei 37% lagen die Foci bihemisphärisch – auf der dominanten und nicht-dominanten Hemisphäre – vor.

Einschränkend ist hier zu sagen, dass eine Limitation in der Beurteilung der Hemisphärendominanz vorliegt. In der Auswertung erfolgte die Zuordnung der dominanten/nicht-dominanten Hemisphäre alleine anhand der Händigkeit. Nicht immer kann man jedoch ausschließlich anhand der Händigkeit auf eine dominante Seite schließen. Besonders Linkshändern wird nicht selten eine linke Hemisphärendominanz attestiert. (Gerlach et al., 1971; Jäncke, 2009) Da in der vorliegenden Analyse jedoch lediglich Daten nur eines Linkshänders mit einbezogen wurden, wurde diese Tatsache hier bewusst nicht berücksichtigt. Eine validere Bestimmung zur Identifikation der dominanten Hemisphäre wäre beispielsweise mit einem fMRT möglich gewesen. Da diese Untersuchung jedoch nicht in das Studienprotokoll der HEAD-Studie inkludiert war, lagen hierzu keine Informationen vor.

Mit 54% (n = 19) hatten über die Hälfte der Kinder einen Spike-Wave-Index (= SWI) von 0,6-0,79 vorliegen. 31% (n= 11) verzeichneten einen Index von über 0,8, während die restlichen Teilnehmer mit 14% (n= 5) einen SWI unter 0,59 aufwiesen. Insgesamt konnten somit vermehrt hohe SWIs bzw. hoch aktive Foci aufgezeichnet werden.

In der vorliegenden Auswertung wurde zur Ermittlung der Anfallshäufigkeit der SWI herangezogen. Dies ermöglichte eine objektive Bewertung der Spike-Intensität eines jeden Patienten. Da dabei jedoch lediglich ein Fokus, nämlich der Fokus mit dem höchsten Index bzw. der höchsten Intensität, jedes Patienten bewertet wurde, wurden andere potentiell ebenfalls hoch aktive Foci des Patienten nicht berücksichtigt. Eine weitere Möglichkeit, die Häufigkeit der neuronalen Entladungen zu quantifizieren, wäre die Ermittlung eines akkumulierten SWIs (AccSWI) gewesen. Anders als der in dieser Analyse verwendete maximale rohe SWI-Wert, der bei einem Patienten an einem Fokus unabhängig der Lokalisation und der Anzahl der Foci insgesamt beobachtet werden kann, wird beim AccSWI jeder Fokus eines Patienten mit eingerechnet, d.h. über den gesamten Kortex hinweg. Er beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass einer der vorhandenen Foci eine Entladung innerhalb eines

Zeitraums von einer Sekunde aufweist. Auf diese Weise wäre eine Berücksichtigung multipler Foci gewährleistet und die gesamte elektrische Aktivität des Gehirns detektiert.

5.4 Korrelation EEG und Neuropsychologie

Es konnte im Gesamten kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Spike-Wave-Komplexe und der neuropsychologischen Testergebnisse aufgezeigt werden. Ein hoher SWI zu Beginn hieß dementsprechend nicht gleichzeitig ein schlechtes Ergebnis in den durchgeführten Tests zur Kognition und umgekehrt. Der SWI und die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung sind demnach als unabhängige Variablen zu betrachten. Von der Ausprägung des SWIs konnten somit keine Rückschlüsse auf die Kognition gezogen werden und von den Resultaten in den durchgeführten Tests auch keine Rückschlüsse auf den SWI.

Methodisch ist in der vorliegenden Post-hoc Analyse zu beachten, dass aufgrund der Anwendung multipler Testungen die Bonferroni Korrektur berücksichtigt und das Signifikanzniveau der Korrelationen entsprechend angepasst wurde. Anders war dies bei einer Mehrzahl von anderweitig publizierten Studien der Fall. Bei genauerer Betrachtung der Methoden und Auswertungen, fiel auf, dass häufig keine Korrektur des Signifikanzniveaus (p) bei multipler Testung angewandt wurde (Goldberg-Stern et al., 2010). Dementsprechend wurden Ergebnisse als signifikant beurteilt, obwohl diese im korrekt statistischen Sinne nach Anpassung bzw. Senkung des p -Wertes nicht als signifikant gegolten hätten. Im Allgemeinen kann demnach davon ausgegangen werden, dass die Gefahr einer Überinterpretation der Ergebnisse bestand. Neuropsychologische Beeinträchtigungen wurden in Publikationen der Rolando-Epilepsie als Ursache zugeschrieben, wobei statistisch gesehen mit korrekt angepasstem Signifikanzniveau keine Korrelation gegeben war (falsch positiv). Diese Tatsache sollte immer mit beachtet und Ergebnisse dementsprechend kritisch hinterfragt werden. Ein Vergleich der Studien ist somit nur begrenzt möglich.

In einer retrospektiven Analyse von Nissenkorn et al. (2017) wurden 34 Kinder mit S(L)ECTS hinsichtlich der Häufigkeit des SWIs im EEG und neurokognitiver Performance evaluiert. Dabei ergab sich analog zu den vorliegenden Ergebnissen aus der HEAD-Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Kindern mit einem SWI größer als 50% und Kindern mit einem SWI kleiner als 50%. Ein höherer SWI korrelierte demnach ebenfalls nicht mit schlechteren Ergebnissen in ausgewählten neuropsychologischen Testungen.

Ein Augenmerk sollte weiterführend neben dem SWI und somit der Frequenz ebenfalls auf dem charakteristischen Aufbau der Spikes liegen. Eine mehr qualitative Betrachtung des EEGs könnte neben der quantitativen Auswertung Rückschlüsse auf Parameter im EEG geben, die Hinweise auf ein potentiell erhöhtes Risiko hinsichtlich Verlaufsform und möglicher kognitiver Einschränkungen

darstellen. Massa et al. (2001) schlossen beispielsweise anhand von Studienresultaten, dass verschiedene Kombinationen aus mindestens drei quantitativen und qualitativen interiktalen EEG-Ausprägungen - unter anderem auch die Frequenz der Entladungen - bei Kindern mit S(L)ECTS Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für neuropsychologische Beeinträchtigungen liefern würden. Natürlich ist unter anderem aufgrund der nur geringen Probandenanzahl ($n = 35$) auch in dieser Studie von einigen Limitationen auszugehen.

Goldberg-Stern et al. (2010) konnten in ihrer Publikation speziell Hinweise auf den Einfluss epilepsiebedingter neuronaler Entladungen auf Defizite in der Verarbeitung verbaler Informationen ermitteln. Dies erfolgte unabhängig der Anzahl klinischer epileptischer Anfälle oder der Lateralisierung im EEG. Da in der Analyse zur HEAD-Studie die Testung auf auditiv-verbale Funktionen durch den K-ABC und den VLMT erfolgten und dabei keine signifikanten Auffälligkeiten detektiert wurden, konnten die Ergebnisse hier jedoch nicht bestätigt werden.

Neben den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung wurde ebenfalls die Anzahl der Anfälle mit dem SWI korreliert. Auch hier konnte nach entsprechender Korrektur des Signifikanzniveaus kein signifikantes Ergebnis ermittelt werden. Patienten mit einem erhöhten SWI hatten nicht gleichzeitig mehr Anfälle und umgekehrt. Der ermittelte SWI hatte den Ergebnissen zufolge keinen Einfluss auf die Anfallshäufigkeit vor Studienbeginn. Genauso konnte die Anzahl an epileptischen Anfällen vor Studienbeginn keinen Rückschluss auf die Ausprägung des SWIs geben.

Mit einem annähernd signifikanten Ergebnis konnte auf Daten-Basis der HEAD-Studie ermittelt werden, dass das Verhalten von Kindern, deren analysierter Fokus auf der dominanten Hemisphäre lag, von Eltern als schlechter eingestuft wurde als das Verhalten von Kindern, deren Fokus die nicht-dominante Hemisphäre betraf. Obwohl hier keine Signifikanz zu verzeichnen war, wird im Sinne einer explorativen Analyse jedoch eine Tendenz erkennbar.

Insgesamt wird angenommen, dass die linke, meist dominante, Hemisphäre der Verarbeitung der Sprache, Sprachlaute, des verbalen Gedächtnisses und der Verarbeitung von lokalen und sequenziellen Informationen, sowie für die Fein- und Zielmotorik dient. Wohingegen die rechte Hirnhälfte für emotionale, räumliche und koordinationsbezogene Funktionen und Informationen, sowie auch für Komponenten zur Steuerung der Aufmerksamkeit zuständig zu sein scheint. (Jäncke, 2009). Dies als Hintergrund gegeben, wäre eher zu vermuten gewesen, dass das beobachtete Verhalten der Kinder durch die Eltern seinen Ursprung in der vermehrten neuronalen Aktivität auf Seite der nicht-dominierenden Hemisphäre hat. Unsere Ergebnisse bestätigten somit die Aussage von Jäncke (2009), dass insgesamt von einem vielfältigen Bild ausgegangen werden kann und viele non-verbale Funktionen nicht konkret zuzuordnen zu sein scheinen.

Deonna et al. (2000) konnten in ihrer Längsschnitt-Studie, analog zu den genannten Ergebnissen aus der HEAD-Studie, keine Korrelation zwischen Anfallsfokus im EEG und neuropsychologischen Ergebnissen ausmachen. Interessanterweise wurde jedoch die Annahme getroffen, dass Kinder, die den Anfallsfokus in der für S(L)ECTS typischen Regionen aufwiesen, ein geringeres Risiko hätten, kognitive Defizite zu erleiden. Die Regionen würden primär in der Verarbeitung motorischer Funktionen involviert sein und somit keine Rolle in komplexeren kognitiven Prozessen wie der Sprachentwicklung spielen. Ebenso konnten Goldberg-Stern et al. (2010) keinen Zusammenhang zwischen der Fokus-Lateralisierung im EEG und Testergebnissen zu kognitiven Funktionen ermitteln. Wolff et al. (2005) detektierten mithilfe der Magnetoenzephalographie sowie des EEGs und MRTs die genaue Lokalisation interiktaler fokaler Spikes und konnten – anders als in der vorliegenden Analyse – eine Korrelation zwischen der Lokalisation und ausgewählten kognitiven Defiziten bei Kindern mit Rolando-Epilepsie feststellen. Während Kinder, deren Foci auf der linken perisylvischen Region lokalisiert waren, Einschränkungen in der Sprachtestung aufzeigten, fielen Kinder, deren Foci sich im Occipitalbereich befanden, durch Einbußen hinsichtlich simultaner Informationsverarbeitung auf. Letzteres betraf vor allem Aufgaben, die visuelle Darstellungen beinhalteten. Diese Ergebnisse lieferten einen Anhaltspunkt, dass interiktale Spikes vor allem Einfluss auf Funktionen, die die Verarbeitung in mehreren Hirnarealen in Anspruch nehmen, haben und somit im Verlauf vermehrt zu kognitiven Defiziten führen könnten. Massa et al. (2001) ermittelten ebenfalls lokalisationspezifische neuropsychologische Auffälligkeiten, welche jedoch lediglich auftraten, wenn sich die Entladungen im EEG auf beiden Seiten, also bilateral, aufzeichnen ließen. Die Ausprägung der kognitiven Einschränkung reflektierte dabei den Fokus zu Beginn der neuronalen Aktivität.

Aufgrund der geringen Patientenzahl in der HEAD-Studie konnte die exakte Lokalisation und mögliche Verschiebungen des Anfallsfokus während einer elektrischen Entladung nicht mit in die Auswertung einbezogen werden. Aufgeführte Studienergebnisse, die Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der genauen Lokalisation des Fokus und neuropsychologischen Einschränkungen aufzeigten, konnten demnach in der HEAD-Studie nicht bestätigt werden. Allein die Tendenz zu einem schlechteren Testergebnis im Problemverhalten durch den Elternfragebogen bei Fokus-Lokalisation auf der dominanten Hemisphäre gab Hinweise auf einen Zusammenhang.

Insgesamt konnte weiter kein Parameter, der zu Studienbeginn erhoben wurde, ermittelt werden, der Rückschlüsse auf das Rezidivrisiko im Studienverlauf zuließ. Weder der SWI noch die Anzahl der Anfälle zu Beginn oder die Lokalisation des führenden Fokus auf der dominanten bzw. nicht-dominanten Hemisphäre konnte Hinweise auf ein Rezidiv liefern. Wichtig ist hier zu erwähnen, dass die Medikamenteneinnahme (Sultiam oder Levetiracetam) im Rahmen der HEAD-Studie hierbei in der Analyse vernachlässigt wurde. Diese stellt jedoch einen großen intervenierenden Faktor, der die

Ergebnisse potentiell beeinflussen konnte, dar. Demzufolge sind die Aussagen nur limitiert zu betrachten.

Die Studie Arhan et al (2018) zeigte dabei differierte Ergebnisse. In der durchgeführten retrospektiven Studie wurden EEGs auf Kriterien hin untersucht, von denen möglicherweise Rückschlüsse auf ein Anfallsrezidiv im Krankheitsverlauf geschlossen werden könnten. Analysiert wurden EEGs von Kindern mit einem Follow-up von mindestens 3 Jahren. Dabei konnte unter anderem ein Zusammenhang zwischen einem Anfallsrezidiv und einer vermehrten Häufigkeit von paroxysmalen Entladungen im EEG detektiert werden. Zu diesen Ergebnissen kamen ebenfalls die Studien unter Kanemura et al (2014), die neben neuronaler Aktivität im Wach-EEG auch die Anzahl der Spikes ermittelten. Das Follow-up betrug in diesem Fall mindestens 4 Jahre. Anfallsrezidive korrelierten dabei signifikant mit dem Auftreten langer EEG-Intervalle, die eine hohe Frequenz paroxysmaler Auffälligkeiten (über 6 Monate nach Beginn) aufzeigten. Analog zu Arhan et al (2018) hatten ebenfalls bereits Kanemura et al (2014) Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Aufkommen von Spikes im Wachzustand und Rezidiven gegeben. Sicherlich ein Punkt, der in zukünftigen Studien mit einer größeren Patientenzahl vermehrt berücksichtigt werden sollte.

Es ist im Gesamten nur wenig Literatur vorhanden, die Untersuchungen des neuropsychologischen Status bei neu diagnostizierten S(L)ECTS-Patienten beinhaltet und gleichzeitig Variablen wie die Vigilanz oder eine vorhandene bzw. nicht-vorhandene Medikation berücksichtigt (Filippini et al., 2016).

5.5 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Insgesamt konnte in der hier dargestellten Analyse kein signifikanter Zusammenhang weder zwischen der Häufigkeit der Spike-Wave-Komplexe und der neuropsychologischen Testergebnisse noch zwischen der Lokalisation der Foci und neurokognitiven Funktionen aufgezeigt werden. Darüber hinaus konnte keine Korrelation hinsichtlich Anzahl der Anfälle, Ausprägung des SWIs oder Rezidivrisiko ermittelt werden. Die Resultate der neurokognitiven Testungen lagen in altersentsprechenden Normbereichen.

Eine klare Zuordnung von kognitiven Beeinträchtigungen zur Rolando-Epilepsie konnte bislang nicht erfolgen. Während eine Vielzahl von Literatur auf Beeinträchtigungen von kognitiven und behavioralen Prozessen hinweist und diese zunehmend Beachtung finden, konnten S(L)ECTS-typische neuropsychologische Auffälligkeiten bislang nicht definiert werden. (Wickens et al., 2017; Vannest et al., 2015) Es ist nicht gesichert, ob überhaupt ein Zusammenhang besteht oder ob andere Ursachen für eine, falls vorhanden, unterdurchschnittliche Performance verantwortlich sind. Bis heute ist somit auch unklar, ob ein Zusammenhang zwischen einer medikamentösen Therapie bzw. dem Sistieren

von zentrotemporalen Spikes und kognitiven und/oder Verhaltensergebnissen besteht. (Vannest et al., 2015) Goldberg-Stern et al. (2010) sind somit der Ansicht, dass die Anzahl der klinischen epileptischen Anfälle für sich alleine genommen kein Grund für eine antiepileptische Therapie mit dem Ziel die potentielle Möglichkeit neuropsychologischer Beeinträchtigungen zu verhindern darstellen sollte. Eine alleinige EEG-Befundung stellte bislang ebenso keine Therapieindikation dar (Neubauer & Hahn, 2012), auch wenn manche Studien wiederum auf einen stärkeren Einsatz antiepileptischer Medikation bei interiktalen EEG-Mustern plädierten (Xiao et al., 2015). Die Suche nach prädiktiven Markern blieb bislang erfolglos (Waternberg et al., 2018).

Behandelnde Ärzte werden folglich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Rolando-Epilepsie zunehmend vor die Frage gestellt, ob die Patienten therapiebedürftig im Sinne einer antiepileptischen Medikation sind oder ob eine reine „Watch-and-Wait-Strategie“ bei nicht vorhandenem Leidensdruck die adäquate Behandlung darstellt. Denn auch die medikamentöse Behandlung mit Antiepileptika wie Sultiam und Levetiractem birgt die Gefahr von Nebenwirkungen, die sich neben kognitiven Defiziten besonders in behavioralen Auffälligkeiten äußern können. (Neubauer & Hahn, 2012; Borggraefe et al., 2013; Halma et al., 2014) In der HEAD-Studie, in der die Einnahme von Sultiam und Levetiractem mit neuropsychologischen Ergebnissen verglichen wurde, konnte jedoch letztendlich sogar eine Verbesserung der Verhaltensauffälligkeiten in einem Teil der Patienten mit Rolando-Epilepsie durch medikamentöse Therapie detektiert werden. Auf kognitive Funktionen konnte dagegen kein Einfluss ermittelt werden. (Tacke et al., 2016) Das Ergebnis bestätigte die Resultate von Aeby et al. (2005), die für Levetiracetam ebenfalls eine Verbesserung im Verhalten eines Großteils der Probanden aufzeigten.

Die Suche nach prädiktiven Parametern, die Ärzten potentiell eine Abschätzung des Risikos zur Entwicklung von neuropsychologischen oder Verhaltensauffälligkeiten bei S(L)ECTS ermöglichen, muss folglich weiterhin zentraler Schwerpunkt in Studien und Forschung sein, um zukünftig den Verlauf der Erkrankung einschätzen und die adäquate Behandlung von Kindern mit Rolando-Epilepsie gewährleisten zu können.

6 Zusammenfassung

Eine Vielzahl an Literatur deutet darauf hin, dass Kinder mit Rolando-Epilepsie ein erhöhtes Risiko aufweisen, kognitive und/oder Verhaltensauffälligkeiten zu entwickeln. Ein charakteristisches für S(L)ECTS typisches neuropsychologisches Profil und mögliche prädiktive Marker konnten bislang nicht definiert werden. In der vorliegenden Post-hoc Analyse wurden neuropsychologische Tests und ausgewählte EEG-Parameter von therapienaiven Patienten mit neu-diagnostizierter Rolando-Epilepsie auf Zusammenhänge hin überprüft. Grundlage stellten die Daten der HEAD-Studie, einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie der klinischen Phase III, zu Studienbeginn dar.

Insgesamt wurden 35 Patienten mit vorhandenem Schlaf-EEG in die Auswertung einbezogen. Die neurokognitive Testung bestand aus Tests zur Leistung des Gedächtnisses, sequenzielle Verarbeitung, Aufmerksamkeit, Lern- und Merkfähigkeit, Intelligenz sowie aus einem Elternfragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten. Zur Auswertung erfolgte eine Normierung auf altersentsprechende T-Werte. Die Schlaf-EEGs wurden hinsichtlich des Spike-Wave-Index als Parameter für die Häufigkeit bzw. Aktivität eines Fokus sowie der Lokalisation der Rolando-Foci evaluiert. Ebenfalls wurden die Anzahl der Anfälle bei Studieneinschluss und auftretende Anfallsrezidive im Studienverlauf betrachtet. Es fand eine Korrelation zwischen den neuropsychologischen Testergebnissen sowie den EEG-Parametern statt.

Im Gesamten erreichten die Patienten in den neuropsychologischen Tests altersentsprechende Befunde. Lediglich hinsichtlich der Einschätzung der Eltern im Fragebogen zeigte sich eine Tendenz zu einem gesteigerten Problemverhalten bei S(L)ECTS-Patienten (CBCL Gesamtwert: 99,4%-KI: 49,70-62,20; Median: 55,50; Normierung auf T-Werte). Insgesamt zeigte sich anhand unserer Ergebnisse kein signifikanter Zusammenhang zwischen kognitiven Fertigkeiten und ausgewählten EEG-Parametern bei Erstdiagnose einer S(L)ECTS. Die Ausprägung des SWIs zu Beginn der Studie hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die kognitive Funktion (p-Werte von 0,15-0,789). Das gleiche zeigte sich auch bei Betrachtung der Lokalisation nach Hemisphärendominanz der Foci (p-Werte von 0,009-0,546).

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen somit die Hypothese, dass die Häufigkeit von interiktalen Entladungen im EEG oder die Lokalisation der Foci keinen Einfluss auf neurokognitive Leistungen oder auf das Verhalten von therapienaiven Kindern mit Diagnose S(L)ECTS haben. Die Ursache für potentiell auftretende neuropsychologische und behaviorale Dysfunktionen bei S(L)ECTS-Patienten muss weiterhin Gegenstand von Studien und Forschung sein, um Verläufe zukünftig schon bei Krankheitsbeginn abschätzen und die bestmögliche Therapie gewährleisten zu können.

7 Prüfzentren

Nr.	Teilnehmendes Zentrum
01	Ostalbkrlinikum Aalen, Aalen
02	Kinderzentrum Alt-Neuötting, Altötting
03	Klinikum St. Marien, Amberg
04	Klinikum Augsburg, Augsburg
05	Universitätskrlinikum des Saarlandes, Bad Homburg
06	Epilepsiezentrum Bielefeld Bethel, Bielefeld
07	St. Marienkrlinik Bonn, Bonn
08	Klinikum Coburg, Coburg
09	St. Vincenz Hospital, Coesfeld
10	Kinderkrlinik Deggendorf, Deggendorf
11	Haus Waldstede, Praxis für Kinderheilkunde, Drensteinfurt
12	Klinikum Duisburg, Duisburg
13	St. Johannes Hospital, Duisburg
14	Kinderneurologisches Zentrum, Düsseldorf
15	Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
16	Universität Duisburg-Essen, Essen
17	Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt Main
18	Städtische Krliken Frankfurt, Frankfurt Main
19	Universitätskrlinikum Freiburg, Freiburg
20	Klinikum Fürth, Fürth
21	Universitätskrlinikum Gießen, Gießen
22	Universitätskrlikerlinik Göttingen, Göttingen
23	Martin Luther Universität, Halle
24	Werner Otto Institut, Hamburg
25	Universitätskrlikerlinik Hamburg Eppendorf, Hamburg
26	Universitätskrlikerlinik, Heidelberg
27	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Jena, Jena
28	Städtisches Krlinik Karlsruhe, Karlsruhe
29	Epilepsiezentrum Kork, Kehl
30	Universitätskrlikerlinik, Kiel
31	Kinderkrankenhaus Köln, Köln
32	Vinzentius Krankenhaus, Landau
33	Kinderkrankenhaus St. Marien, Landshut
34	Universitätskrlikerlinik, Magdeburg
35	Dr. von Haunersches Kinderspital, München
36	Kinderkrlinik Dritter Orden, München
37	Kinderkrlinik der TU München, München
38	Clemenskrlinik, Münster
39	Universitätskrlinikum Münster, Münster
40	Kinderkrlinik Kohlhof, Neunkirchen
41	Lukaskrankenhaus Neuss, Neuss
42	Ev. Krankenhaus Oberhausen, Oberhausen
43	Klinik für Kinder und Jugendliche, Pforzheim
44	Mathias-Spital, Rheine
45	Universitätskrlinikum Tübingen, Tübingen
46	Universitätskrlinikum Ulm, Ulm
47	St. Marienkrlinik, Vechta
48	Epilepsiezentrum für Kinder- und Jugendliche, Vogtareuth
49	Universitätskrlikerlinik Würzburg, Würzburg
50	Kinderkrlinik am Mönchberg, Würzburg

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schlaf-EEG eines 9-jährigen Mädchens mit typischen Spikes und Diagnose S(L)ECTS	6
Abbildung 2: Studiendesign der HEAD-Studie.....	10
Abbildung 3: Untersuchungsprogramm der HEAD-Studie	15
Abbildung 4: Boxplot, Subtest Zahlennachsprechen aus dem K-ABC	25
Abbildung 5: Boxplots, VLMT	25
Abbildung 6: Boxplot, CFT-R	26
Abbildung 7: Boxplots, CBCL	27
Abbildung 8: Boxplots, Subgruppen CBCL	27
Abbildung 9: Schaubild Hirnmodell.....	28
Abbildung 10: Lokalisation der Foci nach Hemisphärendominanz	29

9 **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Verteilung der Anzahl der Anfälle.....	24
Tabelle 2: Verteilung des Spike-Wave-Index.....	29
Tabelle 3: Korrelation, SWI nach Cut-Off-Werten vs. Neuropsychologie	31
Tabelle 4: Korrelation, SWI vs. Neuropsychologie	31
Tabelle 5: Korrelation, SWI vs. Anzahl Anfälle	32
Tabelle 6: Korrelation, Hemisphärendominanz vs. Neuropsychologie	33

10 Literaturverzeichnis

- Achenbach, T. M. (1991). *Manual for Child Behavior Checklist/ 4-18 and 1991 Profile*. Department of Psychiatry, University of Vermont. Burlington.
- Addis, L., Sproviero, W., Thomas, S. V., Caraballo, R. H., Newhouse, S. J., Gomez, K., Hughes, E., Kinali, M., McCormick, D., Hannan, S., Cossu, S., Taylor, J., Akman, C. I., Wolf, S. M., Mandelbaum, D. E., Gupta, R., van der Spek, R. A., Pruna, D. & Pal, D. K. (2018). Identification of new risk factors for rolandic epilepsy: CNV at Xp22.31 and alterations at cholinergic synapses. *J Med Genet*, *55*(9), 607–616. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105319.
- Aeby, A., Poznanski, N., Verheulpen, D., Wetzburger, C. & Van Bogaert, P. (2005). Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases. *Epilepsia*, *46*(12), 1937-1942. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00337.x.
- Arhan, E., Serdaroglu, A., Ozturk, Z., Aydın, K. & Hirfanoglu, T. (2018). Serial changes in the paroxysmal discharges in rolandic epilepsy may predict seizure recurrence: A retrospective 3-year follow-up study. *Epilepsy & Behavior*, *82*, 150–154. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.03.014.
- Bali, B., Kull, L. L., Strug, L. J., Clarke, T., Murphy, P. L., Akman, C. I., Greenberg, D. A. & Pal, D. K. (2007). Autosomal Dominant Inheritance of Centrotemporal Sharp Waves in Rolandic Epilepsy Families. *Epilepsia*, *48*(12), 2266–2272. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01221.x.
- Bast, T., Völpl, A., Wolf, C., Rating, D. & Sulthiame Study Group (2003). The Influence of Sulthiame on EEG in Children with Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes (BECTS). *Epilepsia*, *44*(2), 215-220. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.51001.x.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676-685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- Berg, A. T., Altalib, H. H. & Devinsky, O. (2017). Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia*, *58*(7), 1123-1130. doi: 10.1111/epi.13766.
- Borggraefe, I., Bonfert, M., Bast, T., Neubauer, B. A., Schotten, K. J., Massmann, K., Noachtar, S., Tuxhorn, I., May, T. W., Heinen, F. & German HEAD Study Group (2013). Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: a double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). *European Journal of Paediatric Neurology*, *17*(5), 507-514. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.03.014.
- Bouma, P. A., Bovenkerk, A. C., Westendorp, R. G. & Brouwer, O. F. (1997). The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology*, *48*(2), 430-437. doi: 10.1212/wnl.48.2.430.
- Cattell, R.B., Weiß, R.H. & Osterland, J. (1997). *Grundintelligenztest Skala 1, CFT 1* (5., rev. Aufl.). Westermann. Braunschweig.
- Deonna, T., Zesiger, P., Davidoff, V., Maeder, M., Mayor, C. & Roulet, E. (2000). Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *42*(9), 595–603. doi: 10.1017/s0012162200001122.

- Eom, T. H., Shin, J. H., Kim, Y. H., Chung, S. Y., Lee, I. G. & Kim, J. M. (2016). Distributed source localization of interictal spikes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 38, 49–54. doi: 10.1016/j.jocn.2016.12.047.
- Fejerman, N. (2009). Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 50(Suppl.7), 9–12. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02210.x.
- Ferro, M. A., Camfield, C. S., Levin, S. D., Smith, M. L., Wiebe, S., Zou, G. & Speechley, K.N. (2013). Trajectories of health-related quality of life in children with epilepsy: a cohort study. *Epilepsia*, 54(11), 1889-1897. doi: 10.1111/epi.12388.
- Filippini, M., Ardu, E., Stefanelli, S., Boni, A., Gobbi, G. & Benso, F. (2016). Neuropsychological profile in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): Focusing on executive functions. *Epilepsy & Behavior*, 54, 71-79. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.11.010.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E. M. & Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4), 531–542. doi: 10.1111/epi.13671.
- Gerlach, J., Seidel, E. & Spuler, H. (1971). Die Prüfung der Hemisphärendominanz und Händigkeit in der Neurochirurgie. *Acta Neurochirurgica*, 25(3), 207-214. doi: 10.1007/BF01809102.
- Gleixner, C., Müller, M. & Wirth, S. (2015). *Neurologie und Psychiatrie. Für Studium und Praxis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen. 2015/2016* (10. Auflage). Med. Verlags- und Informationsdienste. Breisach am Rhein.
- Goldberg-Stern, H., Gonen, O. M., Sadeh, M., Kivity, S., Shuper, A. & Inbar, D. (2010). Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*, 19(1), 12-16. doi: 10.1016/j.seizure.2009.10.004.
- Halma, E., de Louw, A. J., Klinkenberg, S., Aldenkamp, A. P., IJff, D. M. & Majoie, M. (2014). Behavioral side-effects of levetiracetam in children with epilepsy: A systematic review. *Seizure*, 23(9), 685–691. doi: 10.1016/j.seizure.2014.06.004.
- Hamiwka, L. D. & Wirrell, E. C. (2009). Comorbidities in pediatric epilepsy: beyond "just" treating the seizures. *J Child Neurol.*, 24(6), 734-742. doi: 10.1177/0883073808329527.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Göttingen: Beltz Test GmbH. In D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann & W. Sturm (Hrsg., 2009), *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren. Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen*. Hogrefe Verlag. Göttingen.
- Henzi, B. C. & Datta, A. N. (2021). Selbstlimitierende fokale Epilepsien aus dem Parietal- und Okzipitallappen im Kindesalter. *Z. Epileptol*, 34, 67-77. <https://doi.org/10.1007/s10309-020-00377-x>.
- Illing, S. & Claßen, M. (2014). *Klinikeitfaden Pädiatrie* (9. Auflage). Elsevier. Urban & Fischer Verlag.
- Jäncke, L. (2009). Hemisphärendominanz, Händigkeit und Geschlechtsspezifität. In W. Sturm, M. Herrmann & T. F. Münte (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie* (2. Auflage). Spektrum Akademischer Verlag. Heidelberg.
- Kanemura, H., Sano, F., Ohyama, T., Sugita, K. & Aihara, M. (2014). Sequential EEG characteristics may predict seizure recurrence in rolandic epilepsy. *Seizure*, 23(8), 646–650. doi: 10.1016/j.seizure.2014.05.006.

Kaufman, A. S., Kaufman, N. L. & Melchers, P. (1996). *Kaufman assessment battery for children. K-ABC; [Individualtest zur Messung von Intelligenz und Fertigkeiten bei Kindern im Alter von 2,6 bis 12,5 Jahren] (3. teilw. erg. Aufl.)*. Swets & Zeitlinger. Amsterdam.

Kellaway, P. (2000). Special Report: The Electroencephalographic Features of Benign Centrotemporal (Rolandic) Epilepsy of Childhood. *Epilepsia*, 41(8), 1053-1056. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00296.x.

Kiese-Himmel, C. (2007). Subtest Zahlennachsprechen der K-ABC für Kinder mit auditiver Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörung. Kriterienbezogene Validität. *HNO*, 55(12), 972–980. doi: 10.1007/s00106-007-1621-x.

Kirby, A., Williams, N., Koelewijn, L., Brindley, L. M., Muthukumaraswamy, S. D., teWater Naudé, J., Thomas, M., Gibbon, F., Singh, K. D. & Hamandi, K. (2017). Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) and developmental co-ordination disorder. *Epilepsy & Behavior*, 72, 122–126. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.04.014.

Kramer, U., Ben-Zeev, B., Harel, S. & Kivity, S. (2001). Transient oromotor deficits in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 42(5), 616-620. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.28700.x.

Kramer, U., Zelnik, N., Lerman-Sagie, T. & Shahar, E. (2002). Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes: Clinical Characteristics and Identification of Patients at Risk for Multiple Seizures. *J Child Neurol*, 17(1), 17-19. doi: 10.1177/088307380201700104.

Lal, D., Reinthaler, E. M., Altmüller, J., Toliat, M. R., Thiele, H., Nürnberg, P., Lerche, H., Hahn, A., Moller, R. S., Muhle, H., Sander, T., Zimprich, F. & Neubauer, B. A. (2013) RBF0X1 and RBF0X3 Mutations in Rolandic Epilepsy. *PLoS ONE*, 8(9): e73323. doi: 10.1371/journal.pone.0073323.

Lal, D., Reinthaler, E. M., Schubert, J., Muhle, H., Riesch, E., Kluger, G., Jabbari, K., Kawalia, A., Bäumel, C., Holthausen, H., Hahn, A., Feucht, M., Neophytou, B., Haberlandt, E., Becker, F., Altmüller, J., Thiele, H., Lemke, J. R., Lerche, H., Nürnberg, P., Sander, T., Weber, Y., Zimprich, F. & Neubauer, B. A. (2014). DEPDC5 Mutations in Genetic Focal Epilepsies of Childhood. *Ann Neurol*, 75(5), 788–792. doi: 10.1002/ana.24127.

Lee, E. H. & You, S. J. (2019). Factors associated with electroencephalographic and clinical remission of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain & Development*, 41(2), 158–162. doi: 10.1016/j.braindev.2018.08.011.

Lee, Y. J., Hwang, S. K. & Kwon, S. (2017). The Clinical Spectrum of Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes: a Challenge in Categorization and Predictability. *Journal of Epilepsy Research*, 7(1), 1-6. doi: 10.14581/jer.17001.

Lemke, J. R., Lal, D., Reinthaler, E. M., Steiner, I., Nothnagel, M., Alber, M., Geider, K., Laube, B., Schwake, M., Finsterwalder, K., Franke, A., Schilhabel, M., Jähn, J. A., Muhle, H., Boor, R., Van Paesschen, W., Caraballo, R., Fejerman, N., Weckhuysen, S., De Jonghe, P., Larsen, J., Møller, R. S., Hjalgrim, H., Addis, L., Tang, S., Hughes, E., Pal, D. K., Veri, K., Vaher, U., Talvik, T., Dimova, P., Guerrero López, R., Serratosa, J. M., Linnankivi, T., Lehesjoki, A. E., Ruf, S., Wolff, M., Buerki, S., Wohlrab, G., Kroell, J., Datta, A. N., Fiedler, B., Kurlemann, G., Kluger, G., Hahn, A., Haberlandt, D. E., Kutzer, C., Sperner, J., Becker, F., Weber, Y. G., Feucht, M., Steinböck, H., Neophytou, B., Ronen, G. M., Gruber-Sedlmayr, U., Geldner, J., Harvey, R. J., Hoffmann, P., Herms, S., Altmüller, J., Toliat, M. R., Thiele, H., Nürnberg, P., Wilhelm, C., Stephani, U., Helbig, I., Lerche, H., Zimprich, F., Neubauer, B. A., Biskup, S. & von Spiczak, S. (2013). Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet.*, 45(9), 1067-1072. doi: 10.1038/ng.2728.

- Lüders, H., Acharya, J., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bleasel, A., Burgess, R., Dinner, D.S., Ebner, A., Foldvary, N., Geller, E., Hamer, H., Holthausen, H., Kotagal, P., Morris, H., Meencke, H. J., Noachtar, S., Rosenow, F., Sakamoto, A., Steinhoff, B.J., Tuxhorn, I. & Wyllie, E. (1998). Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 39(9), 1006-13. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01452.x.
- Lüders, H., Akamatsu, N., Amina, S., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bermeo-Ovalle, A., Bleasel, A., Bozorgi, A., Carreño, M., Devereaux, M., Fernandez-Baca Vaca, G., Francione, S., García Losarcos, N., Hamer, H., Holthausen, H., Jamal Omid, S., Kalamangalam, G., Kanner, A., Knake, S., Lacuey, N., Lhatoo, S., Lim, S.H., Mani, J., Matsumoto, R., Miller, J., Noachtar, S., Palmini, A., Park, J., Rosenow, F., Shahid, A., Schuele, S., Steinhoff, B., Szabo, C. Á., Tandon, N., Terada, K., Van Emde Boas, W., Widdess-Walsh, P. & Kahane, P. (2019). Critique of the 2017 epileptic seizure and epilepsy classifications. *Epilepsia*, 60(6), 1032-1039. doi: 10.1111/epi.14699.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M. & Hein, L. (2016). *Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen (18. Auflage)*. Thieme Verlagsgruppe. Stuttgart, New York, Delhi, Rio.
- Massa, R., de Saint-Martin, A., Carcangiu, R., Rudolf, G., Seegmuller, C., Kleitz, C., Metz-Lutz, M. N., Hirsch, E. & Marescaux, C. (2001). EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology*, 57(6), 1071-1079. doi: 10.1212/wnl.57.6.1071.
- Miziara, C. S., de Manreza, M. L., Mansur, L., Reed, U. C., Guilhoto, L. M., Serrano, V. A., Gois, S. & ClnAPCe Group (2012). Impact of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) on school performance. *Seizure*, 21(2), 87-91. doi: 10.1016/j.seizure.2011.09.004.
- Neubauer, B. A. & Hahn, A. (2012). *Dooses Epilepsien im Kindes- und Jugendalter (Vol. 12)*. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-642-29438-9.
- Nissenkorn, A., Pappo, A., Feldmann, Y., Heimer, G., Bar-Yosef, O., Tzadok, M., Polack, O., Bord, A., Levav, M. & Ben-Zeev, B. (2017). Influence of epileptic activity during sleep on cognitive performance in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(6), 858-863. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.07.001.
- Obeid, M. & Pong, A. W. (2010). Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy. *Epilepsy Research*, 91(1), 101-105. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2010.06.009.
- Ochieng, C. O. (2003). Meta-analysis of the validation studies of the Kaufman Assessment Battery for Children. *International Journal of Testing*, 3(1), 77-93. doi: 10.1207/S15327574IJT0301_5.
- Operto, F. F., Pastorino G. M. G., Mazza, R., Roccella, M., Carotenuto, M., Margari, L. & Verrotti, A. (2019). Cognitive profile in BECTS treated with levetiracetam: A 2-year follow-up. *Epilepsy Behav.* 97, 187-191. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.046.
- Parisi, P., Paolino, M. C., Raucci, U., Ferretti, A., Villa, M. P. & Kasteleijn-Nolst Trenite, D. (2017). "Atypical forms" of benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): How to diagnose and guide these children. A practical/scientific approach. *Epilepsy & Behavior*, 75, 165–169. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.001.
- Pellock, J. M. (2004). Defining the problem: psychiatric and behavioral comorbidity in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 5 Suppl 3, 3-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.06.010.
- Petersén, I. & Eeg-Olofsson, O. (1971). The Development of the Electroencephalogram in Normal Children from the Age 1 through 15 years - Non-paroxysmal activity. *Neuropediatrics*, 2(3), 247-304. doi: 10.1055/s-0028-1091786.

- Rollett, B. & Preckel, F. (2012). TBS-TK Rezension: „K-ABC: Kaufman – Assessment Battery for Children“. *Psychologische Rundschau*, 63(2), 139-141. Hogrefe Verlag. doi: 10.1026/0033-3042/a000101.
- Scheffer, I. E., French, J., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H. & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. doi: 10.1111/epi.13709.
- Schmitt, B. & Wohlrab, G. (2013). *EEG in der Neuropädiatrie*. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-642-39887-2
- Schneble, H. (2017). *Epilepsie. Erscheinungsformen, Ursachen, Behandlung (3. Auflage)*. Beck'sche Reihe, Bd. 2047. C.H. BECK. München. doi: 10.17104/9783406714252.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. & Wesker, K. H. 6. Telencephalon. A Gliederung der Großhirnhemisphären. In: Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. & Wesker, K. H. (2018). *Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie (5. Auflage)*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. doi:10.1055/b-006-149644.
- Tacke, M., Gerstl, L., Heinen, F., Heukaeufer, I., Bonfert, M., Bast, T., Cornell, S., Neubauer, B. A., Borggraefe, I. & German HEAD Study Group (2016). Effect of anticonvulsive treatment on neuropsychological performance in children with BECTS. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(6), 874-879. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.015.
- Vadlamudi, L., Kjeldsen, M. J., Corey, L. A., Solaas, M. H., Friis, M. L. Peööpcl, J. M., Naaken, K. O., Milne, R. L., Scheffer, I. E., Harvey, A. S., Hopper, J. L. & Berkovic, s. F. (2006). Analyzing the Etiology of benign Rolandic epilepsy: A Muticenter Twin Collaboration. *Epilepsia*, 47(3), 550-555. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00466.x.
- Vannest, J., Tenney, J. R., Gelineau-Morel, R., Maloney, T. & Glauser, T. A. (2015). Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 45, 85–91. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.01.041.
- Vears, D. F., Tsai, M. H., Sadleir, L. G., Grinton, B. E., Lillywhite, L. M., Carney, P. W., Harvey, A. S., Berkovic, S. F. & Scheffer, I. E. (2012). Clinical genetic studies in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 53(2), 319–324. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03368.x.
- Waternberg, N., Afunevitz, S., Ganelin-Cohen, E. & Mahajnah, M. (2018). Clinical Features at the Time of Diagnosis of Benign Epilepsy With Centrotemporal Spikes Do Not Predict Subsequent Seizures. *Pediatr Neurol.*, 88, 36-39. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.08.024.
- Weiß, R. H. (2006). *Grundintelligenztest Skala 2 - Revision (CFT 20-R). Mit Wortschatztest und Zahlenfolgentest - Revision (WS/ZF-R)*. Hogrefe Verlag. Göttingen.
- Weiß, R. H. & Osterland, J. (2013). *Grundintelligenztest Skala 1. Revision ; CFT 1-R (Rev. Aufl.)*. Hogrefe Verlag. Göttingen.
- Wellach, I. (2015). *Praxisbuch EEG. Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung*. Thieme Verlag. Stuttgart. doi:10.1055/b-002-101358.
- Wickens, S., Bowden, S. C. & D’Souza, W. (2017). Cognitive Functioning in Children With Self-Limited Epilepsy With Centrotemporal Spikes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epilepsia*, 58(10), 1673–1685. doi: 10.1111/epi.13865.

Wolff, M., Weiskopf, N., Serra, E., Preissl, H., Birbaumer, N. & Kraegeloh-Mann, I. (2005). Benign Partial Epilepsy in Childhood: Selective Cognitive Deficits Are Related to the Location of Focal Spikes Determined by Combines EEG/MEG. *Epilepsia*, 46(10), 1661-1667. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00255.x.

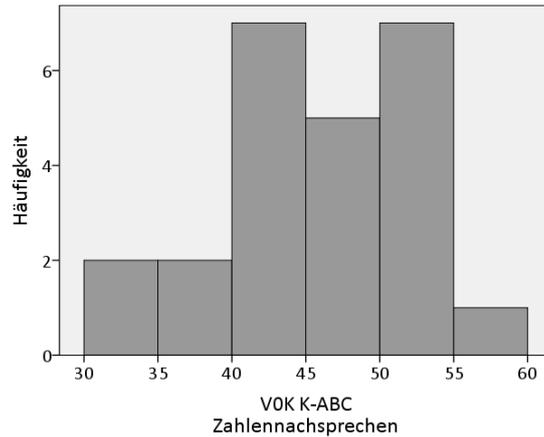
Wollschläger, R. & Preckel, F. (2016). Sprachfreie Intelligenztests für Kinder und Jugendliche. Darstellung und vergleichende Betrachtung von CFT 1–R, CFT 20–R, SPM, CPM, WMT-2, BOMAT – Standard. *Sprache · Stimme · Gehör*, 40(01), 25-28. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. doi: 10.1055/s-0042-100601.

Xiao, F., An, D., Chen, S., Ren, J. & Zhou, D. (2015). Clinical and Electroencephalographic (EEG) Features Associated With Refractoriness in Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes. *Journal of Child Neurology*, 30(12), 1591-1597. doi: 10.1177/0883073815575367.

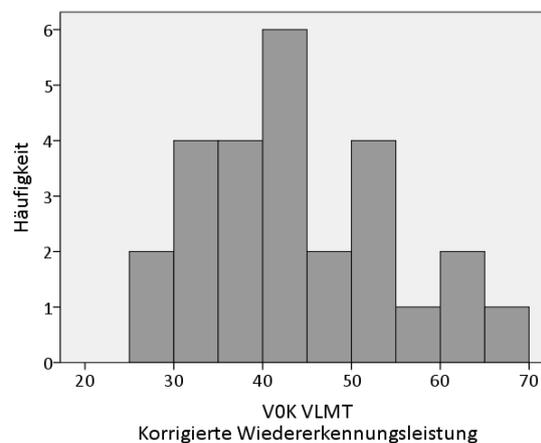
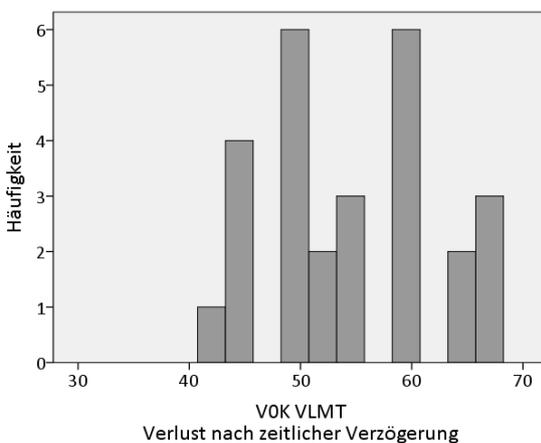
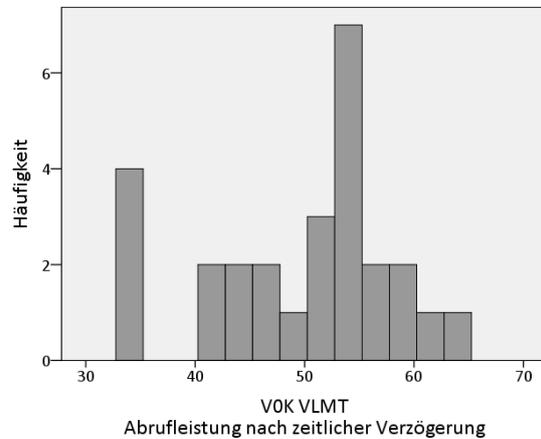
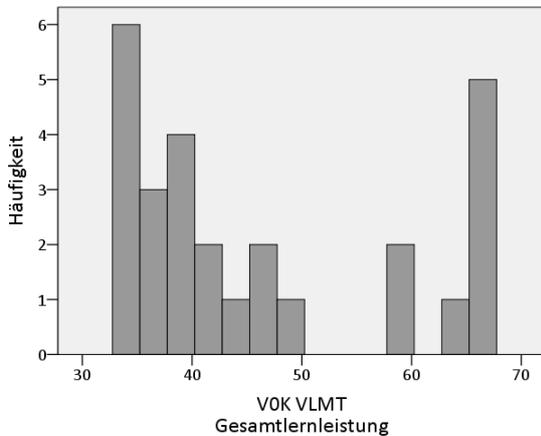
11 Anhang

Anhang 1: Abbildungen

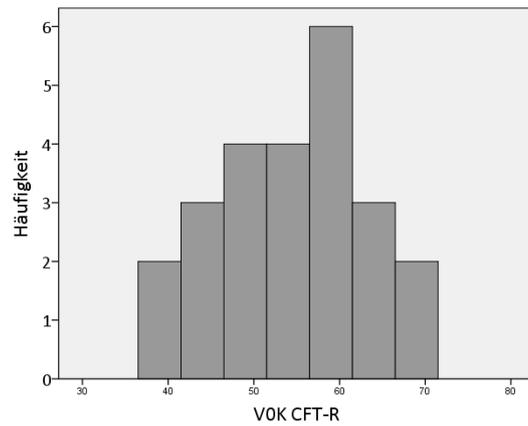
Anhang 1.1: Histogramm, Subtest Zahlennachsprechen aus dem K-ABC (= Kaufman - Assessment Battery for Children), VOK = Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte



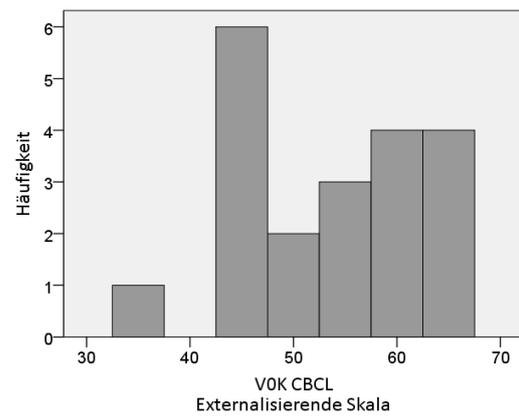
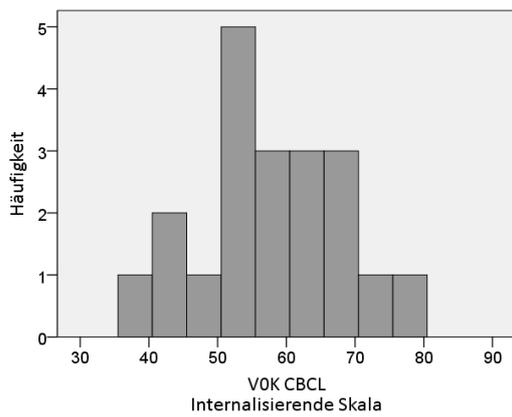
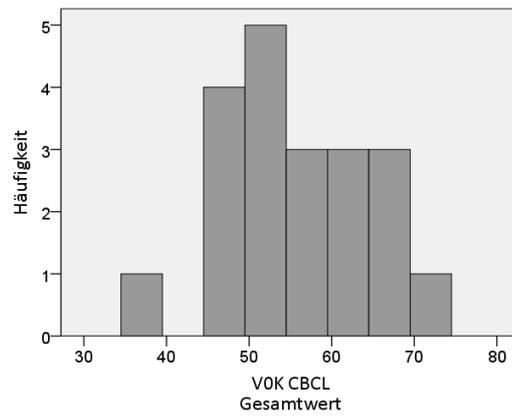
Anhang 1.2: Histogramme, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, VOK = Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte



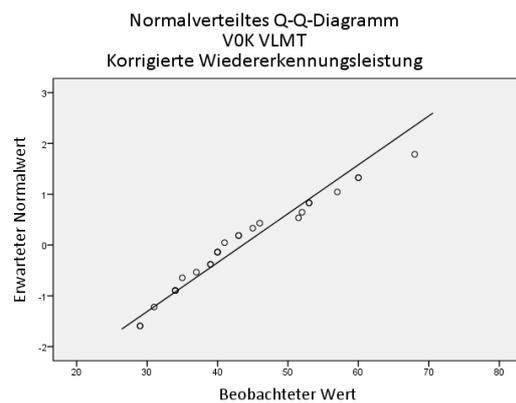
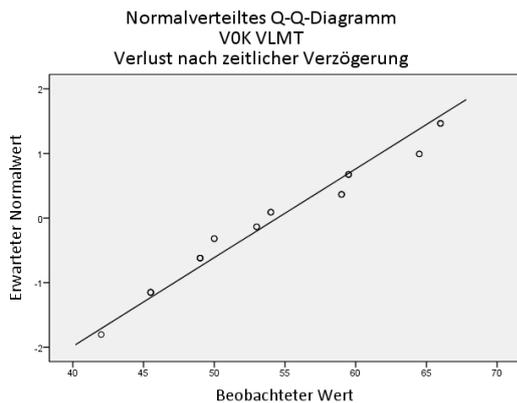
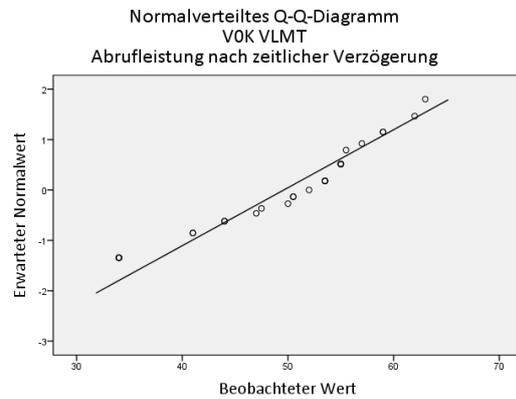
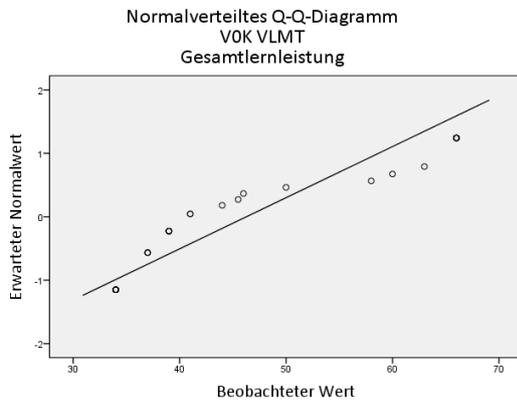
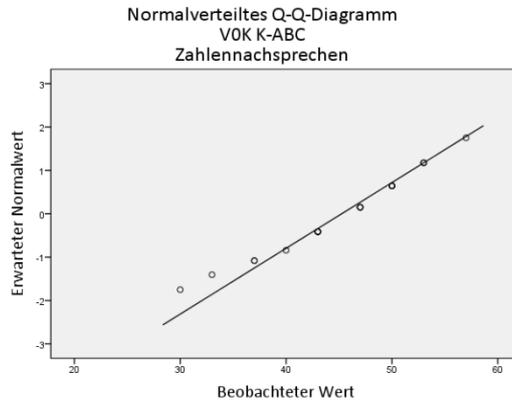
Anhang 1.3: Histogramm, CFT-R = Culture Fair Intelligence Test (Revised), VOK = Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte

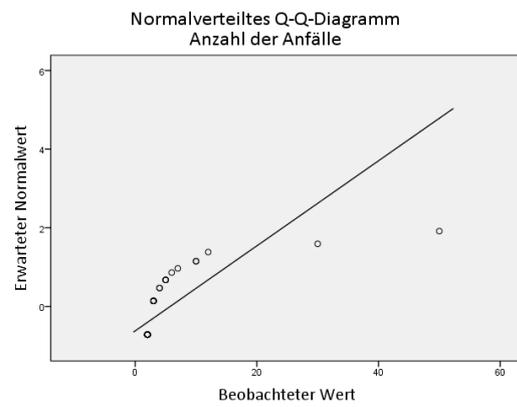
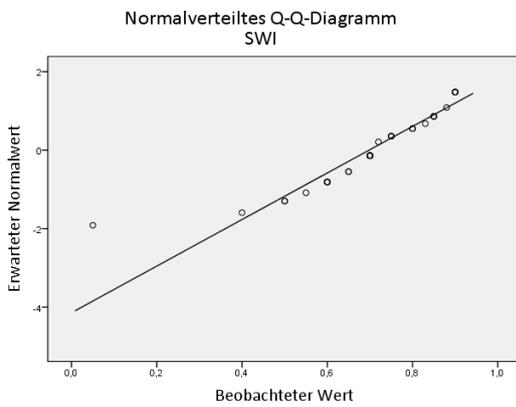
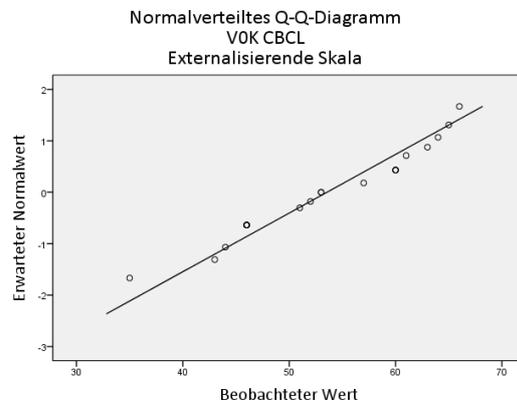
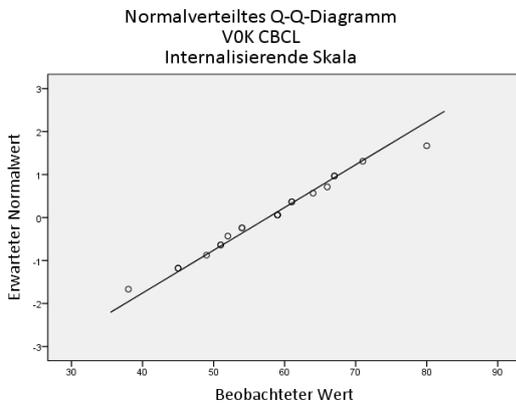
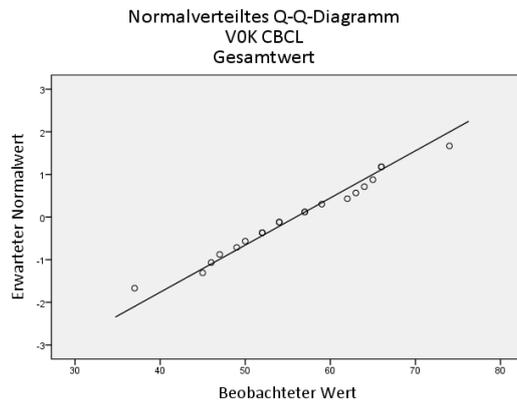
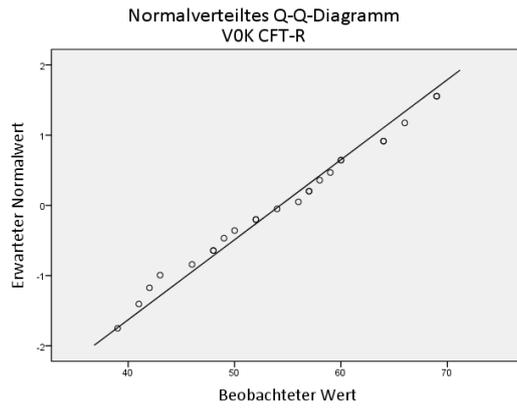


Anhang 1.4: Boxplots und Histogramme, CBCL = Elternfragebogen, VOK = Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte

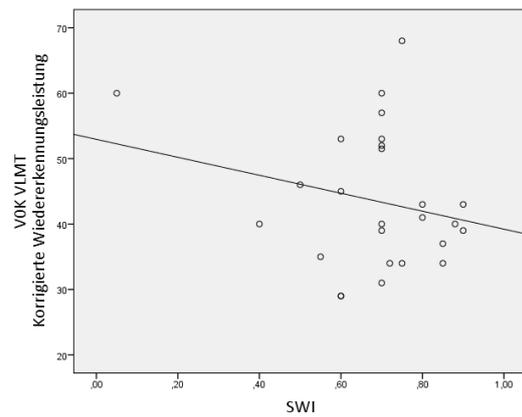
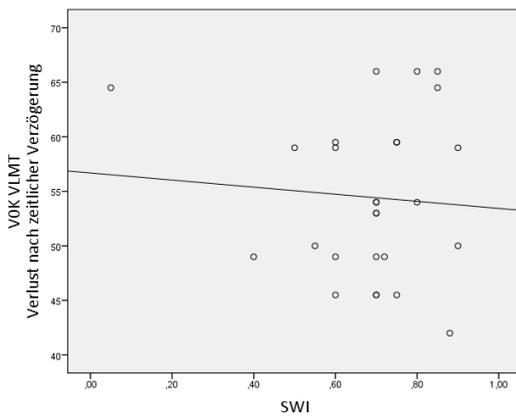
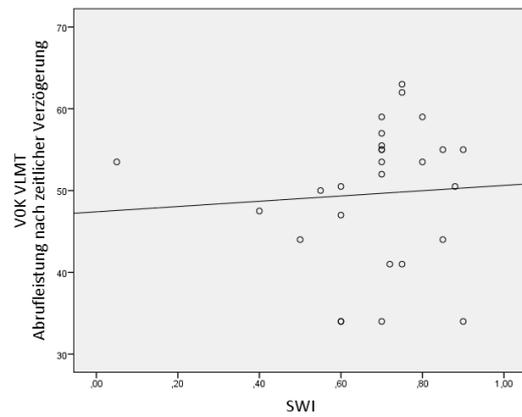
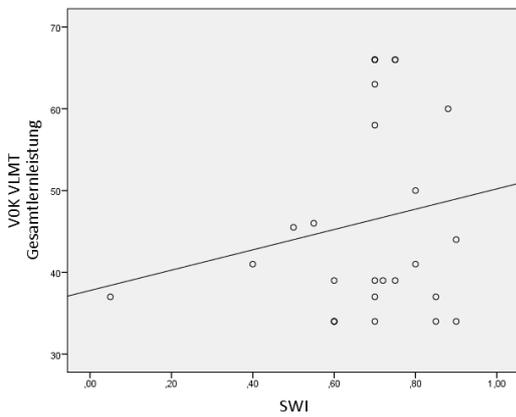
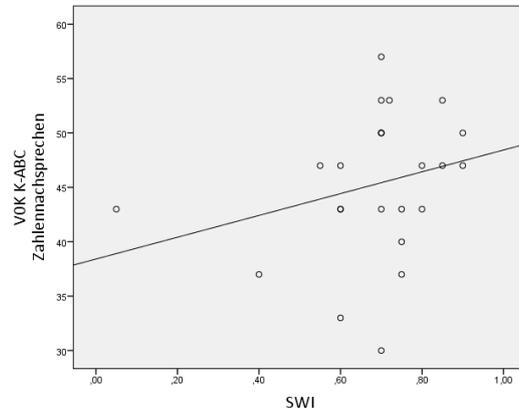


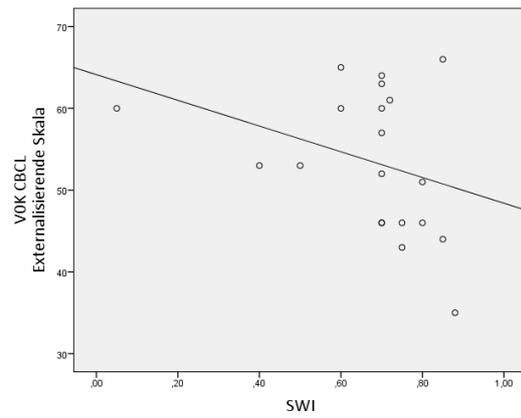
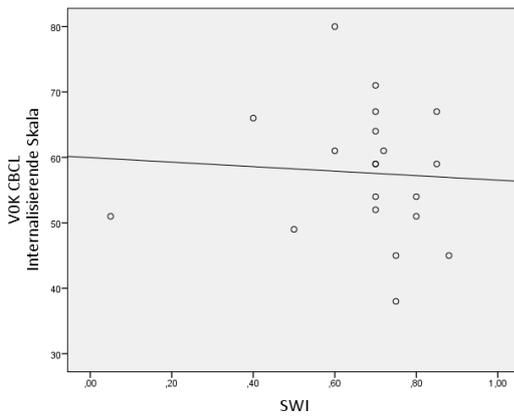
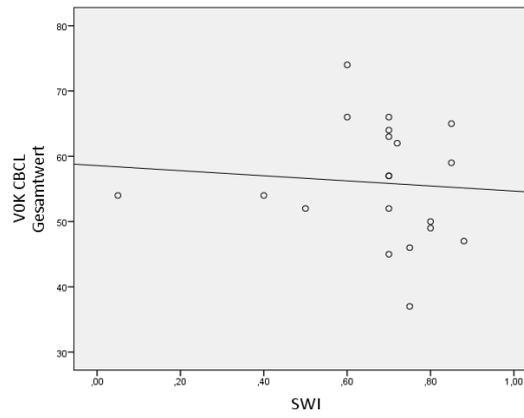
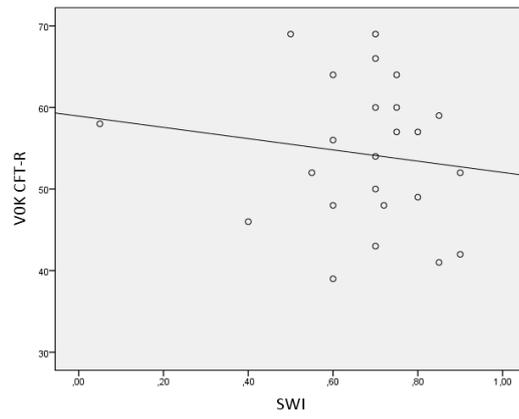
Anhang 1.5: Q-Q-Plots der neuropsychologischen Testungen; VOK = Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, CFT-R = Culture Fair Intelligence Test (Revised), CBCL = Child Behavior Checklist, SWI = Spike-Wave-Index





Anhang 1.6: Regressionsgeraden neuropsychologische Testungen vs. SWI; VOK = Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, CFT-R = Culture Fair Intelligence Test (Revised), CBCL = Child Behavior Checklist, SWI = Spike-Wave-Index





Anhang 2: Tabellen

Anhang 2.1: Verteilung der Patientenpopulation, n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

	Weiblich	Männlich	Gesamt
Anzahl der Patienten	10 (28,6%)	25 (71,4%)	35 (100%)
Alter (MW ± SD)	7,9 (± 1,8)	9,04 (± 1,6)	8,71 (± 1,7)
Anzahl der Anfälle (MW ± SD)	3,7 (± 2,7)	6,56 (± 10,8)	5,74 (± 9,2)
Positive Familienanamnese (n, %)	3 (30%)	8 (32%)	11 (31,4%)
Fieberkrämpfe (n, %)	1 (10%)	1 (4%)	2 (5,7%)

Anhang 2.2: Deskriptive Statistik, Subtest Zahlennachsprechen aus dem K-ABC (= Kaufman - Assessment Battery for Children), n = Patientenzahl, Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte

K-ABC - Zahlennachsprechen		
n = 24		
Mittelwert	45,25	
Median	47,00	
Standardabweichung	6,595	
Minimum	30	
Maximum	57	
Perzentile	25	43,00
	50	47,00
	75	50,00

Anhang 2.3: Deskriptive Statistik, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, n = Patientenzahl, KI = Konfidenzintervall, Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte

	VLMT – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest				
	Gesamtlernleistung n = 27	Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung n = 27	Verlust nach zeitlicher Verzögerung n = 27	korrigierte Wiedererkennungs- leistung n = 26	
Mittelwert	46,28	49,61	54,46	43,60	
Median	41,00 (99,4%-KI: 37,00- 60,00)	52,00 (99,4%-KI: 44,00- 55,00)	54,00 (99,4%-KI: 49,00- 59,50)	40,50 (99,4%-KI: 35,00- 52,25)	
Standardabweichung	12,404	8,693	7,284	10,388	
Minimum	34	34	42	29	
Maximum	66	63	66	68	
Perzentile	25	37,00	44,00	49,00	34,75
	50	41,00	52,00	54,00	40,50
	75	60,00	55,00	59,50	52,25

Anhang 2.4: Deskriptive Statistik, CFT-R = Culture Fair Intelligence Test (Revised), n = Patientenanzahl, Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte

CFT-R - Grundintelligenztest n = 24		
Mittelwert	54,29	
Median	55,00	
Standardabweichung	8,775	
Minimum	39	
Maximum	69	
Perzentile	25	48,00
	50	55,00
	75	60,00

Anhang 2.5: Deskriptive Statistik, CBCL = Elternfragebogen, n = Patientenanzahl, Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Normierung auf T-Werte

	CBCL - Elternfragebogen		
	Gesamtwert n = 20	Internalisierende Skala n = 20	Externalisierende Skala n = 20
Mittelwert	55,95	57,65	53,55
Median	55,50	59,00	53,00
Standardabweichung	9,041	10,049	8,769
Minimum	37	38	35
Maximum	74	80	66
Perzentile	25	49,25	51,00
	50	55,50	59,00
	75	63,75	65,50

Anhang 2.6: Deskriptive Statistik, Subgruppen CBCL = Elternfragebogen, n = Patientenanzahl, Neuropsychologische Testung zu Studienbeginn, Rohwerte

	CBCL – Elternfragebogen (Subgruppen)								
	Sozialer Rückzug n = 20	Körperliche Beschwerden n = 20	Angst/Depressivität n = 20	Soziale Probleme n = 20	Schizoid/Zwanghaft n = 20	Aufmerksamkeitsprobleme n = 20	Dissoziales Verhalten n = 20	Aggressives Verhalten n = 20	
Mittelwert	2,60	2,35	3,30	1,30	0,45	3,95	1,55	6,30	
Median	1,50	1,00	3,00	0,50	0,00	3,50	2,00	5,50	
Standardabweichung	2,873	2,961	2,677	2,155	0,887	3,605	1,317	4,566	
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	
Maximum	12	11	10	8	3	15	4	14	
Perzentile	25	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	2,00	0,00	2,25
	50	1,50	1,00	3,00	0,50	0,00	3,50	2,00	5,50
	75	4,00	3,00	4,75	1,75	0,75	6,00	2,75	10,75

Anhang 2.7: Verteilung der Vigilanz (Patientenanzahl und Prozent) im EEG, Untersuchung zu Studienbeginn

Vigilanz		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
wach		7	17%		
schlaf	Stadium 1	2	5%	2	6%
	Stadium 2	30	71%	30	86%
	Stadium 3	3	7%	3	9%
Gesamt		42	100%	35	100%

Anhang 2.8: Lokalisation aller erfassten Foci (Anzahl und Prozent), Schlaf-EEG, Untersuchung zu Studienbeginn

Lokalisation		Anzahl	Prozent
Links	Frontal		
	Frontozentral	2	4%
	Parietal		
	Zentroparietal	1	2%
	Parietooccipital		
	Temporal	1	2%
	Zentrotemporal	17	35%
	Temporooccipital	1	2%
	Temporoparietal	1	2%
	Zentral	3	6%
	Gesamt	26	53%
Rechts	Frontal	1	2%
	Frontozentral	1	2%
	Parietal	1	2%
	Zentroparietal	2	4%
	Parietooccipital	1	2%
	Temporal		
	Zentrotemporal	12	25%
	Temporooccipital	1	2%
	Temporoparietal		
	Zentral	3	6%
	Gesamt	22	45%
Parietozentral nach biparietal		1	2%
Gesamt		49	100%

Anhang 2.9: Testung auf Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test und den Shapiro-Wilks-Test, K-ABC = Kaufman Assessment Battery for Children, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, CFT-R = Culture Fair Intelligence Test (Revised), CBCL = Child Behavior Checklist, SWI = Spike-Wave-Index, ab einem Wert von $p \leq 0,05$ wird von keiner Normalverteilung ausgegangen

	Kolmogorov-Smirnov-Test		Shapiro-Wilks-Test	
	p-Wert	Annahme Normalverteilung	p-Wert	Annahme Normalverteilung
K-ABC	0,124	ja	0,373	ja
VLMT	Gesamtlernleistung	0,002	nein	0
	Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung	0,099	ja	0,035
	Verlust nach zeitlicher Verzögerung	0,182	ja	0,079
	korrigierte Wiedererkennungslleistung	0,2	ja	0,17
CFT-R	0,2	ja	0,647	ja
CBCL	Gesamtwert	0,2	ja	0,972
	Internalisierende Skala	0,2	ja	0,990
	Externalisierende Skala	0,137	ja	0,252
SWI (Schlaf-EEG)	0,002	nein	0,000	nein
Anzahl der Anfälle	0	nein	0	nein

Anhang 2.10: Korrelation, SWI vs. Anfallsrezidive, SWI = Spike-Wave-Index, Korrelation nach Mann-Whitney-U und Exakter Test nach Fisher

SWI Cut-Off	Exakter Test nach Fisher	
	einseitig	zweiseitig
0,5	0,682	1
0,6	0,366	0,561
0,7	0,629	1
0,8	0,269	0,352

12 Selbstständigkeitserklärung

Eidesstattliche Versicherung

Rupp, Nina Sarah
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Selbstlimitierende Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes des Kindesalters:
Zusammenhang zwischen interiktaler Spikeaktivität und neuropsychologischen
Testergebnissen (HEAD-Studie)**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 05.04.2021
Ort, Datum

Nina Sarah Rupp
Unterschrift Doktorandin

13 Eigene Publikationen

Tacke, M., **Rupp, N.**, Gerstl, L., Heinen, F., Vill, K., Bonfert, M., Neubauer, B. A., Bast, T., Borggraefe, I. & Further members of the German HEAD Study Group (2018). Benign epilepsy with centrotemporal spikes: Correlating spike frequency and neuropsychology. *Acta Neurol Scand*, 138(6), 475–481. doi: 10.1111/ane.13015.

14 Danksagung

Im Rahmen dieser Dissertation möchte ich mich zunächst ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Ingo Borggräfe für die Möglichkeit bedanken, eine Dissertation in der Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie am iSPZ Hauner des Dr. von Haunerschen Kinderspitals zu verfassen. Ich freue mich sehr ihn als Doktorvater zu haben. Nicht nur stellte er mir das Dissertationsthema zur Verfügung, sondern stand – auch in stressigen Zeiten - immer mit Rat, Tat, Ideen, Konzepten und vollem Einsatz zur Verfügung. Ich bewundere ihn sehr - als Mensch und in seiner täglichen Funktion als Arzt, in der er seinen kleinen Patienten unermüdlich ein besseres Leben schenkt. Bereits durch die Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin vor ein paar Jahren sowie als Famulantin auf der damaligen Epilepsie-Station konnte ich Einblicke in die Neuropädiatrie und die dortige Praxis erhalten. Es war eine sehr lehrreiche Zeit und ich blicke auch heute noch sehr gerne und mit Freude zurück.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. Moritz Tacke für die tatkräftige und andauernde Unterstützung während jeder Phase dieses Projektes. Vor allem die richtigen Tipps zu Inhalt und Aufbau und das große Wissen zu Studie, EEG-Daten und Auswertungen haben schließlich zum Abschluss dieser Dissertationsarbeit geführt. Ich erhielt zu jeder Zeit sehr zügig Rückmeldung und konstruktives Feedback. Dies hat vor allem in der letzten Phase der Erstellung der Dissertation zu einem schnellen und erfolgreichen Ergebnis geführt. Herzlichen Dank dafür!

Ein großes Danke geht an dieser Stelle neben der gesamten HEAD-Studiengruppe, unter der Leitung von Prof. Dr. med. Florian Heinen, Prof. Dr. med. Bernd A. Neubauer und Dr. med. Ingrid Tuxhorn, insbesondere auch an alle teilnehmenden Patienten und Angehörigen sowie an das beteiligte medizinische Fachpersonal und die Zentren vor Ort. Genauso gilt ein Dankeschön an Dr. med. Michaela Bonfert für die Studienorganisation und an PD Dr. med. Thomas Bast für die umfangreichen EEG-Auswertungen. Ohne diesen Einsatz wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Nicht zuletzt danke ich von Herzen meiner Familie. Ohne eure anhaltende Unterstützung hätte ich diesen Weg in die Medizin und in die große Welt nicht gehen können. Ich bin sehr stolz auf euch!