

Aus der Klinik für Neuropädiatrie  
(Direktor: Prof. Dr. med. U. Stephani)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian –Albrechts-Universität zu Kiel

ATYPISCHE BENIGNE PARTIALEPILEPSIE UND CONTINUOUS  
SPIKES AND WAVES DURING SLOW SLEEP:  
BEZIEHUNG VON ELEKTROENCEPHALOGRAPHISCHEN BEFUNDEN UND  
KRANKHEITSVERLAUF ZU INTELLEKTUELLER LEISTUNGSFÄHIGKEIT

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

ESTHER MENZEL  
aus Neustadt am Rübenge

Kiel 2010

1. Berichtstatter: Prof. Dr. Stephani  
2. Berichtstatter: Prof. Dr. Volkmann  
Tag der mündlichen  
Prüfung: 09.02.2010  
Zum Druck genehmigt, Kiel,  
den 09.02.2010  
gez. Prof. Dr. Siniatchkin

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung</b>	<b>1</b>
1.1	Die idiopathischen fokalen Epilepsien – Klassifikation	1
1.2	Die idiopathischen fokalen Epilepsien – pathogenetischer Hintergrund	2
1.3	Continuous spikes and waves during sleep (CSWS)	3
1.4	Atypische Benigne Partialepilepsie (ABPE)	3
1.5	Kognition bei den idiopathischen fokalen Epilepsien	4
1.6	Fragestellungen dieser Arbeit	5
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>7</b>
2.1	Patienten	7
2.2	Methoden	10
2.2.1	Klinische Daten	11
2.2.2	Elektroenzephalographische Daten	13
2.2.3	Neuropsychologische Daten	15
2.2.4	Prognostische Risikofaktoren	25
2.2.4	Statistische Analyse und Verfahren	28
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
3.1	Charakterisierung des Krankheitsverlaufes	32
3.1.1	Alter bei Beginn und Ende der Epilepsie sowie bei Remission der HSA	32
3.1.2	Anfallsanamnese	33
3.1.3	EEG-Befunde	34
3.1.4	Medikation	35
3.2	Motorische und sprachliche Entwicklung vor Epilepsiebeginn	35
3.3	Kognitive Leistungsfähigkeit und Teilleistungsstörungen	35

3.3.1	Schulbesuch bei Erstvorstellung	35
3.3.2	Globale Intelligenz in Neuropsychologischen Tests bei Erstvorstellung	36
3.3.3	Schulbesuch zum zweiten Referenzzeitpunkt	36
3.3.4	Globale Intelligenz in Neuropsychologischen Tests zum zweiten Referenzzeitpunkt	36
3.3.5	Entwicklung der globalen Intelligenz	37
3.3.6	Aufholentwicklung in einzelnen Tests	37
3.3.7	Profildifferenzen in HAWIK III und K-ABC	38
3.4	Prognostische Risikofaktoren	39
3.4.1	Alter bei Erkrankungsbeginn und Dauer der aktiven Epilepsie	39
3.4.2	Anfallstypen: kleine generalisierter Anfälle (Diagnose) und speziell atypische Absencen	39
3.4.3	Alter bei der Remission (generalisierter) hypersynchroner Aktivität	39
3.4.4	Maximalen Ausprägung hypersynchroner Aktivität	40
3.4.5	Medikamentöse Polytherapie	40
3.5	Beziehung zwischen Teilleistungsstörungen und Fokuslokalisationen	40
3.5.1	Profildifferenzen im HAWIK: Verbalteil vs. Handlungsteil in Abhängigkeit von der Seitenbetonung der HSA	41
3.5.2	Profildifferenzen in der K-ABC: SED vs. SGD in Abhängigkeit von der Seitenbetonung der HSA	41
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>42</b>
4.1	Kollektiv	42
4.2	Charakterisierung des Krankheitsverlaufes	43
4.3	Sprachlich und motorische Entwicklung vor Epilepsiebeginn	46
4.4	Kognitive Störungen und Teilleistungsstörungen	47
4.5	Prognostische Risikofaktoren	50
4.6	Zusammenhang zwischen Fokuslokalisation und Profildifferenzen	53

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>64</b>
<b>7.1</b>	<b>Tabellen</b>	<b>64</b>
10	Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie	64
11	Alter bei Remission der hypersynchronen Aktivität	64
12	Anfallstypen	65
13a	Lokalisation fokaler sharp-slow-waves bei Erstvorstellung	65
13b	Lokalisation fokaler sharp-slow-waves zum zweiten Referenzzeitpunkt	66
13c	Lokalisation fokaler sharp-slow-waves bei Erstvorstellung und im Verlauf bei Kindern, die zu V2 noch hypersynchrone Aktivität im EEG aufwiesen	66
14	Antikonvulsive Medikation	67
15	Schulische Entwicklung	68
17	Entwicklung der globalen Intelligenz	69
18	Signifikante Differenzen zwischen IQ- und Indexwerten im HAWIK III	70
19	Untertests der K-ABC: Häufigkeit des Vorkommens als Stärke oder Schwäche	70
20a	CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn	71
20b	Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn	71
20c	Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn	72
21a	CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der Diagnose (Vorkommen kleiner generalisierter Anfälle)	72
21b	Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der Diagnose (Vorkommen kleiner generalisierter Anfälle)	72

21c	Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit von der Diagnose (Vorkommen kleiner generalisierter Anfälle)	73
22a	CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Vorkommen Atypischer Absencen	73
22b	Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Vorkommen Atypischer Absencen	73
22c	Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Vorkommen Atypischer Absencen	74
23a	CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Remission der hypersynchronen Aktivität	74
23b	Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität	75
23c	Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität	75
24a	CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Fehlen generalisierter hypersynchroner Aktivität	76
24b	Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Fehlen generalisierter hypersynchroner Aktivität	76
24c	Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Alter bei Fehlen generalisierter hypersynchroner Aktivität	77
25a	CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der maximalen Ausprägung der hypersynchronen Aktivität	77
25b	Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der maximalen Ausprägung der hypersynchronen Aktivität	78
25c	Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit von der maximalen Ausprägung der hypersynchronen Aktivität	78
26a	CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der Anzahl antikonvulsiver Medikamente bei Erstvorstellung	79
26b	Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der Anzahl antikonvulsiver Medikamente bei Erstvorstellung	79

26c	Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit von der Anzahl antikonvulsiver Medikamente bei Erstvorstellung	80
27	Prognostische Risikofaktoren – Exakter Test nach Fisher	80
28	Seitenbetonung der HSA bei signifikant / nicht signifikant besseren Ergebnissen im Verbalteil (nur Rechtshänder)	81
<b>7.2</b>	<b>Abbildungen</b>	<b>82</b>
1	Fokale sharp-slow-waves	82
2 a-c	Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie – Histogramme	82
3	Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie – Boxplot	84
4 a-c	Alter bei Ende der aktiven Epilepsie – Histogramme	84
5	Alter bei Ende der aktiven Epilepsie – Boxplot	86
6 a-c	Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität – Histogramme	86
7	Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität – Boxplot	88
8	CMM bei Erstvorstellung – Balkendiagramm	88
9	Globale Intelligenz bei Erstvorstellung – Balkendiagramm	89
10	Globale Intelligenz im Verlauf – Balkendiagramm	89
<b>7.3</b>	<b>Falldarstellungen 1 – 5</b>	<b>90</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>99</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>100</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

ABPE	Atypische Benigne Partialepilepsie = Pseudo-Lennox-Syndrom
BECTS	Benign Childhood Epilepsy with Centro-Temporal Spikes = Rolando-Epilepsie
cCT	kraniale Computertomographie
CSWS	Continuous spikes and waves during slow sleep
ETP	Epilepsie - typische Potentiale
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
HIBM	hereditary impairment of brain maturation = genetisch determinierte Hirnreifungsstörung
HSA	Hypersynchrone Aktivität
ILAE	International League Against Epilepsy
IQ	Intelligenzquotient
K-ABC	Kaufman-Assessment-Battery for Children
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
LKS	Landau-Kleffner-Syndrom
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
PLS	Pseudo-Lennox-Syndrom = Atypische Benigne Partialepilepsie
SED	Skala einzelheitlichen Denkens
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGD	Skala ganzheitlichen Denkens



## 1 Einleitung

### 1.1 Die idiopathischen fokalen Epilepsien – Klassifikation

Die atypische benigne Partialepilepsie (ABPE) oder Pseudo-Lennox-Syndrom (PLS) und die Continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) gehören, wie die Rolando-Epilepsie, das Landau-Kleffner-Syndrom (LKS), die benigne Partialepilepsie mit affektiver Symptomatik und die benigne Partialepilepsie mit occipitalem Focus zu den idiopathischen fokalen Epilepsien.

Im Unterschied zu symptomatischen fokalen Epilepsien beruhen sie auf einer genetischen Disposition, die zu einer Funktionsstörung in einem oder mehreren Hirnbezirken führt.

Sie sind außerdem an eine bestimmte Reifungsperiode des Gehirns gebunden, das heißt es kommt in der Regel spätestens bis zur Pubertät zu Anfallsfreiheit und Remission der hypersynchronen Aktivität im EEG. Daher ist auch die Bezeichnung „benigne“ Partialepilepsien für diese Gruppe von Krankheitsbildern geläufig. Ihnen gemeinsam ist des Weiteren eine Zunahme der epileptischen Aktivität während des Schlafes.

Diese international gebräuchliche Zuordnung entspricht jedoch nicht der Internationalen Klassifikation der Epilepsien und Epileptischen Syndrome (ILAE, 2001). Nach dieser werden lediglich die Rolando-Epilepsie und die Epilepsie mit occipitalen Paroxysmen den benignen Epilepsien zugeordnet. Die Continuous spikes and waves during slow sleep zählen wie das Landau-Kleffner-Syndrom zu den Epilepsien, deren Ätiologie nicht geklärt ist. Das Pseudo-Lennox-Syndrom und die Epilepsie mit affektiver Symptomatik sind in der Internationalen Klassifikation nicht aufgeführt (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1: Die idiopathischen fokalen Epilepsien**

	<b>Zuordnung in der ILAE</b>
ABPE / PLS	Nicht aufgeführt
CSWS	Epilepsien mit unklarer Ätiologie
Landau-Kleffner-Syndrom (LKS)	Epilepsien mit unklarer Ätiologie
Benigne Partialepilepsie mit affektiver Symptomatik	Nicht aufgeführt
Rolando-Epilepsie	Benigne Epilepsien
Benigne Partialepilepsie mit occipitalem Focus	Benigne Epilepsien

Da in dieser Arbeit insbesondere die atypische benigne Partialepilepsie (ABPE) und die Continuous spikes and waves during sleep (CSWS) berücksichtigt werden, werden diese beiden Formen der benignen Partialepilepsien unten näher beschrieben.

## **1.2 Die idiopathischen fokalen Epilepsien – pathogenetischer Hintergrund**

Den benignen Partialepilepsien liegt eine genetische Disposition zu Grunde (Bray und Wisner, 1964; Heijbel et al., 1975). Ausdruck dieser genetischen Disposition sind im EEG charakteristisch strukturierte, aus 5 Phasen bestehende sharp slow waves (Abb. 1). Der Vererbungsmodus soll nach den Ergebnissen der o. g. Studien autosomal-dominant sein. Nach Doose bedarf diese Hypothese jedoch einer Überprüfung, da bei Geschwistern von Patienten divergente Befunde zu finden sind. Bei gesunden Kindern finden sich fokale sharp waves mit einer Häufigkeit von 2 % (Cavazzutti et al., 1980; Eeg-Olofsson et al., 1971). Nur etwa 8 % der Merkmalsträger bieten cerebrale Anfälle (Lüders et al., 1987). Die in den fokalen sharp waves zum Ausdruck kommende genetische Anomalie äußert sich in variablen klinischen Erscheinungen (Doose und Baier, 1989):

Die epileptischen Syndrome stellen demzufolge nur Spitzen in einem breiten Spektrum, Schwerpunkte mit besonders hervortretenden Charakteristika dar. Die Grenzen zwischen ihnen sind unscharf (Doose et al., 1996).

Der Mechanismus der genetischen Störung ist bis heute nicht bekannt. Die Altersabhängigkeit der ETP und der klinischen Symptome und das nahezu regelmäßige Schwinden von ETPs und epileptischen Anfällen bis zur Pubertät lassen eine genetisch determinierte Maturationsstörung des Gehirns (hereditary impairment of brain maturation = HIBM) annehmen (Doose und Baier, 1989).

Die große Variabilität klinischer Erscheinungen lässt sich zum einen durch den Beginn der Störung in verschiedenen Phasen der Hirnentwicklung, zum anderen durch unterschiedlich ausgeprägte und schwerpunktmäßig unterschiedlich lokalisierte HSA erklären. Neben der wahrscheinlich häufigsten rolandischen Lokalisation kommen okzipitale, frontale und temporale Lokalisationen vor, wobei im Verlauf eine Wanderung der fokalen Schwerpunkte häufig ist. Vermutlich ist die Pathogenese der benignen Partialepilepsien multifaktoriell bedingt, denn häufig kommen zusätzlich andere verbreitete genetische Faktoren vor, die die Krampfschwelle herabsetzen (Photosensibilität, Thetarhythmen, spike-waves).

### **1.3 Continuous spikes and waves during sleep (CSWS)**

Die CSWS wurden 1971 erstmals von Patry et al., unter dem Titel „Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children“ beschrieben. Die Autoren berichteten über 6 Kinder, die für eine variable Zeit (Monate bis Jahre) während des Schlafes nahezu kontinuierlich diffuse spikes and waves im EEG aufwiesen. 5 der 6 Kinder waren mental retardiert, 2 haben niemals sprechen gelernt. Hinsichtlich der Anfälle zeigten diese Kinder eine positive Entwicklung. Bei allen sistierten die Anfälle bis zur Pubertät und die kontinuierlichen spikes and waves waren nicht mehr nachweisbar. Allerdings traten neuropsychologische Störungen auf, die nur unvollständig reversibel waren.

Tassinari et al. prägten 1977 den Titel „electrical status epilepticus during slow sleep (ESES)“ für diese Befundkonstellation. Der Name „continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS)“, der 1989 in die Terminologie der ILAE übernommen wurde, wurde 1985 von Morikwa et al. vorgeschlagen.

Aktuell wird das Syndrom durch die ILAE (Engel, 2001) als eine altersgebundene, selbstlimitierende Störung beschrieben, die durch folgende Merkmale charakterisiert ist:

1. Epilepsie mit fokalen und (scheinbar) generalisierten Anfällen (uni- oder bilaterale klonische und tonisch-klonische Anfälle, Absencen, einfach- und komplex-fokale Anfälle, Sturzanfälle)
2. Neuropsychologische Verschlechterung in Form von globaler oder selektiver Regression von kognitiven Fähigkeiten (ausschließlich der epileptischen Aphasie, da diese, separat klassifiziert wird).
3. Motorische Verschlechterung in Form von Ataxie, Dyspraxie, Dystonie oder unilateralen Defiziten.
4. Typische Befunde: diffuse (oder mehr oder weniger unilaterale oder fokale) sharp-waves, die bis zu 85 % des Non-REM-Schlafes andauern und in 3 oder mehr Aufzeichnungen über eine Periode von mindestens einem Monat persistieren.

### **1.4 Atypische Benigne Partialepilepsie (ABPE) / Pseudo-Lennox-Syndrom (PLS)**

Aicardi und Chevrie berichteten 1982 über 7 Kinder, die neben den Kriterien für die Diagnose einer Rolandischen Epilepsie (Spike-Fokus mit normaler Hintergrundaktivität in mindestens einem Wach-EEG, komplex-fokale Anfälle, Fehlen mentaler oder neurologischer Defizite, Beginn nach dem zweiten Lebensjahr) kleine generalisierte Anfälle hatten und im Schlaf-EEG eine deutliche, diffuse und nahezu kontinuierliche slow-spike-wave-Aktivität zeigten. Die antikonvulsive Therapie blieb meist ohne Effekt. Durch das Vorkommen atypischer

Absencen, astatischer und myoklonischer Anfälle sowie die Therapieresistenz und die diffuse spike-slow-wave-Aktivität war im Vorfeld meist die Fehldiagnose Lennox-Gastaut-Syndrom oder Myoklonisch-Astatische-Epilepsie gestellt worden. Anders als bei den genannten Syndromen kam es bei diesen Patienten spontan zu einer Remission der Anfälle und einer Normalisierung des EEG. Auf Grund der günstigen Prognose der Erkrankung sowohl hinsichtlich der Anfälle als auch der mentalen Entwicklung prägten die Autoren den Begriff „Atypical benign partial Epilepsy“.

1989 berichtete Doose über 4 Kinder, die eine ähnliche Symptomatik wie von Aicardi und Chevrie beschrieben aufwiesen. Er bezweifelte jedoch den günstigen Verlauf hinsichtlich der kognitiven Entwicklung, verwies auf Ähnlichkeiten zum LKS und CSWS. Wegen semiologischer Parallelen zum LGS prägte er den Begriff „Pseudo-Lennox-Syndrom“.

2001 untersuchten Hahn et al. das mit 43 Patienten bis dahin größte Kollektiv, das die Diagnosekriterien für die ABPE erfüllte, primär hinsichtlich Klinik, EEG-Befunden und Krankheitsverlauf. Auch hier verdeutlichte sich die Bedeutung der Erkrankung für die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung. Vor Beginn der Epilepsie hatten 26% der Kinder eine verzögerte sprachliche Entwicklung, 9% der Kinder, eine verzögerte motorische Entwicklung gezeigt. Diese Zahlen waren bei der Erstvorstellung in der Universitätskinderklinik Kiel bzw. im Norddeutschen Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche angestiegen. 53% der Kinder zeigten jetzt eine Sprachentwicklungsverzögerung, 60% milde motorische Auffälligkeiten (Ungeschicklichkeit, Koordinationsstörungen). Bei 9% fielen milde Tetra- oder Paraparesen auf. Bei der letzten Vorstellung besuchte 24 der 42 Kinder (56%) eine Schule für lern- oder geistig behinderte Kinder.

### **1.5 Kognition bei den idiopathischen fokalen Epilepsien**

Die für die idiopathischen fokalen Epilepsien verwendete Bezeichnung „benigne Partialepilepsien“ beruht darauf, dass Anfälle und EEG-Veränderungen bis zur Pubertät verschwinden. Insbesondere Kinder mit CSWS, ABPE / PLS und LKS zeigen z. T. erhebliche mentale und sprachliche Defizite, Teilleistungsstörungen sowie Verhaltensauffälligkeiten, die nach spontaner oder medikamentöser EEG-Sanierung nicht oder nur zum Teil remittieren (Doose, 1989; Hahn et al., 2001; Morikawa et al. 1995; Tassinari, 1992; Wolff et al., 1993). Auch für die Rolando-Epilepsie, die lange als gutartig, auch hinsichtlich der mentalen Entwicklung galt, wird mittlerweile eine Beeinflussung der kognitiven Entwicklung deutlich (Binnie et al., 1992; D'Alessandro et al., 1990; Laub et al., 1993; Weglage et al., 1997).

Einzelkasuistiken zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen Auftreten hypersynchroner Aktivität und negativer Entwicklung von kognitiven Fähigkeiten einerseits

sowie EEG-Sanierung bzw. -Besserung und positiver mentaler Entwicklung andererseits (Boel und Casaer, 1989; Deonna, 1995; Deonna et al., 1997; Gross-Selbeck, 1995; Gross-Selbeck und Wegener, 1997; Zaiwalla und Stores, 1995). Basierend auf diesen Einzelkasuistiken ist zurzeit nicht nur die Anfallsfreiheit Ziel der Behandlung, sondern auch die Sanierung / Besserung des EEGs, wenn dieses bioelektrische Störungen aufweist.

In den vergangenen Jahren arbeiteten Gross-Selbeck und Wegener systematisch den Zusammenhang zwischen hypersynchroner Aktivität und mentaler Entwicklung sowie der neuropsychologischen Defizite / Teilleistungsstörungen auf. Die 2004 von Gross-Selbeck und Mitarbeitern veröffentlichte Studie, die erstmals ein größeres Patientenkollektiv (36 Kinder) mit benignen Partialepilepsien prospektiv betrachtet, findet den Zusammenhang zwischen Kognition und EEG-Auffälligkeiten, und somit die Therapieindikation zur Behandlung von hypersynchroner Aktivität, nicht eindeutig wieder. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der EEG-Veränderungen und den intellektuellen Fähigkeiten der Patienten nachgewiesen. Im Trend stellte sich eine positivere Entwicklung der intellektuellen Fähigkeiten bei den Kindern dar, die einen „guten“ EEG-Endbefund aufwiesen, signifikant war auch dieses Ergebnis nicht. In der Studie wurde wiederum deutlich, dass bei den idiopathischen fokalen Epilepsien typischerweise Teilleistungsstörungen vorkommen. Besonders häufig fanden sich eine gestörte auditive Kurzzeitspeicherfähigkeit, Störungen der Körperkoordination, Sprachentwicklungsstörungen oder Aphasie, Aufmerksamkeitsstörungen und Störungen im visuell-konstruktiven Bereich.

## **1.6 Fragestellungen dieser Arbeit**

Bisher fehlen Studien, die ein größeres Kollektiv von Patienten mit den atypischen, „schweren“ Verlaufsformen idiopathisch fokaler Epilepsien (ABPE / PLS und CSWS) hinsichtlich des Einflusses der hypersynchronen Aktivität und anderer Faktoren auf Kognition und Verhalten untersuchen und die Defizite / Auffälligkeiten näher spezifizieren.

Im Norddeutschen Epilepsiezentrum in Ralsdorf werden seit etwa 1972 Kinder mit den o. g. Krankheitsbildern behandelt und neuropsychologisch untersucht. Aufgrund der beschriebenen Datenlage erscheint es wichtig, diese umfangreichen Informationen zu analysieren.

Neben der obligaten Charakterisierung des Patientenkollektives dienen die folgenden Überlegungen als Grundlage für die Fragestellung dieser Arbeit.

1. Pathogenetisch wird eine hereditäre Hirnreifungsstörung angenommen (Doose et al., 1989). Diese Entwicklungsstörung kann sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten manifestieren.

Eine frühe Manifestation könnte durch eine primär verzögerte sprachliche oder motorische Entwicklung, Neugeborenenanfälle oder Fieberkrämpfe zum Ausdruck kommen.

2. Eine quantitative und qualitative Erfassung der neuropsychologischen Auffälligkeiten / kognitiven Fähigkeiten sowie deren Entwicklung in Abhängigkeit vom klinischen und elektroenzephalographischen Verlauf bei einem größeren Kollektiv mit den schweren Verläufen ABPE / PLS und CSWS ist wichtig, um den Effekt einer erfolgreichen Therapie einschätzen zu können.

3. Um eine adäquate Kosten-Nutzen-Abwägung der häufig nebenwirkungsreichen antikonvulsiven Therapie anstellen zu können, ist die Identifizierung von Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf bedeutsam. Neben der Ausprägung hypersynchroner Aktivität könnten dies bestimmte Anfallstypen, die Dauer der aktiven Epilepsie oder der EEG-Veränderungen oder eine nebenwirkungsreiche Therapie sein.

4. In der Literatur sind viele Beispiele für einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation der „interiktalen“ Foci und den auftretenden spezifischen Störung zu finden (Roulet et al., 1993; Eriksson et al., 2003; Massa et al., 2001; Wolff et al., 2005; Piccirilli et al., 1994). Obwohl viele unserer Patienten wechselnde Fokuslokalisationen und multifokale HSA aufwiesen, wie es für ABPE / PLS und CSWS typisch ist, sollte das Kollektiv hinsichtlich dieser Fragestellung analysiert werden.

### **Einzelne Fragestellungen**

1. Wie gestaltet sich der Krankheitsverlauf bei PLS / ABPE und bei Epilepsien mit CSWS?
  - 1.1 Wie alt sind die Kinder bei Beginn und Ende der aktiven Epilepsie, wie lang ist die Dauer der aktiven Epilepsie? Wie alt sind die Kinder bei Remission der hypersynchronen Aktivität?
  - 1.2 Welche Anfallstypen kommen vor?
  - 1.3 Wie viel hypersynchrone Aktivität kommt maximal im Krankheitsverlauf vor? Wie viel hypersynchrone Aktivität findet sich bei Erstvorstellung und im Alter von 14 Jahren, wo ist sie jeweils lokalisiert?
  - 1.4 Wie gestaltet sich die medikamentöse Therapie?
2. Zeigen die Kinder vor Beginn der aktiven Epilepsie Auffälligkeiten in der motorischen und sprachlichen Entwicklung?

3. Welche kognitiven Störungen und Profildifferenzen kommen vor? Wie viele Kinder zeigen eine Verbesserung / Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Verlauf der Erkrankung?
4. Gibt es prognostische Risikofaktoren für eine ungünstige Entwicklung des Intelligenzniveaus?
  - 4.1 Welche Bedeutung haben die Anfälle für die Entwicklung kognitiver Fähigkeiten? Führt ein früher Beginn oder ein langer Verlauf der aktiven Epilepsie zu einer Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit oder einer fehlenden Aufholentwicklung?
 

Gibt es bestimmte Anfallstypen, die zu einer ungünstigen Entwicklung kognitiver Fähigkeiten führen?
  - 4.2. Welche Rolle spielt die hypersynchrone Aktivität? Ist eine frühzeitige Sanierung des EEGs bedeutend für die Entwicklung der globalen Intelligenz? Ist die Ausprägung der hypersynchronen Aktivität prognostisch bedeutsam?
  - 4.3 Wirkt sich eine radikale medikamentöse Therapie möglicherweise ungünstig auf die globale Intelligenz aus?
5. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der hypersynchronen Aktivität / der Foci und den Profildifferenzen?
  - 5.1 Kommt es bei links betonter HSA zu einer stärkeren Affektion der verbalen Intelligenz (schlechteres Abschneiden im Verbalteil des HAWIK im Vergleich zum Handlungsteil)?
  - 5.2 Zeigen Kinder mit links betonter HSA häufiger Defizite bei seriellen Leistungen (SED der K-ABC)?

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Patienteneinschlusskriterien**

Aus dem Archiv des Norddeutschen Epilepsiezentrums Raisdorf wurden die seit 1972 aufbewahrten Krankenakten der Patienten ausgewertet, bei denen die der Tabelle 2 zu entnehmenden Kriterien nach Aktenlage erfüllt waren und bei denen somit die Diagnose ABPE / PLS oder CSWS im Schlaf bestätigt werden konnte.

**Tabelle 2: Einschlusskriterien**

<b>ABPE / PLS</b>	<b>CSWS</b>
Fokale und / oder multifokale Sharp-slow-waves	Fokale und / oder multifokale Sharp-slow-waves
Aktivierung und Generalisation der HSA im Schlaf (1)	Aktivierung und Generalisation der HSA im Schlaf bis hin zu einem bioelektrischen Status (2)
Auftreten kleiner generalisierter Anfälle (myoklonische, myoklonisch-astatische, atonisch-astatische Anfälle und atypische Absencen) (3)	<b>Keine</b> generalisierten Anfälle, da sonst die Diagnose Pseudo-Lennox-Syndrom zugewiesen wurde. Möglicherweise, aber nicht zwingend Vorkommen anderer Anfälle wie z.B. Rolandische Anfälle oder sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

1) Ein Langzeit- /Schlaf-EEG musste einen diskontinuierlichen oder kontinuierlichen bioelektrischen Status, mit mindestens kurzfristigen generalisierte sharp-slow-waves im Schlaf zeigen

2) Ein Langzeit- /Schlaf-EEG musste generalisierte sharp-slow-waves im Schlaf zeigen, die Generalisation so dauerhaft sein, dass in dem entsprechenden Befund ein diskontinuierlicher / kontinuierlicher Status konstatiert wird (nicht immer wurde dabei der Prozentanteil (z.B. von 80%) des Non-REM-Schlafes mit diesen generalisierten sharp slow waves bestimmt; ein Hemi-ESES ließ die Diagnose ebenfalls zu.

3) Sofern tonische Anfälle nicht den führenden Anfallstyp darstellten, waren diese kein Ausschlusskriterium

### **2.1.2 Patientenausschlusskriterien bei der Diagnosestellung**

Das partielle Auftreten einer Hypsarrhythmie (ein EEG-Muster, das typisch für das West-Syndrom ist) neben generalisierten sharp-slow-waves schloss die Diagnosen CSWS bzw. ABPE / PLS nicht aus.

Es kam zum Ausschluss der Patienten aus dieser Studie, wenn eine sichere Zuordnung zu einem der beiden Krankheitsbilder nicht möglich war, weil trotz zutreffender Kriterien berechtigt eine andere Diagnose (z.B. Lennox-Gastaut-Syndrom) gestellt wurde.



### **2.1.3 Patientenausschlusskriterien: andere Faktoren, die die intellektuelle Leistungsfähigkeit beeinflussen**

Auf der Basis der oben genannten Kriterien fanden sich 57 Patienten, bei denen die Diagnose ABPE / PLS, und 24 Patienten, bei denen die Diagnose CSWS gestellt werden konnte.

Da in dieser Arbeit die Bedeutung von EEG-Auffälligkeiten und Krankheitsverlauf für die intellektuelle Leistungsfähigkeit interessierte, wurden die Kinder von der Erhebung ausgeschlossen, die zusätzliche Einflussfaktoren auf die mentale Entwicklung und Leistungsfähigkeit aufwiesen. Als solche Faktoren gewertet wurden:

- Eine pathologische bildgebende Diagnostik (MRT / CT) im Sinne einer symptomatischen Epilepsie.
- Eine Klinik, die auch bei unauffälliger Bildgebung unbedingt an eine symptomatische Genese denken lässt, z.B. Tetraparese
- Ein komplexes Vitium cordis
- Hinweise auf Autismus
- Stigmata, die an ein Syndrom denken ließen, auch wenn dieses nicht sicher zugeordnet werden konnte

Eine verzögerte Entwicklung (z.B. motorisch oder sprachlich) vor Beginn der Epilepsie führte nicht zum Ausschluss.

Nach Ausschluss der genannten Faktoren verblieben 42 Kinder zur weiteren Auswertung, 30 mit der Diagnose ABPE / PLS, 12 mit der Diagnose Bioelektrischer Status. 22 (52,4%) Kinder waren Jungen, 20 (47,6%) Mädchen.

Die Daten wurden bis einschließlich März 2005 erfasst. Die Patienten entstammen den Geburtsjahrgängen 1969 bis 1994. Die Erstvorstellung, bei der die Kinder zwischen 4,6 und 12,6 Jahre, im Mittel 7,5 Jahre alt waren erfolgte zwischen November 1980 und Juli 2002. Die Dauer der Behandlung / Beobachtung in Raisdorf betrug zwischen einigen Tagen und 16,9 Jahren, im Mittel 5 Jahre und 3 Monate. Bei einigen Kindern wurde der Krankheitsverlauf über das Ende der Behandlung / Beobachtung in Raisdorf hinaus, in Form von Korrespondenz mit weiterbehandelnden Einrichtungen oder den Eltern dokumentiert. Die hieraus gewonnenen Informationen wurden ebenfalls verwendet. Bei Ende der Dokumentation waren die Kinder im Mittel 13,2 Jahre (4,7 bis 26,3) alt, 31 Kinder älter als 10 Jahre, 17 bereits älter als 14 Jahre.

## 2.2 Methoden

Es wurden die den Tabellen 3 a und b zu entnehmenden Daten erhoben. Die Daten in Tabelle 3 a beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.

Aus jedem Untersuchungszeitraum (entspricht i. d. R. einem Klinikaufenthalt) wurden die Daten aus Tabelle 3 b erfasst, wenn zu dem Zeitpunkt auch neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt wurden.

### **Tabelle 3 a: Erfasste Daten (während des gesamten Beobachtungszeitraumes)**

---

Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie

Alter bei Ende der aktiven Epilepsie

Dauer der aktiven Epilepsie

Maximale Ausprägung hypersynchroner Aktivität im Verlauf der Epilepsie (1)

Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität

Anfallstypen (2)

Vorkommen von Neugeborenen- und Fieberkrämpfen

Motorische und sprachliche Entwicklung vor Epilepsiebeginn

---

(1) kein bioelektrischer Status / diskontinuierlicher bioelektrischer Status / kontinuierlicher bioelektrischer Status

(2) Einfache Partialanfälle, Komplexe Partialanfälle, Partialanfälle m. sek. Gen., Atypische Absencen, Myoklonische Anfälle, atonisch-astatische Anfälle, Klonische Anfälle, Tonische Anfälle, Prim. gen. ton.-klon. Anfälle, andere Anfälle

**Tabelle 3 b: Erfasste Daten (während eines Aufnahmezeitraumes)**


---

Medikation	
Anfallssituation (1)	
Elektroenzephalographische Daten: Vorhandensein hypersynchroner Aktivität	
	Nächtliche bioelektrische States
	Fokuslokalisation
	Multifokalität
	Seitenbetonung
Schulische Situation:	Schultyp
	Klassenstufe
	Schulbesuchsjahre
Neuropsychologischer Tests:	Ergebnisse der einzelnen Tests
	Rating (2)

---

(1) 0 = keine Anfälle, 1 = 1 bis 3 Anfälle, 2 = mehr als 3 Anfälle, jeweils vom 7. Tag vor bis zum 7. Tag nach Aufzeichnung des berücksichtigten EEGs

(2) aus CPM, SPM, K-ABC, HAWIK, ITK und SON-R

## 2.2.1 Klinische Daten

### Motorische und sprachliche Entwicklung vor Epilepsiebeginn

Die frühkindliche Entwicklung wurde bei allen Kindern, durch Anamnese der Eltern, in der Patientenakte erfasst. Eine normale motorische Entwicklung wurde angenommen, wenn freies Laufen bis zum 18. LM möglich war. Eine normale sprachliche Entwicklung wurde angenommen, wenn Einwortsätze bis zum 18. LM und Mehrwortsätze bis zum 36. LM gesprochen wurden. Da robuste pathologische Daten gewünscht waren, wurde im Zweifelsfall eine normale Entwicklung angenommen. So wurde zum Beispiel unsicheres Laufen mit 18 Monaten nicht als pathologisch gewertet. Bei der Angabe ´normale frühkindliche Entwicklung´ wurde davon ausgegangen, dass die Meilensteine rechtzeitig, d. h. den Definitionen entsprechend, erreicht wurden. Lag der Epilepsiebeginn vor dem Zeitpunkt, an dem einzelne Meilensteine erreicht sein sollten, und waren diese dann nicht erreicht worden, war die Entwicklung vor Epilepsiebeginn unbekannt.

### **Beginn der aktiven Epilepsie**

Als Beginn der aktiven Epilepsie wurde der erste Anfall nach dem Neugeborenenalter gewertet. Fieberkrämpfe wurden nur dann als Beginn betrachtet, wenn nach ihnen in den folgenden EEGs ein Focus oder deutliche HSA erkennbar war.

### **Ende der aktiven Epilepsie**

Das Datum des letzten Anfalls wurde als Ende der aktiven Epilepsie angenommen. Ein Fortbestehen der Anfallsfreiheit sollte möglichst über drei Jahre dokumentiert sein. Wurde die Beobachtung / Behandlung weniger als 3 Jahren fortgesetzt, wurde dennoch anhaltende Anfallsfreiheit angenommen, wenn davon auszugehen war, dass die Behandlung nicht anderswo fortgesetzt wurde (z. B. bei Umzug). Es mussten aber definitiv 3 Jahre seit dem letzten Anfall vergangen sein. Bestand eine Divergenz zwischen den Angaben verschiedener Bezugsgruppen (z.B. Eltern u. Schule), wurde nach Plausibilität in Bezug auf Untersuchungsbefunde oder ärztliche Einschätzung entschieden.

### **Remission generalisierter hypersynchroner Aktivität**

Remission generalisierter hypersynchroner Aktivität wurde vom Aufzeichnungsdatum des ersten EEGs angenommen, in dem erstmals und in der Folge dauerhaft keine sekundär generalisierte HSA nachweisbar war. In der Folge dauerhaft bedeutet, dass alle nachfolgend aufgezeichneten EEGs keine Generalisation zeigen durften. Es musste mindestens ein Kontroll-EEG im Abstand von mindestens einem Jahr zum angenommenen Datum vorhanden sein. Das Auftreten von primär generalisierter HSA nach dem Fehlen von generalisierten sharp-slow-waves und sharp-waves wurde nicht gewertet. Eine „Generalisationstendenz“ wurde nicht als generalisierte HSA erfasst.

### **Remission hypersynchroner Aktivität**

Remission jeglicher HSA wurde vom Datum des EEGs angenommen, in dem erstmals keine HSA beschrieben ist. Die folgenden EEGs, bis zum Ende der Dokumentation, mussten ebenfalls frei von ETPs sein. Für den Fall, dass erst das letzte EEG in der Dokumentation unauffällig war, wurde dann von Remission der HSA ausgegangen, wenn sich die positive Entwicklung bereits in den vorherigen EEGs und anhand der Klinik abzeichnete. 'sharp-wave- oder sharp-slow-wave verdächtige Potentiale' wurden nicht als HSA gewertet.

## **Anfallsanamnese**

### **Anfallstypen**

Es wurde dokumentiert, welche Anfallstypen über den gesamten Krankheitsverlauf vorgekommen sind. Dabei sind die in Tabelle 12 aufgelisteten Typen berücksichtigt worden. „Nickanfalle“ wurden den myoklonischen Anfällen zugeordnet. Unter ‘andere Anfalle’ fielen „Blitz-Nick-Salaam-artige Anfalle“ bei einer Patientin.

### **Anfallshäufigkeit**

Zur Bewertung der Anfallssituation wurden Anfalle gezählt, die während des Aufenthaltes vom 7. Tag vor bis zum 7. Tag nach Aufzeichnung des berücksichtigten EEGs beobachtet wurden, und dann folgende Kategorien zugewiesen: 0 = keine Anfalle, 1 = 1 bis 3 Anfalle, 2 = mehr als 3 Anfalle.

## **2.2.2 Elektroenzephalographische Daten**

### **Auswahl der berücksichtigten EEG**

Die EEG-Daten entstammen im Allgemeinen den Volltextbefunden in der Patientenakte. Es wurden meist mehrere elektroenzephalographische Untersuchungen während eines Klinikaufenthaltes durchgeführt. Erfasst und ausgewertet wurde eine Untersuchung (möglichst Schlaf- oder Langzeit-EEG), die der neuropsychologischen Testreihe zeitlich nah und eher zu Beginn der Testreihe lag.

### **Vorhandensein hypersynchroner Aktivität**

Hypersynchrone Aktivität stellen eindeutige sharp-wave oder sharp-slow-wave-Foci, spike-waves, spike-wave-Variant-Muster und Spitzenfoci dar. Nicht als HSA gewertet wurden steile Abläufe und Formulierungen wie „V. a. sharp-wave-Focus“.

### **Ausprägung hypersynchroner Aktivität**

Wenn in dem berücksichtigten EEG eines Aufnahmezeitraumes HSA vorhanden war, wurde erfasst, ob es zu einer Generalisation der HSA kam und ob ein diskontinuierlicher oder kontinuierlicher bioelektrischer Status aufgezeichnet wurde.

Für den gesamten Beobachtungszeitraum wurde erfasst, wie ausgeprägt die hypersynchrone Aktivität maximal war, ob es zu kontinuierlichen oder diskontinuierlichen bioelektrischen Staten kam.

### **Fokuslokalisierung, Multifokalität und Seitenbetonung**

Bei vorhandener HSA im berücksichtigten EEG wurde versucht, den Focus / die Foci einer Hirnregion (temporal, präcentrotemporal, frontal, parietal, zentral, occipital) zuzuordnen. Präcentrale Foci wurden der Anatomie entsprechend 'frontal' zugeordnet, centrotemporale Foci temporal. Präcentrotemporale Foci erhielten wegen ihrer besonderen Bedeutung für die Rolandische Epilepsie eine eigene Kategorie. Abhängige Foci über zwei oder mehr Regionen wurden der Region zugeordnet, in der sich der größere Anteil befand.

Des Weiteren wurde erfasst, ob multifokale Foci (mehr als ein Focus) vorlagen. Z. T. konnte, obwohl eine Zuordnung der Foci nicht möglich war, sicher erkannt werden, dass mehrere unabhängige Foci vorlagen. Diese Befunde wurden auch als multifokale HSA gewertet.

Wenn vorhanden, wurde die Seitenbetonung der HSA dokumentiert. Eine rechts- oder linksseitige Betonung wurde dann angenommen, wenn auf einer Seite mehr Foci als auf der anderen waren, oder wenn in der Befundung / Nachbefundung bei beiderseits gleicher Focusanzahl der Focus einer Seite als eindeutig dominant bewertet wurde.

### **Nachbefundung**

EEGs, deren schriftlicher Befund in Bezug auf unsere Auswertung nicht eindeutig erschienen, wurden nachbefundet. In der Nachbefundung wurde dann bei mangelnder Eindeutigkeit des zunächst ausgewählten EEGs, z.B. in Bezug auf die Fokuslokalisierung insbesondere bei Langzeit-EEGs das zeitlich nächste weitere EEG herangezogen. Konnte auch dann kein Ausgangsfocus identifiziert werden, unterblieb die Zuordnung.

Die Nachbefundungen erfolgten zusammen mit dem bezüglich der EEG-Befundungen qualifizierten Betreuer.

## **Neuropsychologische Daten**

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten sind im Rahmen der regulären Patientenversorgung angefallen. Eine wissenschaftliche Studie war zum Zeitpunkt der Erfassung nicht geplant. Daher erfolgte die Testauswahl nach der individuellen Fragestellung und den Fähigkeiten der Patienten.

Die Testdurchführung und -auswertung erfolgte in nahezu allen Fällen durch ein und dieselbe qualifizierte Neuropsychologin des Epilepsiezentrum.

### **2.2.3.1 Testverfahren**

#### **Testgütekriterien**

Alle berücksichtigten Testverfahren erfüllen die üblichen Anforderungen an die Testgütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität (Rosemeier, 1991).

- **Objektivität:** Die Testergebnisse sollen von der Person des Durchführenden und Auswerters der Untersuchung unbeeinflusst sein.
- **Reliabilität (Zuverlässigkeit):** Mit einem Test sollten bei wiederholten Untersuchungen an der gleichen Person unter gleichen Bedingungen identische Ergebnisse entstehen.
- **Validität (Gültigkeit):** Indikatoren oder Messungen gelten dann als valide, wenn mit ihnen tatsächlich die psychologischen Variablen erfasst werden, die gemessen werden sollen.

#### **Eindimensionale Intelligenztests**

Eindimensionale Intelligenztests prüfen die generellen intellektuellen Fähigkeiten und sind ökonomisch durchführbar. Als messbares Ergebnis steht meist nur der IQ zur Verfügung und eine Profilinterpretation (d. h. Auswertung der individuellen Stärken und Schwächen in den verschiedenen Untertests) ist nicht möglich (Süss-Burghart, 2005).

- **CMM (Columbia Mental Maturity Scale)**

Die CMM ist Teil der Testbatterie für geistig behinderte Kinder (TGBG). Diese wurde entwickelt, um auch bei niedrigeren Intelligenzstufen eine zuverlässige Differenzierung im Intelligenz- und Leistungsverhalten zu ermöglichen. (Bondy et al., 1992)

- **CPM (Coloured Progressive Matrices)**

Dieser Test ist normiert für Kinder von 3,9 bis 11,8 Jahren. Die CPM wurden zur sprachfreien Erfassung des allgemeinen Intelligenzpotentials entwickelt. Sie eignet sich gut zur Anwendung bei Personen, die die deutsche Sprache weder ausreichend sprechen noch verstehen, bei Personen, die unter körperlichen Behinderungen, Aphasie oder Zerebralparese leiden oder gehörlos sind. Ebenso eignet er sich zur Testung geistig behinderter Kinder (Testzentrale 2006).

- **SPM (Standard Progressive Matrices)**

Die SPM wurde, wie die CPM, zur sprachfreien Erfassung des allgemeinen Intelligenzpotentials entwickelt. Die Aufgaben bestehen aus geometrischen Formen oder Mustern, die aus jeweils 6 dargebotenen Antwortalternativen ergänzt werden sollen (multiple choice) (Testzentrale 2006).

- **CFT 1 (Grundintelligenztest Skala 1)**

Der CFT 1 ist normiert für Kinder von 5;3 bis 9;5 Jahren. Er besteht aus 5 Untertests (Substitutionen, Labyrinth, Klassifikationen, Ähnlichkeiten und Matrizen) und ermöglicht die Bestimmung der Grundintelligenz. Er gibt Aufschluss darüber, bis zu welchem Komplexitätsgrad das Kind bereits in der Lage ist, insbesondere nonverbale Problemstellungen zu erfassen und zu lösen (Testzentrale 2006).

- **ITK (Intelligenztest für körperbehinderte und nicht behinderte Kinder)**

Individualtest zur Erfassung der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit bei 6 bis 14-jährigen Schülern.

### **Komplexe Intelligenz- und Entwicklungstests**

Bei den komplexen Intelligenztests ist eine Profilverdeutung möglich (Süss-Burghart, 2005). Bei Kindern, deren IQ unterhalb des Normbereiches lag, war die Durchführung komplexer Intelligenztests nicht möglich.



- **HAWIK (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder), HAWIK-R und HAWIK-III**

(Tewes, Schallmeier und Rossmann, 1999; Tietze und Tewes, 1984)

Durch den HAWIK und seine revidierten Fassungen werden über verschiedene Untertests die praktische, die verbale und die allgemeine Intelligenz im Sinne des Konzeptes von Wechsler erfasst. Dies ermöglicht die Darstellung eines Leistungsprofils.

Der HAWIK ist inzwischen drei Mal revidiert worden. Auf Grund des langen Referenzzeitraumes kamen sowohl die Originalfassung, als auch zwei der überarbeiteten Versionen (HAWIK-R und HAWIK III) zur Anwendung.

- HAWIK, herausgegeben 1956, normiert von 6;0 bis 15;11 Jahren
- HAWIK-R, herausgegeben 1983, normiert von 6;0 bis 15;11 Jahren.
- HAWIK III, herausgegeben 1999, normiert von 6;0 bis 16;11 Jahren.

Alle Wechsler-Tests sind im Hinblick auf die Struktur ihrer Skalen und auf die Methodik zur Bestimmung des IQs vergleichbar.

Die Untertests der Wechsler-Tests werden in zwei Gruppen aufgeteilt, einen Verbalteil und einen Handlungsteil. Tabelle 4 beschreibt die Inhalte der Untertests des HAWIK III.

**Tabelle 4: Inhaltliche Beschreibung der Untertests des HAWIK III**

<b>Handlungsteil</b>
<i>Bilderergänzen:</i> Das Kind soll in einer Serie von Abbildungen von Objekten oder Situationen aus dem Alltag, in denen jeweils ein wichtiges Detail fehlt dieses fehlende Detail identifizieren oder nennen.
<i>Zahlen-Symboltest:</i> Eine Serie von geometrischen Formen oder Ziffern, die mit abstrakten Symbolen gepaart sind. Das Kind soll die Symbole in die geometrischen Formen oder unter die korrespondierenden Ziffern zeichnen. Dabei muss es sich an einem Zuordnungsschlüssel orientieren.
<i>Bilderordnen:</i> Dem Kind werden Bilderserien vorgelegt, die eine kurze Geschichte oder Handlungsablauf wiedergeben. Das Kind soll die in einer falschen Reihenfolge vorgelegten Bilder in eine logisch richtige Folge umordnen.
<i>Mosaik-Test:</i> Eine Serie von geometrischen Mustern, die dem Kind aufgebaut oder als gezeichnete Vorlage vorgelegt werden und von ihm mit Hilfe von zweifarbigen Würfeln nachgebaut werden müssen.

<i>Figurenlegen:</i> Das Kind muss aus Teilen eines Puzzles eine sinnvolle Figur zusammensetzen.
<i>Symbolsuche:</i> Gepaarte Gruppen von abstrakten Formen und Symbolen, die das Kind daraufhin untersuchen soll, ob beide Gruppen ein gemeinsames Symbol enthalten. Es gibt unterschiedliche Testformen für jüngere und ältere Kinder.
<i>Labyrinthtest:</i> Eine Serie von unterschiedlich komplexen Labyrinthen, die das Kind zu lösen hat, indem es mit einem Bleistift eine Linie vom Zentrum zum Ausgang zieht und Sackgassen nicht betritt.
<b>Verbalteil</b>
<i>Allgemeines Wissen:</i> Eine Serie mündlich gestellter Wissensfragen
<i>Gemeinsamkeiten finden:</i> Das Kind wird nach Oberbegriffen gefragt. Es muss erkennen, was das Gemeinsame an zwei Gegenständen oder Konzepten des Alltags ist.
<i>Rechnerisches Denken:</i> Eine Serie von Rechenaufgaben, die das Kind im Kopf lösen und mündlich beantworten muss.
<i>Wortschatztest:</i> Eine Serie von Wörtern, die das Kind definieren soll.
<i>Allgemeines Verständnis:</i> Eine Serie von Fragen, mit deren Beantwortung das Kind zeigen soll, ob es in der Lage ist, Alltagsprobleme zu lösen und soziale Regeln und Konzepte zu verstehen.
<i>Zahlennachsprechen:</i> Eine Serie von Ziffernfolgen, die das Kind teils in derselben, teils in rückwärtiger Reihenfolge nachsprechen muss.

Zusätzlich zum Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und Verbal-IQ können im HAWIK III vier Indizes für spezifische Leistungsbereiche berechnet werden (s. Tabelle 5). Wie die IQ-Skalen haben alle 4 Indizes einen Mittelwert von 100 Punkten und eine Standardabweichung von 15 Punkten.

Der Index **Sprachverständnis** erfasst die sprachlichen Fähigkeiten: Wortschatz, verbale Ausdrucksfähigkeit, praktische Urteilsfähigkeit und Denken in einfachen Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen.

Der Index **Wahrnehmungsorganisation** erfasst sprachfrei mit figural-anschaulichen Denkaufgaben die Fähigkeiten komplexe logische Beziehungen zu erkennen, übergeordnete Beziehungen zu entdecken sowie räumlich figurale Aufgaben zu lösen.

Der Index **Unablenkbarkeit** prüft die kurzfristige auditive Merkfähigkeit, die Konzentration sowie die flexible kognitive Bearbeitung der im Kurzzeitgedächtnis gespeicherten Reizabfolgen (Zahlen oder Buchstaben oder beides).

Der Index **Arbeitsgeschwindigkeit** prüft das Arbeitstempo bei geteilter und fokussierter Aufmerksamkeit sowie die Schnelligkeit der Wahrnehmung visueller Details unter Einfluss der visuomotorischen Geschwindigkeit.

**Tabelle 5: Indizes für spezifische Leistungsbereiche**

<b>Sprachliches Verständnis (SV)</b>	<b>Wahrnehmungs-Organisation (WO)</b>	<b>Unablenkbarkeit (UA)</b>	<b>Arbeitsgeschwindigkeit (AG)</b>
Allgemeines Wissen	Bilderergänzen	Rechnerisches Denken	Zahlen-Symbol-Test
Gemeinsamkeiten finden	Bilderordnen	Zahlen-Nachsprechen	Symbolsuche
Wortschatz-Test	Mosaik-Test		
Allgemeines Verständnis	Figurenlegen		

- **HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene)**

Eine Patientin wurde im Erwachsenenalter mit dem HAWIE-R getestet. Der Aufbau entspricht dem der Wechsler-Intelligenztest für Kinder.

- **K-ABC (Kaufmann Assessment Battery for Children)**

Die K-ABC ist für Kinder zwischen 2;6 und 12;5 Jahren normiert. Grundlage der K-ABC ist die Definition der Intelligenz als Fähigkeit Probleme durch geistiges Verarbeiten zu lösen, so dass bei der Diagnose der Prozess der Lösungsfindung und nicht der Inhalt der Aufgaben im Vordergrund steht. Die Messung intellektueller Fähigkeiten wird von der Messung des Standes erworbener Fertigkeiten getrennt (Lernen und Wissen) getrennt. Problemlösen wird als Intelligenz interpretiert, Faktenwissen als Ausdruck erfolgten Lernens (Testzentrale, 2006).

Daher ist die K-ABC in 4 Skalen gegliedert:

- Skala einzelheitlichen Denkens (SED)
- Skala ganzheitlichen Denkens (SGD)
- Fertigkeitenskala (FS)
- Sprachfreie Skala

*SED* und *SGD* werden als *Skala intellektueller Fähigkeiten (SIF)* zusammengefasst. Sie spiegeln das Niveau der eigentlichen intellektuellen Fähigkeiten zum gegenwärtigen Zeitpunkt wider. Beim einzelheitlichen Denken liegt der Schwerpunkt auf der einzelheitlichen Ordnung der Reize bei der Problemlösung. Das ganzheitliche Denken erfordert häufig räumliche Integration der Reize zur Problemlösung. *SED* und *SGD* repräsentieren Fähigkeiten, die zum flexiblen Umgang mit unbekanntem dienen.

Die *Fertigkeitenskala (FS)* repräsentiert ausgebildete Fertigkeiten (Intelligenztheorie nach Cattell und Horn), die als Ergebnis früheren Lernens interpretiert werden (Kaufman und Kaufman, 1991). Diese Fertigkeiten sind von der Förderung in Kindergarten, Elternhaus und Schule abhängig.

Die *sprachfreie Skala* besteht aus einer Kombination von Untertests, die ohne Benutzung der Sprache durchgeführt werden können. Sie ermöglicht eine gute Einschätzung intellektueller Fähigkeiten bei tauben, hörgeschädigten, sprach- oder sprechgestörten, autistischen oder fremdsprachigen Kindern.

Im Gegensatz zu den Skalen von Wechsler, die durch den Inhalt ihrer Aufgaben (verbal oder nonverbal) definiert sind, sind die Skalen der K-ABC verarbeitungsorientiert. Sie sind an der Frage ausgerichtet, ob die Reize einzelheitlich-sukzessiv oder ganzheitlich-simultan bearbeitet werden. Der Inhalt der Aufgaben bleibt dabei unberücksichtigt. Anhänger der zerebralen Spezialisierungstheorie (Bogen, 1969; Gazzaniga, 1975; Nebes, 1974) bringen einzelheitliches Denken in Verbindung mit der linken Hemisphäre und postulieren, dass ganzheitliches Verarbeiten in der rechten Hemisphäre lokalisiert sei. Luria betrachtete hingegen einzelheitliches Denken primär als eine Funktion der frontotemporalen Regionen und im Gegensatz dazu ganzheitliches Denken hauptsächlich als okzipital-parietal lokalisiert.

**Tabelle 6: Untertests der K-ABC****Skala einzelheitlichen Denkens (SED)**


---

*Handbewegungen (2;6 bis 12;5 Jahre):* Wiederholen von Handbewegungen in der gleichen Reihenfolge, wie sie vom Versuchsleiter vorgeführt wurden.

---

*Wortreihe (4;0 bis 12;5 Jahre):* Der Versuchsleiter nennt eine Reihe von Namen, und das Kind soll die entsprechenden Objekte in derselben Reihenfolge auf einer nachfolgend dargebotenen Tafel zeigen.

---

**Skala ganzheitlichen Denkens (SGD)**


---

*Zauberfenster (2;6 bis 4;11):* Das Kind soll ein Bild erkennen, das hinter einem schmalen Fenster langsam bewegt wird, wobei stets nur ein Ausschnitt des Bildes zu erkennen ist.

---

*Wiedererkennen von Gesichtern (2;6 bis 4;11):* Auf einem Gruppenfoto soll das Kind ein bzw. zwei Gesichter wieder erkennen, die unmittelbar zuvor dargeboten wurden

---

*Gestaltschließen ( 2;6 bis 12;5 Jahre):* Das Kind soll ein Objekt erkennen und benennen, das in einer teilweise unvollständigen „Tintenkleckszeichnung“ dargeboten wird.

---

*Dreiecke ( 4;0 bis 12;5 Jahre):* Das Kind erhält mehrere gelb-blaue Dreiecke, die es gemäß einer gleichzeitig dargebotenen Vorlage auf dem Tisch anordnen soll.

---

*Bildhaftes Ergänzen (5;0 bis 12;5 Jahre):* Das Kind soll das Bild bzw. die abstrakte Figur auswählen, wodurch eine visuell dargebotene Analogie vervollständigt wird.

---

*Räumliches Gedächtnis (5;0 bis 12;5 Jahre):* Das Kind soll die Anordnung von Bildern auf einer kurz zuvor dargebotenen Serie erinnern.

---

*Fotoserie (6;0 bis 12;5 Jahre):* Die Photographien eines Geschehens sollen in die chronologisch richtige Reihenfolge gebracht werden.

---

**Fertigkeitenskala (FS)**


---

*Wortschatz (2;6 bis 4;11 Jahre):* Das Kind soll ein Objekt benennen, das auf einem Foto dargeboten wird.

---

*Gesichter und Orte (2,6 bis 12;5 Jahre):* Eine fiktionale Gestalt, eine bedeutende Sehenswürdigkeit oder eine bekannte Persönlichkeit werden auf einem Foto oder auf einer Zeichnung dargeboten. Das Kind hat die Aufgabe, das Dargebotene zu erkennen und zu benennen.

---

*Rechen (3;0 bis 12;5 Jahre):* Durch die Anforderungen des Zählens und Rechnens wird das Wissen des Kindes um Zahlen und einfache mathematische Konzepte geprüft.

---

*Rätsel (3;0 bis 12;5 Jahre):* Anhand der vom Versuchsleiter gegebenen Aufzählung bedeutender Eigenschaften soll das Kind ein konkretes oder abstraktes Objekt erkennen und benennen.

---

*Lesen/Buchstabieren (7;0 bis 12;5 Jahre):* Die Lesefertigkeit des Kindes soll durch das laute Vorlesen von Buchstaben und einzelnen Wörtern geprüft werden.

---

*Lesen/Verstehen (7;0 bis 12;5 Jahre):* Untertest zur Messung des Leseverständnisses. Das Kind muss Gesten oder Bewegungen ausführen, um zu zeigen, welchen Inhalt der gerade gelesene Text hat.

- **SON-R 5 ½-17 (Snijders-Oomen Non-verbaler Intelligenztest)**

Der SON-R 5 ½-17 ist ein Intelligenztest für Kinder, bei dem bei der Durchführung die Verwendung gesprochener Sprache nicht notwendig ist. Der Test ist besonders geeignet für Kinder, die in der verbalen Kommunikation beeinträchtigt sind (z. B. gehörlose oder schwerhörige Kinder) oder für ausländische Kinder in deren Herkunftsfamilie nicht Deutsch gesprochen wird. Der Test ist normiert für Kinder von 5;6 bis 17;11 Jahren. Inhaltlich lassen sich die Subtests in 4 Kategorien einteilen: Tests für abstraktes Denken, Tests für konkretes Denken, Tests für räumliches Vorstellungsvermögen und Perzeptionstests (Testzentrale 2006).

### **Spezifische Fähigkeitstests**

Bei einigen, meist weniger oder nicht geistig retardierten Kindern, wurden spezifische Fähigkeitstests durchgeführt, die z. B. der Erfassung von sprachlichen Fähigkeiten, visuell-konstruktiven und visuo-motorischen Fähigkeiten oder der Prüfung von Schul- und Kulturtechniken dienen. Diese Verfahren sind, aufgrund der selteneren Durchführung, nicht in die Gruppenanalyse eingegangen. Sie sollen im Folgenden nur genannt, jedoch nicht näher beschrieben werden.

Prüfung sprachlicher Fähigkeiten: Heidelberger Sprachentwicklungstest (HSET)

Prüfung der visuell-perzeptiven Fähigkeiten: Frostig Entwicklungstest der visuellen Wahrnehmung (FEW-2)

Prüfung von Schul- und Kulturtechniken: Allgemeine Schulleistungstests 2, 3 u. 4, Diagnostische Rechtschreibtests 3 u. 4-5, SBL 1 u. 2

Weitere: Psycholinguistischer Entwicklungstest (PET), Rey-Figure, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Visual Design Learning Test (VDLT), Wiener Entwicklungstest (WET)

### 2.2.3.2 Auswertung

#### Einstufung der globalen Intelligenz

Um die globale Intelligenz der Kinder vergleichen zu können, obwohl sie mit unterschiedlichen Verfahren untersucht wurden, wurde eine Einstufung anhand des Intelligenzquotienten in den verschiedenen Testverfahren gemäß Tabelle 7 vorgenommen.

**Tabelle 7 : Einstufung der Intelligenz**

Gruppe 1	IQ < 70 Punkte
Gruppe 2	IQ = 71 bis 84 Punkte
Gruppe 3	IQ = 85 bis 99 Punkte
Gruppe 4	IQ = 100 bis 114 Punkte
Gruppe 5	IQ > 115 Punkte

Für die Zuordnung zu den Rating-Gruppen wurden die Intelligenzquotienten, die in CPM, SPM, K-ABC, HAWIK, ITK und SON in einem Zeitraum (entspricht i. A. einem Klinikaufenthalt) erreicht wurden, berücksichtigt. Ergaben mehrere Tests bei einem Kind und in einem Zeitraum Intelligenzquotienten, die unterschiedlich einzuordnen waren, so wurde das Kind derjenigen Stufe zugeordnet, in der die Mehrzahl der Testergebnisse lagen. War dies bei nur zwei vorhandenen Tests der Fall, so erfolgt die Einordnung in die Rating-Gruppe, die sich aus dem Test mit der größeren Reliabilität ergab. Die Reliabilität der verschiedenen Tests wurde wie folgt angenommen (Testzentrale 2006): K-ABC  $r = .83$  bis  $.98$ , HAWIK III  $r = .96$ , SON-R 5 ½ bis 17  $r = .93$ , CPM  $r = .85$  bis  $.90$ , SPM  $r = .54$  bis  $.90$ , ITK  $r = .946$  bis  $.957$ .

## Vergleichszeiträume

Alle Kinder wurden zu verschiedenen Zeitpunkten in Bezug auf Alter und Krankheitsverlauf, sowie unterschiedlich häufig psychologisch untersucht. Um eine Beziehung zwischen der Entwicklung der intellektuellen Fähigkeiten und dem Krankheitsverlauf sowie den EEG-Befunden zu erkennen und hierbei ähnliche Zeiträume zu berücksichtigen, wurden ein Ausgangs- und ein Endzeitraum definiert. Der Endzeitraum wurde so gewählt, dass es bei den meisten Kindern bereits zu Anfallsfreiheit und dem Sistieren der ETPs gekommen war, wie es für die benignen Partialepilepsien spätestens bis zur Pubertät typisch ist.

- V1: Erstvorstellung in Ralsdorf
- V2: im Alter von vierzehn Jahren (Zeitraum, in dem die Kinder möglichst 14;0 Jahre oder älter sind, mindestens jedoch 10;0 Jahre).

Daten aus diesen beiden Zeiträumen wurden bezüglich der globalen Intelligenz verglichen.

Für den Zeitraum V1 ergab sich eine Fallzahl von 36 (PLS: n = 26; ESES: n = 10X), für den Zeitraum V2 eine Fallzahl von 17 (PLS: n = 11; ESES: n = 6) mit verwertbaren Intelligenztestergebnissen.

Die CMM ist ein orientierendes Testverfahren, welches von allen in dieser Arbeit berücksichtigten Verfahren, die am wenigsten validen Aussagen trifft. Zudem ist der Maßstab auf Grund der veralteten Normen weicher. Deshalb wurden die Ergebnisse der CMM nicht für die Intelligenzeinstufung verwendet. Da die CMM jedoch als einziges Verfahren die Schwächeren beschreibt, waren die Ergebnisse dieses Tests für einige Fragestellungen wichtig. Sie wurden in analoger Weise zu den anderen Tests in Bereiche unterteilt und ausgewertet. Der Test ist allerdings nur bis zum 11. Lebensjahr, und somit zum zweiten Referenzzeitpunkt nicht mehr normiert. Es konnte demnach für diese Gruppe kein Entwicklungsvergleich nach dem o. g. Schema durchgeführt werden.

## Aufholentwicklung

Eine Aufholentwicklung zwischen beiden o. g. Untersuchungszeiträumen wurde als eine Verbesserung des Intelligenzquotienten um mindestens 10 Punkte im gleichen Untersuchungsverfahren definiert.



## **Profildifferenzen / Defizitstrukturen**

### **1. Profildifferenzen im HAWIK**

Zur Erfassung von Profildifferenzen wurde der HAWIK III berücksichtigt, da dieser Test neben der Trennung in Verbal- und Handlungs-IQ, wie oben beschrieben, auch Indexwerte für Sprachverständnis, Wahrnehmung und Organisation, Arbeitsgeschwindigkeit und Unablenkbarkeit umfasst. Im Überblick zeigten sich einmal bestehende Profildifferenzen im Allgemeinen konstant, so dass auf eine Analyse des Verlaufes verzichtet wurde.

Der HAWIK III wurde bei 12 Kindern, z. T. mehrmals durchgeführt. Bei mehrfacher Testdurchführung bei einem Kind, wurde die erste Testung zur weiteren Auswertung berücksichtigt. Das Testalter betrug 7,4 bis 15,3 Jahre. Die statistische Signifikanz der Differenz zwischen den IQ-Werten und den Indexwerten wurde der Tabelle B1 des HAWIK Manuals (Tewes, Schallberger und Rosmann, 1999) entnommen.

### **2. Profildifferenzen in der K-ABC**

Die K-ABC wurde bei insgesamt 14 Kindern, z. T. mehrfach durchgeführt. Die Untersuchungen wurden hinsichtlich folgender Skalendifferenzen und Stärken bzw. Schwächen in einzelnen Untertests ausgewertet.

- Vergleich der Standardwerte der SED und der SGD
- Vergleich der Standardwerte der SIF und der FS
- Bestimmung von Stärken und Schwächen bei den Untertests der SIF/FS (berücksichtigt wurde nur der erste, bei einem Kind durchgeführte Test)

#### **2.2.4 Prognostische Risikofaktoren**

Es wurde untersucht, wie sich die Kinder in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktoren, zu den beiden Referenzzeitpunkten auf o. g. Intelligenzstufen sowie zum ersten Referenzzeitpunkt auf analog gebildete Gruppen für die CMM verteilen.

Es wurden folgende potentielle Risikofaktoren untersucht, die zunächst in zwei oder drei Bereiche unterteilt wurden:

**Tabelle 8: Potentielle prognostische Risikofaktoren – Gruppierung für Kreuztabellen**

Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> vor dem 3. Lebensjahr</li> <li><input type="radio"/> 3. bis 5. Lebensjahr</li> <li><input type="radio"/> nach dem 5. Lebensjahr</li> </ul>
Anfallstypen: kleine generalisierte Anfälle  speziell Atypische Absencen	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ja (Diagnose: PLS)</li> <li><input type="radio"/> Nein</li> <li><input type="radio"/> Ja</li> <li><input type="radio"/> Nein</li> </ul>
Alter bei dauerhaftem Fehlen generalisierter hypersynchroner Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> vor dem 8. Lebensjahr</li> <li><input type="radio"/> 8. bis 10. Lebensjahr</li> <li><input type="radio"/> nach dem 10. Lebensjahr</li> </ul>
Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> vor dem 10. Lebensjahr</li> <li><input type="radio"/> 10. bis 15. Lebensjahr</li> <li><input type="radio"/> nach dem 15. Lebensjahr</li> </ul>
Maximale Ausprägung hypersynchroner Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> kein bioelektrischer Status</li> <li><input type="radio"/> diskontinuierlicher bioel. Status</li> <li><input type="radio"/> kontinuierlicher bioel. Status</li> </ul>
Anzahl antikonvulsiver Medikamente bei Erstvorstellung	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> keine</li> <li><input type="radio"/> Monotherapie</li> <li><input type="radio"/> Polytherapie: 2 Antikonvulsiva</li> <li><input type="radio"/> Polytherapie: 3 Antikonvulsiva</li> </ul>

Die Risikofaktoren wurden den IQ-Bereichen in Kreuztabellen gegenübergestellt.

Für die Risikofaktoren späte Remission der HSA bzw. der generalisierten HSA wurden Kinder, bei denen das EEG noch nicht frei von hypersynchroner / generalisierter hypersynchroner Aktivität war, der Gruppe mit der späten Remission zugeordnet. Dieses Vorgehen war möglich, da sie die entsprechende obere Altersgrenze überschritten hatten.

Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl konnte die Signifikanz der einzelnen Risikofaktoren nicht mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes für Mehrfeldertafeln nach Pearson berechnet werden (mindestens 5 Fälle pro Zelle). Um den Fisher-exakt-Test für die geringen Fallzahlen benutzen zu können, wurden die in mehr als zwei Bereiche unterteilten Risikofaktoren sowie die IQ-Ratinggruppen in ebenfalls nur zwei Bereichen zusammengefasst. Für die statistische Berechnung gilt folgende Unterteilung:

**Tabelle 9: Prognostische Risikofaktoren – Gruppierung für Fischer-exakt-Test**

Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie	< 4, 0 Jahre / 4,0 Jahre oder älter
Anfallstypen: kleine generalisierte Anfälle (Diagnose: PLS) speziell Atypische Absencen	Ja (Diagnose: PLS) / Nein Ja / Nein
Alter bei dauerhaftem Fehlen generalisierter hypersynchroner Aktivität	< 10,0 Jahre / 10 Jahre oder älter
Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität	< 11,0 Jahre / 11,0 Jahre oder älter
Maximale Ausprägung hypersynchroner Aktivität	kein bioelektrischer Status / diskontinuierlicher bioel. Status kontinuierlicher bioel. Status
Anzahl antikonvulsiver Medikamente bei Erstvorstellung	keine oder antikonvulsive Monotherapie / antikonvulsive Polytherapie
Geschlecht	männlich / weiblich
Intelligenzquotient (IQ)	< 85 / > = 85

Für das Alter bei Remission der hypersynchronen Aktivität, das Alter bei dauerhaftem Fehlen generalisierter hypersynchroner Aktivität sowie das Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie wurden die Grenzen so gewählt, dass bei ganzzahligen Grenzwerten nahezu 50 % aller erfassten Kinder unterhalb dieses Wertes liegen.

### 2.2.5 Beziehung Fokuslokalisierung und Profildifferenz

Auf eine statistische Analyse des Zusammenhanges zwischen Fokuslokalisierung bzw. Seitenbetonung der ETP einerseits und der neuroanatomischen Zuordnung beeinträchtigter Funktionen andererseits wurde verzichtet. Gründe hierfür waren:

1. die relativ geringe Fallzahl
2. die inkonstante Fokuslokalisierung / Seitenbetonung der ETP

Für die Skalen der K-ABC und des HAWIK III fand jedoch eine deskriptive Auswertung des Zusammenhanges zwischen der überwiegenden Seitenbetonung der HSA und Skalendifferenzen statt.

Die überwiegende Seitenbetonung wurde aus allen erfassten EEGs (1 bis 6 / Patient) bestimmt. Sie entspricht der Kortexseite, auf der häufiger eine Betonung der HSA nachweisbar war.

Bei rechtshändigen Menschen sind die verbalen Funktionen in 95 % der Fälle auf dem linken Kortex lokalisiert. Im HAWIK (III) spiegelt der Verbalteil somit die linkshemisphärischen Funktionen und der Handlungsteil die rechtshemisphärischen Funktionen wider. Bei rechtshändigen Patienten, die im Verbalteil signifikant bessere Ergebnisse erzielten, wurde ermittelt, wie viele von ihnen überwiegend rechtsseitig betonte hypersynchrone Aktivität aufwiesen, da es nahe liegend erscheint, dass diese nonverbale Funktionen stört. Linkshänder wurden nicht berücksichtigt, da bei ihnen die linke Hemisphäre nur in 70 % der Fälle die sprachdominante darstellt.

Das einzelheitliche Denken der K-ABC wird als eine Funktion der linken Hemisphäre angesehen. Es wurde ermittelt, wie viele der Kinder mit signifikant besseren Ergebnissen in der SGD linksseitig betonte HSA aufwiesen.

### 2.2.6 Statistische Analyse und Verfahren

Die statistische und graphische Auswertung erfolgte mit den Programmen **SPSS (Version 13.0)** und **Mikrosoft Excel 2000**. Zur statistischen Auswertung der Intelligenztests HAWIK III und K-ABC wurde auf statistische Berechnungen der Autoren des jeweiligen Testes zurückgegriffen. Des Weiteren fanden die Methoden der beschreibenden Statistik Anwendung.

### **2.2.6.1 Statistische Auswertung von Intelligenztests**

**Statistische Grundlagen** (Kaufman A. S. und Kaufman N., 1991)

#### **Standardwerte , Standardabweichung**

Die bei der Durchführung einzelner Untertests eines Intelligenztestes ermittelten Rohwerte sind keiner direkten Interpretation zugänglich, z. B. weil sie eine unterschiedliche Aufgabenzahl aufweisen oder der Anstieg des Schwierigkeitsgrades unterschiedlich steil ist. Innerhalb eines Untertestes vermittelt der Rohwert nur eine unbefriedigende Information, weil derselbe Rohwert in Abhängigkeit vom Alter des Kindes eine hohe oder eine niedrige Leistung bedeuten kann. Daher werden Rohwerte in Standardwerte umgewandelt, die zwischen den einzelnen Untertests sowie zwischen den einzelnen Altersstufen vergleichbar werden.

Standardwerte geben den Abstand einer individuellen Leistung vom Mittelwert an, wobei sie die Standardabweichung (SD), also die Variabilität der Rohwerteverteilung vom Mittelwert berücksichtigen. Gegenüber Prozenträngen haben sie den Hauptvorteil der Äquidistanz. Intelligenzquotienten sind auch Standardwerte und haben einen Mittelwert von 100. Die gewählte Standardabweichung liegt für die meisten Intelligenztests bei 15. In einer normal verteilten Population erzielen 68 % Ergebnisse die zwischen einer SD unterhalb und einer SD oberhalb des Mittelwertes liegen. Der Bereich von zwei SD jeweils nach oben und nach unten um den Mittelwert herum umfasst 95 % der Population. Drei Standardabweichungen umfassen nahezu die gesamte Population, exakt 99,72 %.

#### **Prozentränge**

Prozentränge geben den Prozentsatz von Kindern an, den das untersuchte Kind mit seiner Leistung in seiner Bezugsgruppe übertroffen hat. Auf der Grundlage der Normalverteilung entspricht jedem Skalen- oder Standardwert ein Prozentrang. Die Zuordnung ist direkt möglich. Im Gegensatz zu den Standardwerten sind Prozentränge nicht psychometrisch. Allerdings scheinen in Prozenträngen ausgedrückte Ergebnisse oft besser verständlich. Prozentränge sollten v. a. dazu benutzt werden, um Standardwerte zwischen denen keine großen Unterschiede bestehen, in anderer Weise darzustellen, oder um besonders starke oder schwache Funktionsbereiche hervorzuheben.

## **Statistische Auswertung von K-ABC und HAWIK**

### **1. HAWIK**

Die Signifikanz der Differenz zwischen den Skalen und Indizes des HAWIK III konnten dem Anhang des Handbuches entnommen werden. Die Berechnung der kritischen Differenzen erfolgte durch die Autoren anhand des Standardmessfehlers der Differenzen.

### **2. K-ABC**

#### **Vergleich der Standardwerte der SED und der SGD**

Die Größe der Differenz zwischen SGD und SED, die für eine statistische Signifikanz erforderlich ist, wurde Tafel 6 des Durchführungs- und Auswertungshandbuches entnommen. Die dort angegebenen Werte wurden unter der von Anastasi beschriebenen Methode berechnet. Eine statistische Signifikanz der Differenz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  angenommen, bei  $p < 0,01$  von einer hochsignifikanten Differenz ausgegangen.

#### **Vergleich der Standardwerte der SIF und der FS**

Die Größe der Differenz, die für eine statistische Signifikanz erforderlich ist, wurde ebenfalls Tafel 6 des Durchführungs- und Auswertungshandbuches entnommen.

#### **Bestimmung von Stärken und Schwächen bei den Untertests der SIF**

Zur Bestimmung signifikanter Stärken und Schwächen wurden die Ergebnisse der einzelnen Untertest mit dem individuellen Mittelwert der Untertests der SIF aus den Skalenwerten aller durchgeführter Untertest der SIF bestimmt. Tafel 7 des Durchführungs- und Auswertungshandbuches gibt die Skalenwertdifferenzen für alle Untertests und Altersstufen an, die erforderlich sind, damit von signifikanten Stärken oder Schwächen gesprochen werden kann. Diese Werte wurden von den Autoren der K-ABC nach der Methode von Davis berechnet.

#### **Bestimmung von Stärken und Schwächen bei den Untertests der FS**

Zur Bestimmung von Stärken und Schwächen bei den Untertests der Fertigkeitenskala wurde das gleiche Verfahren wie für die Untertests der SIF angewendet. Es wurde der Mittelwert aus den durchgeführten Untertest der FS berechnet. Die statistische Signifikanz des Standardwertes der einzelnen Untertests wurde Tafel 7 des Durchführungs- und Auswertungshandbuches entnommen.

### **2.6.2.2 Weitere statistische Verfahren**

#### **Fisher-exakt-Test**

Dieser Test wurde zur Berechnung der Signifikanz prognostischer Risikofaktoren verwendet. Eine statistisch signifikante Bedeutung wurde für  $p < 0,05$  angenommen. Tendenzen wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p > 0,05$  und  $< 0,1$  angenommen.

Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl konnte die Signifikanz der einzelnen Risikofaktoren nicht mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes für Mehrfeldertafeln nach Pearson berechnet werden (mindestens 5 Fälle pro Zelle).

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Charakterisierung des Krankheitsverlaufes**

##### **3.1.1 Alter bei Beginn und Ende der Epilepsie sowie bei Remission der HSA**

###### **3.1.1.1 Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie**

Das Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie lag bei Kindern mit ABPE / PLS zwischen 0,4 und 11,7 Jahren, im Mittel bei 4,3 Jahren. Nur ein Kind erlitt den ersten Anfall nach dem 8. Lebensjahr.

Kinder, bei denen die Diagnose CSWS gestellt wurde, boten den ersten Anfall zwischen einem Alter von 0,6 und 13,2 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug hier 6,1 Jahre. Ein Kind hatte nie sichere Anfälle. Die Altersverteilung bei Epilepsiebeginn ist Tabelle 10, sowie den Abbildungen 2 (a-c) und 3 zu entnehmen.

###### **3.1.1.2 Alter bei Ende der aktiven Epilepsie**

Das Alter, mit dem die aktive Epilepsie endete, variierte bei Kindern mit PLS zwischen 3,8 und 11,4 Jahren. Der Mittelwert lag bei 7,8 Jahren. 9 Kinder hatten bei Ende der Dokumentation noch Anfälle. Von diesen 9 Kindern waren 8 Kinder jünger als 15,0 Jahre, 4 noch jünger als 10,0 Jahre alt.

Kinder mit CSWS und Anfällen waren bei dem letzten Anfall 5,1 bis 10,3 Jahre, im Mittel 7,9 Jahre alt. Zwei Kinder, beide jünger als 15 Jahre, waren bei Abschluss der Datenerfassung noch nicht anfallsfrei. Die Abbildungen 4 (a-c) und 5 zeigen die Altersverteilung bei Ende der aktiven Epilepsie.

###### **3.1.1.3 Dauer der aktiven Epilepsie**

Die Dauer der aktiven Epilepsie variierte zwischen 0,6 und 9,9 Jahren (Mittelwert 3,3 Jahre) bei Patienten mit ABPE / PLS, sowie zwischen 0,0 (keine Anfälle) und 8,6 Jahren (Mittelwert 2,0 Jahre) den CSWS-Patienten. Bei Kindern, die nicht anfallsfrei waren (s.o.) konnte die Dauer nicht bestimmt werden.

###### **3.1.1.4 Alter bei Remission der HSA**

Bei Abschluss der Datenerfassung wiesen 16 der Kinder mit ABPE / PLS ein normalisiertes EEG auf. Sie waren zum Zeitpunkt der Aufzeichnung des ersten unauffälligen EEGs 6,2 bis



17,8 Jahre, im Mittel 11,7 Jahre alt. 14 Kinder, davon 13 noch keine 15 Jahre, 5 noch keine 10 Jahre alt, zeigten bei Ende der Datenerfassung noch ETPs im EEG.

Bei CSWS-Patienten zeigte sich zwischen einem Alter von 5,8 und 14,4 Jahren, im Mittel mit 10,9 Jahren eine Remission der HSA. 5 der 12 Kinder mit CSWS wiesen bei Ende der Dokumentation weiterhin ein pathologisches EEG auf. Nur eines davon hatte bereits das 15. Lebensjahr vollendet. Zur Altersverteilung bei Remission der HSA s. Tabelle 11 und Abbildung 6 (a-c) und 7.

### **3.1.2 Anfallsanamnese**

#### **3.1.2.1 Neugeborenen und Fieberkrämpfe**

Zwei der 42 Patienten boten Neugeborenenkrämpfe in ihrer Anamnese. Bei beiden wurde die Diagnose ABPE / PLS gestellt. Sieben Patienten boten einen oder mehrere Fieberkrämpfe. Bei vieren von ihnen wurde die Diagnose ABPE / PLS gestellt, bei dreien die Diagnose CSWS.

#### **3.1.2.2 Anfallstypen**

Von den Kindern mit ABPE / PLS hatten drei (10%) Kinder fünf, fünf (16,7%) Kinder vier und sechs (20%) Kinder drei verschiedene Anfallstypen. Bei 15 (50%) Kindern mit ABPE / PLS kamen zwei, bei einem Kind nur ein Anfallstyp vor.

Jeweils 5 (41,7%) der Kinder mit CSWS hatten einen oder zwei verschiedene Anfallstypen, jeweils eines keinen Anfall und drei verschiedene Anfallstypen. Die aufgetretenen Anfallstypen und die Zahl der Kinder, bei denen sie beobachtet wurden, sind der Tabelle 12 zu entnehmen.

#### **3.1.2.3 Anfallssituation bei Erstvorstellung**

15 Kinder hatten im definierten Zeitraum, d. h. eine Woche vor und eine Woche nach Aufzeichnung des berücksichtigten EEGs, Anfälle. 8 Kinder hatten einen bis drei und 7 Kinder mehr als drei Anfälle. 21 Kinder hatten keinen Anfall.

#### **3.1.2.4 Anfallssituation zum zweiten Referenzzeitpunkt**

Bei keinem der 17 Kinder wurde im entsprechenden Zeitraum ein Anfall beobachtet.

### **3.1.3 EEG-Befunde**

#### **3.1.3.1 Maximale Ausprägung der HSA im Krankheitsverlauf**

Für die Diagnose CSWS war ein bioelektrischer Status im Schlaf Voraussetzung. Bei drei Kindern (25%) war dieser im Krankheitsverlauf mindestens einmal als kontinuierlich, bei neun Kindern (75%) als diskontinuierlich dokumentiert.

Unter den Kindern mit kleinen generalisierten Anfällen (Diagnose ABPE / PLS) zeigten achtzehn (60%) ebenfalls bioelektrische Stadien im Schlaf, neun Kinder (30%) davon sogar kontinuierliche. Zwölf Kinder wiesen ein Pseudo-Lennox-Syndrom ohne bioelektrische Stadien auf.

#### **3.1.3.2 Ausprägung hypersynchroner Aktivität bei Erstvorstellung**

Bei Erstvorstellung zeigten sich im EEG von 34 Kindern (94,4%) epilepsietypische Potentiale, bei 22 Kindern (61,1%) generalisierte sharp-slow-waves. Ein bioelektrischer Status im Schlaf wurde diskontinuierlich bei 7 (19,4%), kontinuierlich bei 4 (11,1%) Kindern gesehen.

#### **3.1.3.3 Lokalisation fokaler sharp-slow-waves bei Erstvorstellung**

Bei 28 Kindern waren die Foci lokalisierbar. 6 Mal konnte der Focus nicht eindeutig einem Hirnareal zugeordnet werden, z.B. wenn er Areal- oder Seiten-übergreifend war. 2 Kinder hatten bei Erstvorstellung keine epilepsietypischen Potentiale. 16 Kinder zeigten im EEG multifokale HSA. Die Häufigkeitsverteilung einzelner Fokuslokalisationen ist Tabelle 13a zu entnehmen. Bei 15 Patienten war eine Seitenbetonung der hypersynchronen Aktivität rechts erkennbar, 9 Patienten zeigten links stärker epilepsietypische Potentiale, bei 10 von ihnen bestand keine Seitenbetonung.

#### **3.1.3.4 Ausprägung hypersynchroner Aktivität zum zweiten Referenzzeitpunkt**

6 der 17 Kinder (35,3%), bei denen zum zweiten Referenzzeitpunkt ein EEG aufgezeichnet wurde, zeigten noch hypersynchrone Aktivität. Keines dieser 6 Kinder hatte noch bioelektrische Stadien.

#### **3.1.3.5 Lokalisation fokaler sharp-slow-waves zum zweiten Referenzzeitpunkt**

Lediglich bei 6 von 17 Patienten (35,3%) zeigte das EEG zum zweiten Referenzzeitpunkt weiterhin HSA. In all diesen Fällen war die Fokuslokalisation erkennbar. Bei 4 (23,5%)

Patienten zeigte sich multifokale HSA (zur Häufigkeitsverteilung einzelner Focuslokalisationen s. Tabelle 13b). Eine Seitenbetonung konnte einmal rechts und zweimal links festgestellt werden. Tabelle 13c gibt bei den Kindern, die zum zweiten Zeitpunkt noch hypersynchrone Aktivität im EEG aufwiesen, die Lokalisation der sharp-slow-wave-Foci zu beiden dokumentierten Zeiträumen wieder.

### **3.1.4 Medikation**

#### **3.1.4.1 Antikonvulsiva bei Erstvorstellung**

Ein Kind hatte bei Erstvorstellung keine antikonvulsive Medikation, bei 11 Kindern lief eine Monotherapie, 14 weitere erhielten zwei Medikamente. In 9 Fällen kamen drei, einmal vier verschiedene Substanzen zur Anwendung. Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die verwendeten Antikonvulsiva.

#### **3.1.4.2 Antikonvulsiva zum zweiten Referenzzeitpunkt**

Zum zweiten Zeitpunkt erhielten 14 Kinder weiterhin eine antikonvulsive Medikation, 7 Kinder eine, 5 Kinder zwei und 2 Kinder drei Substanzen. Drei Kinder nahmen keine Antikonvulsiva mehr ein (s. Tabelle 14).

### **3.2. Motorische und sprachliche Entwicklung vor Epilepsiebeginn**

Die motorische Entwicklung war bei 3 (10%) Kindern mit ABPE / PLS, und bei keinem Kind mit CSWS vor Krankheitsbeginn verzögert. Die sprachliche Entwicklung war bei 9 (30%) der Kinder mit PLS und einem (8%) der Kinder mit CSWS verzögert abgelaufen.

### **3.3 Kognitive Leistungsfähigkeit und Teilleistungsstörungen**

#### **3.3.1 Schulbesuch bei Erstvorstellung**

Bei Erstvorstellung besuchten 13 Kinder noch den Kindergarten, bei einem Kind lagen keine Informationen über den Schulbesuch vor. 22 Kinder besuchten bereits eine Schule, 15 (68,2%) davon eine Regelschule (14 waren in der Grundschule, eines schon in der Realschule). Eine Lernbehindertenschule besuchten 4, eine Körperbehindertenschule eines und eine Geistigbehindertenschule 2 Kinder. 3 (20%) der Kinder, die eine Regelschule besuchten, wiesen eine Differenz von einem Jahr zwischen Schulbesuchsjahren und Klassenstufe auf.

### 3.3.2 Globale Intelligenz in Neuropsychologischen Tests bei Erstvorstellung

Die *Columbia Mental Maturity (CMM)* wurde bei Erstvorstellung bei 21 Kindern durchgeführt. Es ergaben sich IQ-Werte zwischen 41 und 104,5 Punkten (s. auch die in Abbildung 8 dargestellte Verteilung auf die unterteilten Bereiche).

Die Verteilung auf die Gruppen bei der Einstufung der globalen Intelligenz ist Abbildung 9 zu entnehmen. Folgende Tests gingen in diese Bewertung ein:

**Tabelle 16a: Testverfahren zur Einstufung der Intelligenz (erster Zeitraum)**

Testverfahren	Anwendungshäufigkeit	Ergebnisse (IQ-Punkte)
CPM	8	82 bis 121
K-ABC	7	56 bis 95
HAWIK	4	65 bis 94
ITK	4	64 bis 95,5

### 3.3.3 Schulbesuch zum zweiten Referenzzeitpunkt

Es gingen zu diesem Zeitpunkt noch 5 (29,4%) Kinder auf eine Regelschule. 3 Kinder waren noch in der Grundschule, eines besuchte eine Realschule und eines ein Gymnasium. Der größere Teil der Kinder besuchte Sonderschulen, 10 Kinder eine Lernbehindertenschule und jeweils eines eine Körperbehindertenschule und eine Geistigbehindertenschule. Eine Differenz zwischen Schulbesuchsjahren und Klassenstufe von einem Jahr bestand bei dreien (60%) der Regelschüler. Tabelle 15 ist zu entnehmen wie sich der Schulbesuch der 17 zum zweiten Referenzzeitpunkt erfassten Kinder entwickelt hat.

### 3.3.4 Globale Intelligenz in Neuropsychologischen Tests zum zweiten Referenzzeitpunkt

Die *CMM* war entweder für das Alter der Kinder nicht mehr normiert oder wurde nicht verwendet. Es gab zu diesem Zeitpunkt kein Kind, bei dem durch die *CMM* der IQ bestimmt wurde.

Die Verteilung auf die Gruppen bei der Einstufung der globalen Intelligenz ist in Abbildung 10 dargestellt. In die Bewertung gingen folgende Tests ein:

**Tabelle 16b: Testverfahren zur Einstufung der Intelligenz (zweiter Zeitraum)**

Testverfahren	Anwendungshäufigkeit	Ergebnisse (IQ-Punkte)
CPM	1	119
SPM	2	94 bis 96
K-ABC	3	89 bis 101
HAWIK	8	71 bis 111
ITK	2	65,5 bis 88

### 3.3.5 Entwicklung der globalen Intelligenz

Zu beiden Zeitpunkten verteilen sich die Kinder ähnlich auf die IQ-Ränge. Bei Erstvorstellung wiesen 56,3 % einen IQ auf, der im Normbereich (IQ > 85 Punkte) lag. Im Verlauf zeigten 58,4% einen im Normbereich liegenden IQ.

Tabelle 17 gibt wieder, wie sich die globale Intelligenz bei den 12 Kindern, die auch zum zweiten Referenzzeitpunkt mit für die Intelligenzeinstufung relevanten Tests untersucht wurden, entwickelt hat.

### 3.3.6 Aufholentwicklung in einzelnen Tests

Leider wurde bei nur 6 Kindern bei Erstvorstellung und zum zweiten definierten Untersuchungszeitraum mindestens einmal das gleiche Testverfahren angewandt (Ausnahme CMM, die allerdings nur bis zum 10. Lebensjahr normiert ist). Eine gravierende Verschlechterung der intellektuellen Leistungsfähigkeit zeigte kein Kind. Bei einem lag der IQ (ITK) um 3 Punkte niedriger, eines hielt im selben Testverfahren die gleiche Punktzahl, zwei weitere verbesserten sich im HAWIK um 2 bzw. 9 Punkte. Bei 2 Patienten zeigte sich eine relevante Aufholentwicklung, d. h. eine Differenz von mindestens 10 IQ-Punkten im gleichen Verfahren. In beiden Fällen war das Testverfahren die K-ABC. Ein Junge, dessen erster Anfall im Alter von 3 Jahren beobachtet wurde, bei dem kein bioelektrischer Status aufgezeichnet wurde und der bei Ende der Dokumentation im Alter von 10 Jahren weder frei von HSA noch frei von Anfällen war, verbesserte sich um 10 Punkte. Ein Mädchen, bei dem lediglich im Alter von 13 Jahren 2 Anfälle beobachtet wurden und das epilepsietypische Potentiale bis hin zu diskontinuierlichen Staten zeigte, verbesserte sich um 12 Punkte. Auch sie war bei Ende der Dokumentation (im Alter von 14 Jahren) nicht frei von HSA.

### 3.3.7 Profildifferenzen

#### HAWIK III

In der Version HAWIK III lassen sich, neben Verbal- und Handlungs-IQ, Indexwerte für Sprachverständnis (SV), Unablenkbarkeit (UA), Arbeitsgeschwindigkeit (AG) und Wahrnehmung/Organisation (WO) ermitteln. Tabelle 18 im Anhang gibt einen Überblick darüber, bei welchem Kind eine statistisch signifikante Differenz (Signifikanzniveau 0,05) zwischen den verschiedenen Indexwerten vorhanden war.

7 von 10 Kindern (70 %) schnitten im Verbalteil signifikant besser ab als im Handlungsteil. All diese Kinder zeigten auch ein signifikant besseres Sprachverständnis gegenüber dem Index Wahrnehmung und Organisation. 4 Kinder zeigten eine, gegenüber allen anderen Indizes, bessere Leistung beim Sprachverständnis. Weitere systematische Strukturen waren nicht erkennbar. Bei einem Kind fiel eine isolierte Schwäche im Bereich Wahrnehmung und Organisation auf. Bei einem anderen war besonders die Unablenkbarkeit gestört. Bei einem weiteren Kind waren die relativ guten Ergebnisse in den Tests, die das Sprachverständnis prüfen, kombiniert mit einer relativ unbeeinträchtigten Unablenkbarkeit. Die Arbeitsgeschwindigkeit war einmal zusammen mit dem Sprachverständnis nicht beeinträchtigt.

#### K-ABC

Die K-ABC wurde bei vierzehn Kindern 1- bis 4-mal durchgeführt. Das Testalter betrug 5,7 bis 12,3 Jahre. Bei fünf Kindern (36 %) zeigte sich eine signifikante Differenz zwischen SED und SGD zu Gunsten der letzteren. Das Signifikanzniveau lag bei jedem dieser Kinder mindestens einmal bei  $p=0.01$ . Bei allen Kindern, bei denen die K-ABC mehrfach durchgeführt wurde, zeigte sich im Verlauf ebenfalls eine bessere Leistung in der SGD. Bei zwei Kindern nahm das hierbei Signifikanzniveau ab. Sechs Kinder waren in den Untertests der SDG nicht signifikant besser als in denen der SED. Kein Kind zeigte in der SED signifikant bessere Ergebnisse.

Fünf Kinder wiesen signifikante Differenzen zwischen SIF und FS auf. Zwei Kinder zeigten bessere Leistungen in der FS. Drei Kinder schnitten in der SIF besser ab. Eine konstant signifikante Differenz zwischen diesen beiden Skalen zeigte sich nur bei einem Mädchen, bei dem auch nur eine Wiederholung des Testes stattfand.

13 Kinder zeigten Schwächen oder Stärken in einzelnen Untertests der SIF oder der FS. In den Untertests der SED traten häufiger Schwächen auf als in den Untertests der SGD. Die Untertests Gestaltschließen und Dreiecke stellten oft eine Stärke der Kinder dar. Bei den Fertigkeiten ließ sich kein Schwerpunkt erkennen. Tabelle 19 gibt einen Überblick.

### **3.4 Prognostische Risikofaktoren**

#### **3.4.1 Alter bei Erkrankungsbeginn und Dauer der aktiven Epilepsie**

Der Vergleich der Verteilung auf die IQ-Gruppen (Einstufung) in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn zeigte keinen erkennbaren Zusammenhang. Kinder, die vor dem 3. Lebensjahr erkrankten, sind nicht häufiger in den schwächeren Leistungskategorien zu finden als solche, die zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr oder sogar nach dem 5. Lebensjahr erkrankten. Dies gilt sowohl für die Untersuchungen bei Erstvorstellung als auch für die um das 14. Lebensjahr durchgeführten Untersuchungen. Die genaue Verteilung ist den Tabellen 20 a-c zu entnehmen.

Ebenso wenig konnte ein Zusammenhang zur Dauer der aktiven Epilepsie hergestellt werden.

#### **3.4.2 Anfallstypen: kleine generalisierte Anfälle (Diagnose) und speziell atypische Absencen**

Kinder, die kleine generalisierte Anfälle im Krankheitsverlauf hatten (ABPE / PLS), waren, wie den Tabellen 21 a-c zu entnehmen ist, nicht wesentlich schlechter als solche ohne diese (CSWS). Es fällt jedoch auf, dass relativ mehr Kinder mit CSWS in die IQ-Einstufung eingebracht werden konnten, weil mit Ihnen die erforderlichen neuropsychologischen Tests durchgeführt werden konnten. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt gehen 50% der Kinder mit CSWS in die IQ-Einstufung ein, jedoch nur 20% der Kinder bei denen die Diagnose ABPE / PLS gestellt worden war. Bei Erstvorstellung wurden 30% der Kinder mit ABPE / PLS und 58% der Kinder mit CSWS mit den entsprechenden Tests untersucht.

Ebenso wenig ergeben sich gravierende Unterschiede zwischen Kindern, die atypische Absencen hatten und Kindern, bei denen diese nicht vorkamen (s. Tabellen 22 a-c).

#### **3.4.3 Alter bei der Remission (generalisierter) hypersynchroner Aktivität**

Das Alter, bei dem ETP vollständig fehlen, scheint prognostisch nicht relevant zu sein. Patienten, die vor dem 10. Lebensjahr im EEG keine epilepsietypischen Potentiale mehr zeigten, verteilten sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant anders auf die IQ-Bereiche als Patienten, bei denen es zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr, später oder gar nicht zu einer Remission der HSA kam. Die Tabellen 23 a-c geben einen Überblick.

Im Gegensatz dazu ist das Alter, ab dem sich keine generalisierte HSA mehr nachweisen lässt teilweise statistisch bedeutsam. Kinder mit einem frühen Fehlen generalisierter HSA (vor dem 11. Lebensjahr) schnitten in der CMM signifikant besser ab. Auf das Abschneiden

in den Tests der Intelligenzeinstufung lässt sich zum ersten Referenzzeitpunkt eine tendenzielle Bedeutung erkennen. Die Testergebnisse zum zweiten Referenzzeitpunkt blieben vom Alter bei Remission generalisierter HSA nach den vorliegenden Daten unbeeinflusst (s. Tabellen 24 a-c und 27).

#### **3.4.4 Maximale Ausprägung hypersynchroner Aktivität**

Für die maximale Ausprägung der HSA im Krankheitsverlauf konnte keine Bedeutung für die Entwicklung der globalen Intelligenz nachgewiesen werden. Unabhängig davon, ob Kinder im Krankheitsverlauf kontinuierliche, diskontinuierliche oder keinen bioelektrischen Status (lediglich kurzfristig generalisierte HSA) zeigten, waren sie in den Intelligenz-Abstufungen ähnlich verteilt, wie den Tabellen 25 a-c zu entnehmen ist.

#### **3.4.5 Medikamentöse Polytherapie**

Die Tabellen 26 a-c geben einen Überblick über den IQ in der CMM sowie über die globale Intelligenz (Einstufung) zu den beiden Referenzzeitpunkten, jeweils in Abhängigkeit von der Anzahl antikonvulsiver Medikamente bei Erstvorstellung. Es ist zu keinem der Zeitpunkte ein Zusammenhang zwischen Medikamentenanzahl und Intelligenzniveau erkennbar. Betrachtet man das Intelligenzniveau zum zweiten Referenzzeitpunkt in Abhängigkeit von der Anzahl der Antikonvulsiva zum zweiten Referenzzeitpunkt zeigt sich gleichsam kein Zusammenhang.

Zusammenfassend lässt sich lediglich ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Remission generalisierter HSA und den Testergebnissen zum ersten Referenzzeitpunkt nachweisen. Die übrigen untersuchten Risikofaktoren üben nach der vorliegenden Datenlage keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Intelligenzniveau aus. Keiner der untersuchten Risikofaktoren zeigte sich für die Intelligenz zum zweiten Referenzzeitpunkt bedeutsam. Die Ergebnisse der Signifikanzberechnung mit dem exakten Test nach Fisher sind Tabelle 27 zu entnehmen.

### **3.5 Beziehung zwischen Profildifferenzen und Fokuslokalisationen**

Auf eine statistische Analyse dieses Zusammenhanges wurde aus o. g. Gründen verzichtet.



### **3.5.1 Profildifferenzen im HAWIK: Verbalteil vs. Handlungsteil in Abhängigkeit von der Seitenbetonung der HSA**

75 % der Patienten, die im Verbalteil signifikant besser waren, wiesen im gesamten Beobachtungszeitraum häufiger rechts betonte HSA auf. Dies ist allerdings auch bei 50 % der Kinder ohne signifikante Differenz zwischen den beiden Skalen der Fall (s. Tabelle 28), so dass sich hieraus bei der geringen Fallzahl keine Bedeutung der Lokalisation der HSA für das Leistungsprofil ableiten lässt.

### **3.5.2 Profildifferenzen in der K-ABC: SED vs. SGD in Abhängigkeit von der Seitenbetonung der HSA**

5 Kinder zeigten signifikant schlechtere Leistungen im einzelheitlichen Denken, dass auf dem linken Kortex lokalisiert sein soll. Die überwiegende Seitenbetonung der HSA ist bei dreien (60 %) dieser fünf Kinder links. 3 der 5 Kinder mit signifikant besseren Ergebnissen in der SGD sind Linkshänder.

## 4 Diskussion

ABPE / PLS und CSWS stellen schwere Verlaufsformen der benignen Partialepilepsien dar. Während für die Rolando-Epilepsie eine normale neurologische und psychomentele Entwicklung die Regel darstellt (Beitchmann et al., 1992; Dalla Bernadina et al., 2002; Loiseau und Beaussart, 1973), gehen diese Verlaufsformen mit bioelektrischen Staten / generalisierter epileptischer Aktivität häufig mit kognitiven Defiziten und Verhaltensauffälligkeiten einher (Hahn et al., 2001; Doose et al., 1989; Morikawa et al., 1985; Tassinari et al., 2002).

Im Norddeutschen Epilepsiezentrum in Ralsdorf sind in den vergangenen drei Jahrzehnten zahlreiche Kinder mit CSWS oder ABPE / PLS untersucht und behandelt worden. Entsprechend der in Material und Methoden genannten Kriterien wurden im Rahmen dieser Arbeit die Daten von 42 Patienten mit ABPE / PLS und / oder CSWS retrospektiv analysiert.

### 4.1 Kollektivbildung

Der gemeinsame pathogenetische Hintergrund der benignen Partialepilepsien bringt eine breite Überlappung der einzelnen klinischen und bioelektrischen Syndrome mit sich (Doose et al., 2000). Der bioelektrische epileptische Status im Tiefschlaf (CSWS) tritt bei den vielen Patienten mit ABPE als Befund auf (Hahn et al., 2001). Patienten mit CSWS, bei denen kleine, generalisierte Anfälle vorkommen, erfüllen die gängigen Diagnosekriterien (Tassinari et al., 2002; Doose, 1998) und unsere Definitionen für beide Krankheitsbilder, APBE / PLS und CSWS. Sie wurden der ABPE zugeordnet, um eine mögliche Bedeutung der Anfälle hinsichtlich der mentalen Entwicklung zu erfassen. Allerdings ist die Meinung in der Literatur dahingehend einstimmig, dass die kognitiven und psychischen Störungen, die bei CSWS auftreten, Folge der epileptischen Aktivität sind (Kellermann, 1978; Patry et al., 1971; Tassinari et al., 2002). Unter diesem Aspekt erfolgte die Analyse beider Gruppen gemeinsam.

Patienten mit idiopathisch fokalen Epilepsien weisen zu einem hohen Prozentsatz eine unauffällige bildgebende Diagnostik auf (Hahn et al., 2001). Da jedoch Kinder mit fokalen sharp waves das gleiche Risiko wie andere Kinder haben, eine ZNS-Läsion zu erwerben, kommen diese Epilepsieformen auch bei Kindern mit strukturellen ZNS-Läsionen vor (Doose, 1989; Lipinski, 1990; Santanelli et al., 1989; Stephani und Doose, 1998). Geht man von einer multifaktoriellen Genese der benignen Partialepilepsien aus (Doose 1989), ist das häufige Vorkommen benigner Partialepilepsien bei Kindern mit strukturellen ZNS-Läsionen jedoch unbedingt nahe liegend. Die Läsionen haben einen synergistischen Effekt auf die

Anfallsbereitschaft. Im Rahmen der Kollektivbildung dieser Arbeit fanden sich 15 Patienten mit pathologischer Bildgebung oder klinisch-anamnestischen Hinweisen auf eine strukturelle Hirnschädigung, die, elektroenzephalographisch und hinsichtlich der Anfallssymptomatik, die Kriterien für ABPE / PLS und / oder CSWS erfüllen. In dieser Arbeit wurden diese Patienten für die weitere Datenerfassung nicht berücksichtigt. Die Ursachen mentaler Defizite (epileptische Aktivität vs. strukturelle Läsion) können in diesen Fällen nicht eindeutig getrennt werden. Dennoch muss das Vorkommen von Epilepsien dieses Formenkreises, z. B. hinsichtlich der antikonvulsiven Therapie, auch bei hirngeschädigten Kindern berücksichtigt werden.

## **4.2 Charakterisierung des Krankheitsverlaufes**

### **4.2.1 Anfälle**

#### *Beginn der aktiven Epilepsie*

Der erste Anfall ereignete sich bei Patienten mit ABPE / PLS im Durchschnitt im Alter von 4,3 Jahren, früher als bei CSWS ohne kleine generalisierte Anfälle, wo sich der erste Anfall durchschnittlich im Alter von 6,1 Jahren ereignete. Das Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie variierte bei der ABPE zwischen 0,4 und 11,7 Jahren, bei CSWS zwischen 0,6 und 13,2 Jahren.

#### *Ende der aktiven Epilepsie*

Das Ende der aktiven Epilepsie (letzter Anfall mit anschließender, mindestens 3-jähriger Anfallsfreiheit) konnte bei 33 Patienten bestimmt werden. 9 Kinder hatten bei Ende der Dokumentation noch Anfälle. Bei den Patienten mit ABPE variierte das Alter beim letzten Anfall zwischen 3,8 und 11,4 Jahren und lag im Mittel bei 7,8 Jahren. Kinder mit CSWS erlitten den letzten Anfall im Alter von 5,1 bis 10,3 Jahren, im Mittel mit 7,9 Jahren. Ob die Anfallsfreiheit im Einzelfall als Therapieerfolg zu werten war oder spontan erreicht wurde ließ sich retrospektiv vielfach nicht mehr klären. Ein Patient zeigte nach Beginn des 15. Lebensjahres noch Anfälle.

Anfälle und elektroenzephalographische Pathologika sind bei den benignen Partialepilepsien an eine bestimmte Reifungsperiode des Gehirns gebunden. Der Krankheitsbeginn liegt bei der ABPE / PLS meist zwischen dem 2. - 7., bei CSWS zwischen dem 2. - 10. Lebensjahr (Doose, 1998). Die Epilepsie beginnt somit früher als die Rolandischen Epilepsie, die sich meist im Schulalter manifestiert (Beaussart, 1972; Lerman und Kivity, 1975). Anfälle sistieren im Allgemeinen spätestens bis zur Pubertät (Doose, 1998), wenig später normalisiert sich das EEG. Jedoch ist die Variabilität groß. Schon vor dem 10. Lebensjahr kann ohne

Therapie eine Remission eintreten, in schweren Fällen lässt sie bis zum 18. Lebensjahr auf sich warten.

### *Fieberkrämpfe*

In unserem Patientenkollektiv zeigten 17 % (7/42) der Patienten Fieberkrämpfe. Dies entspricht den Literaturangaben für die Rolandische Epilepsie, bei der bei 9-20 % der Kinder Fieberkrämpfe das Erstsymptom sind (Doose 1989, Gregory 1984).

In der Normalbevölkerung liegt die Häufigkeit von Fieberkrämpfen bei 2-4 % (Doose, 1998). Die Veranlagung hierfür wird polygen vererbt. Es resultiert ein leicht erhöhtes Risiko, im späteren Leben eine Epilepsie zu entwickeln (2-4 % vs. 1 %).

### *Neugeborenenkrämpfe*

Die Rate an Neugeborenenkrämpfen ist mit 5 % (2/42) ebenfalls erhöht. Sie liegt in der Normalbevölkerung bei 0,5-2% (Aicardi, 1992). Diese Zahlen stimmen mit denen aus früheren Studien von Doose et al. (1997) überein, die eine zehnfach erhöhte Inzidenz von Neugeborenenkrämpfen bei Kindern mit benignen Partialepilepsien zeigen. Doose interpretiert dies als Ausdruck einer, schon bei Geburt vorhandenen Hirnreifungsstörung (1998).

### *Anfallstypen*

75 % der Kinder mit CSWS haben im Verlauf sekundär generalisierte Anfälle. Einfache oder komplexe Partialanfälle kommen jeweils bei 33 % vor.

Für die Patienten mit ABPE / PLS ist das Vorhandensein kleiner generalisierter Anfälle ein Einschlusskriterium. Häufigster Anfallstyp bei Patienten mit ABPE / PLS sind mit einer Rate von 70 % die atypischen Absencen. 40 % der Kinder hatten myoklonische Anfälle, 27 % atonisch-astatische Anfälle. Fokale und sekundär generalisierte Anfälle kamen bei 2/3 der Kinder zusätzlich vor. Entgegen bisheriger Studien, nach denen tonische Anfälle bei den benignen Partialepilepsien gar nicht vorkommen (Hahn et al., 2001; Doose, 1998; Morikawa et al., 1985), hatten in unserem Kollektiv 20 % (6/30) der Kinder mit PLS mindestens einmal einen tonischen Anfall. Die Häufigkeit von atypischen Absencen sowie die fokaler und sekundär generalisierter Anfälle entspricht den Zahlen der Studie von Hahn et al 2001. Myoklonische Anfälle (23 % bei Hahn et al.) kommen bei unseren Patienten häufiger, atonisch-astatische Anfälle (72 % bei Hahn et al.) seltener vor.

## **4.2.2 EEG**

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde, neben dem Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität, die maximale, dokumentierte Ausprägung hypersynchroner

Aktivität im Krankheitsverlauf erfasst, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der EEG-Veränderungen und der Schwere kognitiver Defizite nachzuweisen. Die Lokalisation interiktaler Foci wurde erfasst, um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zu speziellen kognitiven Defiziten und Verhaltensauffälligkeiten besteht, wie Einzelkasuistiken suggerieren (Roulet et al., 1993; Eriksson et al., 2003; Massa et al., 2001; Wolff 2005, Piccirilli 1994).

#### *Remission hypersynchroner Aktivität*

Patienten mit ABPE / PLS wiesen im Mittel mit 11,7 Jahren (6,2 bis 17,8) ein normalisiertes EEG auf. Bei Patienten mit CSWS war dies im Mittel mit 10,9 Jahren (5,8 bis 14,4) Jahren der Fall. 2 Kinder, die bei Ende der Datenerfassung das 15. Lebensjahr vollendet hatten, zeigten noch epilepsietypische Potentiale im EEG.

Die Dauer des Zeitraumes in dem ETPs vorkamen wurde nicht erfasst, da sie in vielen Fällen der Beginn unklar blieb. Bei Erstvorstellung in einer neurologischen Klinik lag meist bereits ein auffälliger EEG-Befund vor.

#### *Ausprägung hypersynchroner Aktivität*

Während des gesamten Erfassungszeitraumes wurden im Gesamtkollektiv bei dreißig Kindern (70 %) bioelektrische Sten dokumentiert, bei zwölf dieser Patienten (29 %) auch kontinuierlich. Weitere zwölf Kinder (29 %) zeigten nur kurzfristig generalisierte epilepsietypische Potentiale. Bei Erstvorstellung zeigten 22 Kinder (61 %) generalisierte Sharp-slow-waves. Kontinuierliche CSWS wurden bei 4 (11 %) Kindern gesehen. Ein diskontinuierlicher bioelektrischer Status fiel bei 7 (19 %) Kindern auf. Zum zweiten Referenzzeitpunkt fielen in keinem EEG generalisierte epilepsietypische Potentiale auf.

#### *Fokuslokalisierung*

Die Foci waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 28 Kindern lokalisierbar. Fünf mal konnte der Focus nicht eindeutig zugeordnet werden, drei Kinder hatten keine epilepsietypischen Potentiale. Sechzehn Patienten (48 %) zeigten im EEG multifokale HSA. Bei fünfzehn Patienten war eine Seitenbetonung der hypersynchronen Aktivität rechts erkennbar, neun Patienten zeigten links stärker epilepsietypische Potentiale, bei zehn bestand keine Seitenbetonung. Bei 61 % (17/28) der Patienten kamen frontale Foci vor, jeweils ein Drittel (9/28) hatte temporale bzw. parietale Foci.

Zum zweiten Referenzzeitpunkt zeigte das EEG lediglich bei 6 (35,3%) der Patienten weiterhin HSA. In allen diesen Fällen war die Fokuslokalisierung erkennbar. In vier Fällen kamen weiterhin multifokale epilepsietypische Potentiale vor. Eine Seitenbetonung konnte einmal rechts und zweimal links festgestellt werden. Zwei Drittel (4/6) der Patienten hatten

einen frontalen Fokus, die Hälfte einen occipitalen. Temporale und parietale Foci kamen jeweils einmal vor.

Eine große Zahl der Patienten (61 % / 66 %) zeigte frontale sharp-wave Foci. Dies ist bei den idiopathischen Partialepilepsien ungewöhnlich (Drury und Beydoun, 1991; Engle et al., 1977; Lerman und Kivity-Ephraim, 1981; Lüders et al., 1987). Für Patienten mit APBE / PLS (Hahn et al., 2001) und CSWS (Morikawa et al., 1992; Tassinari et al., 2002) ist es jedoch typisch. Dose et al. stellten die Hypothese auf, dass die Beteiligung des frontalen Kortex bei ABPE / PLS und CSWS einer der Hauptfaktoren ist, die zu Generalisation und Therapieresistenz führen (Dose et al., 1992). Diese Annahme steht in Übereinstimmung mit dem Report von Beaumanoir und Nahory (1983) über elf Patienten mit benigner Partialepilepsie und frontalen sharp-wave-Foci, die ebenfalls eine deutliche Generalisation zeigten.

#### **4.2.3 Medikation**

Auf Grund des langen Referenzzeitraumes dieser Arbeit (November 1980 bis Dezember 2005) kamen bei den Patienten verschiedene Therapieregime zur Anwendung. Die meisten Antikonvulsiva sind reich an Nebenwirkungen und beeinflussen teilweise ihrerseits die kognitive Leistungsfähigkeit. In diesem Kollektiv erhielt ein Kind bei Erstvorstellung eine 4-fach-Kombination. Neun Kinder erhielten immerhin 3 antikonvulsive Medikamente. Acht Kinder nahmen Benzodiazepine (Clonazepam oder Clobazam) ein. Eines erhielt während des ersten stationären Aufenthaltes ACTH. 14 Kinder wurden zunächst mit Carbamazepin behandelt, das mittlerweile bei benignen Partialepilepsien kontraindiziert ist, da sich die Anfallssituation und der elektroenzephalographische Befund hierunter verschlechtern können (Gram et al., 1995; Prats et al., 1994; Snead et al., 1985).

Mittel der ersten Wahl bei ABPE / PLS und CSWS ist heute Sultiam, ggf. in Kombination mit Clobazam (Dose, 1998). Bei Therapieresistenz wird Ethosuximid gegeben. Unter Umständen ist eine Kombinationstherapie mit Valproat, mit Ethosuximid oder Clonazepam denkbar. Bei fehlender Besserung und Statten im EEG wird eine Therapie mit Depot-ACTH empfohlen. Eine vollständige Sanierung des EEG ist selten, die Durchbrechung von Statten muss als Therapieerfolg gewertet werden. Über den positiven Effekt von Sultiam bei den benignen Partialepilepsien berichtete erstmals Dose (1988).

#### **4.3 Sprachlich und motorische Entwicklung vor Epilepsiebeginn**

Unter den Patienten mit ABPE / PLS war die motorische Entwicklung bei dreien (10 %) verzögert, die sprachliche bei 9 (30%) Patienten. Diese Zahlen entsprechen weitgehend den

von Hahn et al. erhobenen. Unter den CSWS-Patienten ohne kleine generalisierte Anfälle war die motorische Entwicklung bei keinem Kind vor Krankheitsbeginn verzögert gewesen. Die sprachliche Entwicklung hatte sich bei einem (8%) der Kinder verzögert gezeigt.

In der Normalbevölkerung werden die Meilensteine der motorischen und sprachlichen Entwicklung von 95% zeitgerecht erreicht. Es zeigt sich somit gehäuft eine primäre Entwicklungsverzögerung bei Kindern mit kleinen generalisierten Anfällen, die häufiger die sprachlichen als die motorischen Fertigkeiten betrifft. Diese Entwicklungsverzögerungen könnten möglicherweise bereits Ausdruck einer hereditären Maturationsstörung des Gehirns sein (Doose, 2000). Da im Allgemeinen zu diesem Zeitpunkt kein EEG abgeleitet wurde, lässt sich nicht sagen, ob diese Entwicklungsauffälligkeiten mit epilepsietypischen Potentialen im EEG assoziiert sind. Unklar ist, warum eine primäre Entwicklungsverzögerung offenbar häufiger bei Kindern mit ABPE / PLS auftritt.

#### **4.4 Kognitive Störungen und Teilleistungsstörungen**

Kognitive Störungen und Teilleistungsstörungen kommen bei den schweren Verlaufsformen der benignen Partialepilepsien nahezu regelhaft vor. Da ABPE / PLS und CSWS bisher lediglich anhand von Einzelkasuistiken oder kleineren Patientenkollektiven beleuchtet wurden, gibt es in der Literatur keine generellen Angaben über die Häufigkeit und die Ausprägung von Defiziten sowie über deren Entwicklung im Verlauf dieser Epilepsien. Eine orientierende Vorstellung über die Größenordnung ergibt sich aus einer retrospektiven Studie von Hahn et al über 43 Patienten mit ABPE / PLS. Bei Studienende besuchten 56 % der Patienten eine Schule für geistig behinderte Kinder.

In dieser Arbeit wurden kognitive Leistungen durch die Ergebnisse in den psychologischen Tests und die schulische Entwicklung erfasst.

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Norddeutschen Epilepsiezentrum besuchten gut 2/3 (68,2) der bereits eingeschulten Kinder eine Regelschule. Zum zweiten Referenzzeitpunkt war dies bei weniger als 1/3 (19,4 %) der Fall. Keines der Kinder, die bereits zu Erkrankungsbeginn eine Sonderschule besuchten, schaffte den „Sprung“ auf eine reguläre Schule (Tabelle 15). Nur eines besuchte ein Gymnasium. Bei zehn von siebzehn Kindern sank das Schulniveau im Verlauf der Erkrankung.

Bei Erstvorstellung zeigten nur 56 % der Kinder einen im Normbereich oder darüber liegenden IQ ( $\geq 85$  %). Zum zweiten Referenzzeitpunkt waren 58 % der Patienten durchschnittlich, keines überdurchschnittlich intelligent. Anhand der psychologischen Tests zeigt sich also im Durchschnitt ein gleich bleibendes Intelligenzniveau, das deutlich unter dem der Normalbevölkerung, in der 85 % einen IQ  $\leq 85$  aufweisen, liegt. Unter den

Kindern, die zum zweiten Erfassungszeitpunkt ausreichend untersucht wurden, um in das IQ-Rating einzugehen, zeigten allerdings immerhin vier die Verbesserung um eine Stufe im Rating.

Beide Methoden zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Kinder zeigen bereits bei Erstvorstellung ein niedrigeres Leistungsniveau im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Legt man die Ergebnisse der psychologischen Testungen zu Grunde, sinkt dieses niedrige Niveau im Verlauf der Erkrankung im Durchschnitt nicht weiter und nimmt, zumindest bei einigen Patienten, nach Ende der Erkrankung wieder zu. Ähnliche Ergebnisse finden sich in einer Studie von Roulet et al., in der 4 Jungen mit CSWS longitudinal neuropsychologisch und elektroenzephalographisch untersucht wurden. Alle vier Kinder wiesen im Rahmen der ersten neuropsychologischen Untersuchung einen deutlich unterdurchschnittlichen Intelligenzquotienten auf. Bis auf einen Jungen, der bereits vor Auftreten bioelektrischer Stadien psychologisch getestet wurde, zeigte keiner einen dramatischen Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Aufholentwicklung nach Ende von CSWS war in dreien der Fälle langsam oder sehr langsam, allerdings zumindest in 2 Fällen signifikant (10-20 IQ-Punkte Differenz). Die Arbeitsgruppe um Gross-Selbeck veröffentlichte 2004 eine Studie, in der 36 Kinder mit benignen Partialepilepsien prospektiv, ebenfalls hinsichtlich Ihrer kognitiven Funktionen in Abhängigkeit von den ETPs untersucht wurden. Zwanzig der 36 Kinder zeigten im Verlauf keine signifikante Veränderung, zwölf Kinder eine Verbesserung und vier Kinder eine Verschlechterung. Auch in dieser Studie, die neben ABPE- / PLS- und CSWS-Patienten auch Kinder mit gutartigen Verlaufsformen der benignen Partialepilepsien beinhaltete, zeigte sich bei dem größten Teil der Kinder keine Zunahme oder Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Legt man die schulische Entwicklung zu Grunde, entsteht der Eindruck, die Leistungen würden sich verschlechtern. Allerdings spielt bei Einschulung der Wunsch dem Kind eine normale Schulkarriere zu ermöglichen eine Rolle, so dass möglicherweise einige Kinder trotz bestehender Defizite an regulären Schulen angefangen haben.

Typisch für alle Formen der benignen Partialepilepsien sind umschriebene Entwicklungsstörungen und Teilleistungsstörungen. In der Literatur werden zahlreiche Formen und Kombinationen beschrieben (Deonna, 1995; Weglage et al., 1997; Wirell, 1998). Hierzu zählen insbesondere visuell-räumliche, visuokonstruktive und graphomotorische Störungen, Schwächen in der phonologischen Differenzierung, der auditiven Synthese, der auditiven Kurzzeitspeicherung, der Körperkoordination, der seriellen Informationsverarbeitung, der Aufmerksamkeitssteuerung etc.. Aus der Studie von Gross-Selbeck, die 36 Kinder mit benignen Partialepilepsien umfasst, geht hervor, dass zu den häufigsten spezifischen neuropsychologischen Defiziten Störungen der Körperkoordination



(22/36), Sprachentwicklungsstörungen oder Aphasie (15/36), umschriebene Störungen schulischer Fertigkeiten (16/36), Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (8/36) und Störungen im visuokonstruktiven Bereich gehören. Keines der Kinder in dieser Studie war ohne eine der aufgeführten Störungen. In der Normalbevölkerung kommen Teilleistungsstörungen bei 3-7 % der Menschen vor.

Die retrospektive Erfassung von Teilleistungsstörungen im Rahmen dieser Arbeit gestaltete sich schwierig. Gründe hierfür waren zum einem die inhomogene Datenstruktur, zum anderen die Tatsache, dass eine ausreichende Grundintelligenz für die Diagnose einer Teilleistungsstörung vorhanden sein muss (Definition TLS: Diskrepanz zwischen dem allgemeinen kognitiven Niveau (IQ) und der Teilleistung  $> 1,5$  Standardabweichungen). Bei den beschriebenen Auffälligkeiten handelt es sich also um Profildifferenzen oder Störungsschwerpunkte.

Bei 36 % der Kinder (5/14) zeigte sich eine signifikante Differenz zwischen SED (Skala einzelheitlichen Denkens, sukzessive Informationsverarbeitung) und SGD (Skala ganzheitlichen Denkens, simultane Informationsverarbeitung) der K-ABC zu Gunsten der letzteren.

Eine entsprechende Diskrepanz zwischen den Skalen zeigten auch 15 von 31 Kindern des Patientenkollektives von Gross-Selbeck. In einer multizentrischen Untersuchung von epilepsiekranken Kindern und Jugendlichen zeigten Haverkamp et al. (2001) ebenfalls eine schlechtere Leistung bei der einzelheitlichen, gegenüber der ganzheitlichen Informationsverarbeitung, besonders bei Kindern mit benignen Partialepilepsien. Die grundsätzliche Unterscheidung in diese beiden Arten der Informationsverarbeitung wurde von Luria entwickelt und kann als gesichert gelten (Das et al., 1979). Die einzelheitliche Informationsverarbeitung ist von entscheidender Bedeutung für das schulische Lernen.

Während die SIF Fähigkeiten überprüft, bildet die FS die erworbenen Fertigkeiten ab. Zwischen der SIF und der FS zeigte sich bei 5 Kindern zeitweise eine signifikante Differenz, zweimal zu Gunsten der FS, dreimal zu Gunsten der SIF. Differenzen zwischen SIF und FS können als Hinweis auf die Bedeutung von internen und externen Einflussfaktoren auf die kognitive Entwicklung verstanden werden. Zu diesen Faktoren gehören z. B. Motivation, Förderung und sozioökonomischer Status. Sie konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht systematisch erfasst werden. Es muss also berücksichtigt werden, dass hierin eine Fehlerquelle liegt.

13 von 14 Kindern zeigten Schwächen oder Stärken in einzelnen Untertests der SIF oder der FS. Wie die Ergebnisse des Vergleiches der SED mit der SGD vermuten lassen, traten in den Untertests der SED häufiger Schwächen auf, als in den Untertests der SGD. Die

Untertests Gestaltschließen und Dreiecke stellten oft eine Stärke der Kinder dar. Bei den Fertigkeiten ließ sich kein Schwerpunkt erkennen.

Im HAWIK III schnitten 7 von 10 Kindern (70 %) im Verbalteil signifikant besser ab als im Handlungsteil. All diese Kinder zeigen auch ein signifikant besseres Sprachverständnis gegenüber dem Index Wahrnehmung und Organisation. 4 Kinder zeigten eine, gegenüber allen anderen Indizes, bessere Leistung beim Sprachverständnis. In einer Studie von Weglage et al. wurden 40 Kinder mit centrotemporalen spikes mit und ohne Anfälle und eine Kontrollgruppe neuropsychologisch untersucht. Hier zeigten die Patienten im HAWIK einen signifikant niedrigeren Gesamt-IQ und Handlungs-IQ im Vergleich zu der Kontrollgruppe, wohingegen der Verbal-IQ sich nicht signifikant unterschied. Es scheint bei den benignen Partialepilepsien insgesamt zu einer weniger starken Affektion der verbalen Funktionen zu kommen. Bekanntlich wird die verbale Intelligenz der linken Hemisphäre zugeordnet.

Bei 4 Kindern zeigten sich weitere Profildifferenzen im HAWIK III. Bei einem Kind fiel eine isolierte Schwäche im Bereich Wahrnehmung und Organisation auf. Bei einem anderen war besonders die Unablenkbarkeit gestört. Bei einem Kind waren die relativ guten Ergebnisse in den Tests, die das Sprachverständnis prüfen, kombiniert mit einer unbeeinträchtigten Unablenkbarkeit. Die Arbeitsgeschwindigkeit war einmal, zusammen mit dem Sprachverständnis nicht beeinträchtigt.

#### **4.5 Prognostische Risikofaktoren / Einflussgrößen**

Die oben geschilderte Datenlage und vorangehende Studien und Kasuistiken zeigen, dass Kinder mit generalisierten EEG-Veränderungen im Rahmen der idiopathischen fokalen Epilepsien häufig mentale Defizite bis zur geistigen Behinderung und Teilleistungsstörungen aufweisen.

Einzelkasuistiken lassen einen direkten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad kognitiver Defizite und der Ausprägung der EEG-Veränderungen vermuten (Boel und Casaer 1989; Deonna, 1995; Deonna et al., 1997; Gross-Selbeck, 1995 Gross-Selbeck und Wegener, 1998; Zaiwalla und Stores, 1995). Diese Annahme hat dazu geführt, dass Kinder mit idiopathischen fokalen Epilepsien häufig nebenwirkungsreichen, antikonvulsiven Therapien unterzogen werden, mit dem Ziel, das EEG zu sanieren. Das eigentliche Therapieziel, die Besserung der mentalen Entwicklung des Kindes, wird häufig nicht, oder zumindest nicht systematisch quantifiziert.

Ein Ziel dieser Arbeit war es somit, den Zusammenhang zwischen EEG-Veränderungen und kognitiver Leistungsfähigkeit zu untermauern. Hierzu wurden die Kinder, entsprechend Ihrer Ergebnisse in den psychologischen Tests zu den beiden Referenzzeitpunkten, in Gruppen

eingeteilt (IQ-Einstufung). Unter der Annahme, dass eine späte Remission (generalisierter) hypersynchroner Aktivität und eine starke Ausprägung die kognitive Entwicklung negativ beeinflussen, wurden diese Größen in Relation zur IQ-Einstufung gesetzt. Für das Alter bei vollständiger Remission der HSA und die maximale Ausprägung konnte weder ein Zusammenhang zum Ausgangsintelligenzniveau noch zur Intelligenz zum zweiten Referenzzeitpunkt nachgewiesen werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) ließ sich zwischen den Ergebnissen der CMM und dem Alter bei Remission generalisierter HSA erkennen. Kinder mit einer frühen Remission generalisierter HSA (vor dem 11. Lebensjahr) schnitten in diesem Test besser ab. Tendenziell stellte sich ein entsprechender Zusammenhang auch für die Ergebnisse der Tests der Intelligenzeinstufung zum ersten Referenzzeitpunkt dar ( $p > 0,05$  und  $< 0,1$ ). Die Testergebnisse zum zweiten Referenzzeitpunkt blieben vom Alter bei Remission generalisierter HSA unbeeinflusst. Offenbar beeinträchtigen generalisierte ETP die kognitive Leistungsfähigkeit zumindest in einem engen zeitlichen Zusammenhang, jedoch nicht unbedingt die längerfristige kognitive Entwicklung.

Als weitere mögliche Einflussfaktoren wurden das Alter bei Erkrankungsbeginn und die Dauer der aktiven Epilepsie untersucht. Beide Größen zeigten keinen erkennbaren Einfluss auf die mentale Entwicklung. Auch das Vorkommen kleiner generalisierter Anfälle (Diagnose ABPE / PLS) führte in diesem Kollektiv nicht zu signifikanten Unterschieden hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit.

In der bereits oben erwähnten Studie von Gross-Selbeck konnte gleichsam kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem neuropsychologischen Ausgangs- bzw. Endbefund und dem Verlauf der EEG-Veränderungen hergestellt werden. Im Trend zeichnete sich hier jedoch bei Kindern mit einem „guten“ EEG im Endbefund eher eine positive Entwicklung ab. Des Weiteren zeigte sich im Trend bei spätem Krankheitsbeginn eine günstigere Entwicklung.

Erwartungsgemäß zeigte sich im Rahmen dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen der Anfallssymptomatik und dem Entwicklungsverlauf. Weniger vorhersehbar war der weitgehend fehlende Einfluss der subklinischen generalisierten epilepsietypischen Potentiale auf die kognitive Entwicklung (Intelligenz zum zweiten Referenzzeitpunkt). Vielmehr ist es so, dass die meisten Patienten bereits im Rahmen der ersten neuropsychologischen Untersuchung ein deutlich reduziertes Intelligenzniveau aufwiesen.

Unter Betrachtung dieser Datenlage muss man sich die Frage stellen, ob der wesentliche Teil des mentalen Abbaus im Allgemeinen bei Erstvorstellung bereits stattgefunden hat und die Beeinflussung der Intelligenzentwicklung durch eine Sanierung des EEG lediglich marginal ist. Doose et al. entwickelten eine Arbeitshypothese, nach der mentale Defizite, Anfälle und EEG-Veränderungen bei den benignen Partialepilepsien gleichgeordnete

Symptome einer primären angeborenen Funktionsstörung sind, die sie „hereditäre Reifungsstörung des Gehirns“ oder „HIBM“ nannten (Doose et al., 2000).

Auf Grund der Ergebnisse Ihrer o. g. Studie mutmaßen Gross-Selbeck et al., dass die der Entwicklung und den EEG-Veränderungen zugrunde liegende Hirnfunktionsstörung der entscheidende Faktor ist. Die EEG-Veränderungen könnten, abhängig von Ihrem Ausprägungsgrad, eine die Entwicklungsprognose zusätzlich beeinflussende Größe sein.

Abgesehen von dieser Hypothese, wurden die kognitiven und psychischen Störungen in der Literatur nahezu einstimmig als direkte Konsequenz der CSWS gesehen (Kellermann, 1978; Patry, 1971; Tassinari et al., 2002). Der Zusammenhang scheint sich aufzudrängen. Durch prolongierte generalisierte epileptische Aktivität tritt eine irreversible ultrastrukturelle Schädigung ein (Doose, 1996). Der Zellschaden, der dem bioelektrischen Status folgt, basiert auf dem exzitotoxischen Effekt (Meldrum, 1991; Wasterlain und Sankar, 1993). Hierdurch konnten die Defizitsymptome, die im Follow-up beobachtet werden (Wolff et al., 1993; Morikawa et al., 1995) erklärt werden.

Bisher gab es drei Indikationen für eine antikonvulsive Therapie bei benignen Partialepilepsien: die Anfallsituation, CSWS und neuropsychologische Defizite (Gross-Selbeck 1997). Aus ihrer Studie von 2004 leiteten Gross-Selbeck et al. bereits folgende Schlussfolgerungen und Einschränkungen ab: Eine medikamentöse Therapie, mit dem Ziel das EEG zu beeinflussen, sollte nur mit größter Zurückhaltung und unter Verlaufskontrollen durch neuropsychologische Untersuchungen erfolgen. Bei Kindern < 6 Jahren mit ausgeprägten EEG-Veränderungen und bei Kindern > 6 Jahren und dementieller Entwicklung sollte ein Therapieversuch unternommen werden. Eine frühzeitige kritische Bewertung der Therapie hinsichtlich ihres Effekts (EEG und Entwicklung) und Nebenwirkungen muss erfolgen. Kinder mit deutlicher Intelligenzminderung (IQ <60) profitieren in der Regel nicht von einer medikamentösen Therapie.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

1. Die Stagnation der mentalen Fähigkeiten könnte selbst bereits als Therapieerfolg gewertet werden vor der Möglichkeit einer weiteren Kognitionsverschlechterung ohne Therapie.
2. Die Sanierung des EEGs, auch unter in Kaufnahme von, zum Teil erheblichen Nebenwirkungen, sollte kein Therapieziel bleiben, wenn nicht im Einzelfall eine signifikante Kognitionsverbesserung nachweisbar ist.

Zur Überprüfung dieser Hypothesen sind weitere prospektive Studien mit kontrollierter Durchführung von EEG und Schlaf-EEG und neuropsychologischen Untersuchungen erforderlich.

#### 4.6 Zusammenhang Fokuslokalisierung und Profildifferenzen

In der Literatur finden sich einige Beispiele für einen bestehenden Zusammenhang zwischen der Lokalisation der „interiktalen“ Foci und der auftretenden spezifischen Störung im Sinne der funktionellen Anatomie. Roulet et al. berichteten 1993 über 4 Jungen mit überwiegend frontalen interiktalen Foci und CSWS, die eine dem Frontalhirnsyndrom und dem Autismus (man nimmt eine fronto-limbische Dysfunktion an) ähnliche Symptomatik zeigten. Eriksson et al. berichten über ein Kind mit occipitotemporalen CSWS, das eine visuelle Agnosie entwickelte. Bei Massa et al. fanden sich unter 10 Kindern mit atypischen Verläufen von BECTS spezifische, lokalisationsassoziierte Defizite. Bilaterale zentrale Foci gingen mit Speichelfluss und Dysarthrie einher, links temporale Foci mit Aphasie und auditorischer Agnosie, rechtshemisphärische Foci mit Apraxie, Hemineglect und visuell-konstruktiven Störungen. Eine stabile Seitendominanz bestand bei 6 von 10 Patienten. Piccirilli et al. berichteten 1994 über Kinder mit BECTS. Patienten mit einem rechts lokalisierten rolandischen Fokus schnitten in Testaufgaben, die die Aufmerksamkeit und die visuo-spatiale Informationsverarbeitung überprüften, schlechter ab, als Patienten mit einem linksseitigen rolandischen Fokus, die sich von der Kontrollgruppe ohne Fokus nicht unterschieden. Wolff et al. untersuchten 2005 20 Kinder mit benignen Partialepilepsien. Die 13 Patienten mit perisylvischen spikes schnitten in Sprachtests schlechter ab, als die anderen. 7 Patienten mit occipitalen spikes zeigten schlechtere Ergebnisse bei Aufgaben, die die simultane Informationsverarbeitung prüften, insbesondere wenn sie Integration visueller Reize erforderten.

Obwohl dies wünschenswert erschien, wurde im Rahmen dieser Arbeit auf Grund der geringen Fallzahl und der inhomogenen Datenstruktur auf die statistische Analyse eines funktionell-anatomischen Zusammenhanges verzichtet.

Bei der Auswertung des HAWIK III fiel jedoch eine geringere Beeinträchtigung der, bei Rechtshändern linkszerebral lokalisierten, verbalen Funktionen auf. In der K-ABC zeigte sich die simultane Informationsverarbeitung (SGD) weniger affektiert, die rechtszerebral lokalisiert sein soll. Ein Zusammenhang zwischen der Seitenbetonung der HSA und den Profildifferenzen besteht nach diesen Daten nicht. Da die meisten Patienten multifokale Foci und eine wechselnde Seitenbetonung der HSA aufwiesen, war ein solcher Zusammenhang auch nicht zu erwarten. In einer Studie von Weglage (1997), die 40 Kinder mit centrotemporalen spikes umfasste, zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen Kindern mit rechts- und linksseitigem Fokus.

## 5 Zusammenfassung

ABPE / PLS und CSWS stellen kompliziert verlaufende Formen der idiopathischen benignen Partialepilepsien dar. Im Allgemeinen wird dieser Gruppe von Epilepsien eine günstige Prognose zugeschrieben. Die hier untersuchten Epilepsie-Formen zeigen sich jedoch häufig therapierefraktär bzgl. der EEG-Sanierung und gehen meist mit einer Einschränkung der globalen Intelligenz und Teilleistungsstörungen einher. Ziel dieser Arbeit war es, kognitive Störungen (global und in Teilleistungsbereichen) bei Kindern mit diesen beiden Krankheitsbildern zu erfassen. Außerdem sollten Einflussgrößen auf die Entwicklung des Intelligenzniveaus und auf spezielle Defizite überprüft werden. Weiterhin war die Analyse eines funktionell-anatomischer Zusammenhanges zwischen der Lokalisation der HSA, die in der Literatur als entscheidender Einflussfaktor angenommen wird, und speziellen kognitiven Defiziten ein Studienziel.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden die Daten von 30 Kindern mit ABPE / PLS und 12 Kindern mit CSWS retrospektiv, in Bezug auf den klinischen und enzephalographischen Krankheitsverlauf ausgewertet. Die kognitive Entwicklung wurde anhand der Ergebnisse testpsychologischer Untersuchungen und der schulischen Entwicklung erfasst.

Hinsichtlich des Krankheitsverlaufes ergaben sich im Wesentlichen Daten, die den Angaben in der Literatur entsprechen. Mit einem Alter von 4,3 Jahren beim ersten Anfall bei Kindern mit ABPE / PLS bzw. 6,1 Jahren bei Kindern mit CSWS beginnt die Epilepsie früher als die Rolandische Epilepsie, die sich meist im Schulalter manifestiert. Der letzte Anfall ereignete sich in beiden Gruppen im Mittel im 8. Lebensjahr. Die hypersynchrone Aktivität remittierte bei Patienten mit ABPE / PLS etwas später, im Mittel mit 11,7 Jahren, als bei Patienten mit CSWS (im Mittel mit 10,9 Jahren). Diese Daten zeigten, wie in der Literatur beschrieben, dass Anfälle und elektroenzephalographische Abnormitäten bei den benignen Partialepilepsien an eine bestimmte Reifungsperiode des Gehirns gebunden sind. Fieberkrämpfe traten bei 17 %, Neugeborenenkrämpfe bei 5 % der untersuchten Patienten und somit häufiger als in der Normalbevölkerung auf. Dies könnte Ausdruck einer, bereits vor dem manifesten Beginn der Epilepsie vorliegenden Hirnreifungsstörung sein. Während des gesamten Erfassungszeitraumes wurden im Gesamtkollektiv bei dreißig Kindern (70 %) bioelektrische Stasen dokumentiert. Weitere zwölf Kinder (29 %) zeigten kurzfristig generalisierte epilepsietypische Potentiale. Eine große Zahl der Patienten (61 % bei Erstvorstellung, 66 % zum zweiten Referenzzeitpunkt) zeigte frontale sharp-wave Foci. Dies ist bei den idiopathischen Partialepilepsien ungewöhnlich (Drury und Beydoun, 1991; Engle et al., 1977; Lerman und Kivity-Ephraim, 1981; Lüders et al., 1987). Für Patienten mit APBE / PLS (Hahn et al., 2001) und CSWS (Morikawa et al., 1992; Tassinari et al., 2002) ist es jedoch typisch. Doose et al. stellten 1992 die Hypothese auf, dass die Beteiligung des

frontalen Kortex bei APBE / PLS und CSWS einer der Hauptfaktoren ist, die zu Generalisation und Therapieresistenz führen. Eine Entwicklungsverzögerung vor Beginn der Epilepsie kam v. a. bei Kindern mit ABPE / PLS vor. 30 % von Ihnen zeigten eine verzögerte sprachliche Entwicklung, 10 % eine verzögerte motorische Entwicklung. Nur bei einem CSWS-Patienten (8 %) fiel eine verzögerte frühkindliche Sprachentwicklung auf. Die beschriebenen Entwicklungsverzögerungen könnten bereits Ausdruck einer hereditären Maturationsstörung des Gehirns sein (Doose, 2000). Nicht klar ist, warum eine primäre Entwicklungsverzögerung offenbar häufiger bei Kindern mit ABPE / PLS auftritt.

Kognitive Störungen und Teilleistungsstörungen kommen bei den schweren Verlaufsformen der benignen Partialepilepsien nahezu regelhaft vor. In dieser Arbeit wurden kognitive Leistungen durch die Ergebnisse in den psychologischen Tests und die schulische Entwicklung erfasst. Es zeigte sich, dass bereits bei Erstvorstellung das Leistungsniveau der Patienten deutlich unter dem der Normalbevölkerung liegt. Nur 56 % der Kinder wiesen zu diesem Zeitpunkt einen im Normbereich oder darüber liegenden IQ ( $\geq 85$  %) auf.

Legt man die Ergebnisse der psychologischen Testungen zu Grunde, sinkt dieses niedrige Niveau im Verlauf der Erkrankung im Durchschnitt nicht weiter und nimmt, zumindest bei einigen Patienten, nach Ende der Erkrankung wieder zu. Zum zweiten Referenzzeitpunkt waren 58 % der Patienten durchschnittlich, keines überdurchschnittlich intelligent. Bei Betrachtung der schulischen Entwicklung entsteht der Eindruck, die Leistungen würden sich verschlechtern. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Norddeutschen Epilepsiezentrum besuchten gut 2/3 (68,2) der bereits eingeschulten Kinder eine Regelschule. Zum zweiten Referenzzeitpunkt war dies bei weniger als 1/3 (19,4 %) der Fall. Keines der Kinder, die bereits zu Erkrankungsbeginn eine Sonderschule besuchten, schaffte den „Sprung“ auf eine reguläre Schule (Tabelle 21). Nur eines besuchte ein Gymnasium. Bei zehn von siebzehn Kindern sank das Schulniveau im Verlauf der Erkrankung. Diesbezüglich ist zu bedenken, dass bei Einschulung sicherlich der Wunsch der Eltern, dem Kind eine normale Schulkarriere zu ermöglichen, eine Rolle spielt, so dass vermutlich viele Kinder trotz bestehender Defizite an regulären Schulen angefangen haben.

Typisch für alle Formen der benignen Partialepilepsien sind umschriebene Entwicklungsstörungen und Teilleistungsstörungen. Die retrospektive Erfassung von Teilleistungsstörungen im Rahmen dieser Arbeit gestaltete sich schwierig, da einerseits die Datenstruktur sehr inhomogen war und zum anderen eine ausreichende Grundintelligenz für die Diagnose einer Teilleistungsstörung vorhanden sein muss (Definition TLS: Diskrepanz zwischen dem allgemeinen kognitiven Niveau (IQ) und der Teilleistung  $> 1,5$  Standardabweichungen). Es konnten daher lediglich Profildifferenzen erfasst werden. Bei 36 % der Kinder (5/14) zeigte sich eine signifikante Differenz zwischen sukzessiver Informationsverarbeitung (SED der K-ABC) und simultaner Informationsverarbeitung (SGD

der K-ABC) zu Gunsten der letzteren. Eine entsprechende Diskrepanz zwischen den Verarbeitungsstilen zeigte sich auch in anderen Studien (Gross-Selbeck, 2004; Haverkamp, 2001). Nach Anhängern der zerebralen Spezialisierungstheorie (Bogen, 1965; Gazzaniga 1975; Nebes, 1974) soll die sukzessive Informationsverarbeitung in der linken Hemisphäre stattfinden. Im HAWIK III schnitten 7 von 10 Kindern (70 %) im Verbalteil signifikant besser ab als im Handlungsteil. Eine Studie von Weglage et al. mit Kindern mit centrotemporalen spikes mit und ohne Anfälle und einer Kontrollgruppe ergab vergleichbare Befunde. Hier zeigten die Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe im HAWIK einen signifikant niedrigeren Gesamt-IQ und Handlungs-IQ, wohingegen der Verbal-IQ sich nicht signifikant unterschied. Es scheint bei den benignen Partialepilepsien insgesamt zu einer weniger starken Affektion der verbalen Funktionen zu kommen. Bekanntlich wird die verbale Intelligenz der linken Hemisphäre zugeordnet. Der offenbar geringeren Beeinflussung der linkshemisphärischen Funktion, hier der verbalen Intelligenz, steht die gehäufte Beeinträchtigung der ebenfalls linkshemisphärischen Funktion sukzessive Informationsverarbeitung gegenüber.

Wie die geschilderte Datenlage und vorangehende Studien und Kasuistiken zeigen, weisen Kinder mit ausgeprägten EEG-Veränderungen häufig mentale Defizite bis zur geistigen Behinderung und Teilleistungsstörungen auf. Bisher wurden die kognitiven und psychischen Störungen in der Literatur nahezu einstimmig als direkte Konsequenz der CSWS gesehen (Kellermann, 1978; Patry, 1971; Tassinari et al., 2002). Diese Einschätzung beruht auf Einzelkasuistiken (Boel und Casaer 1989; Deonna, 1995; Deonna et al., 1997; Gross-Selbeck, 1995; Gross-Selbeck und Wegener, 1998; Zaiwalla und Stores, 1995) und hat dazu geführt, dass Kinder mit idiopathisch fokalen Epilepsien häufig nebenwirkungsreichen, antikonvulsiven Therapien unterzogen werden, mit dem Ziel, das EEG zu sanieren. Das eigentliche Therapieziel, die Besserung der mentalen Entwicklung des Kindes wird häufig nicht, oder zumindest nicht systematisch quantifiziert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer und Ausprägung der EEG-Veränderungen und der kognitiven Entwicklung nachgewiesen. Kinder mit einer frühen Remission generalisierter HSA schnitten zwar in der CMM (erster Referenzzeitpunkt) signifikant und in weiteren Intelligenztests zum ersten Referenzzeitpunkt im Trend besser ab. Ein Einfluss auf die Testergebnisse zum zweiten Referenzzeitpunkt war jedoch nicht erkennbar. Eine Studie mit Patienten mit benignen Partialepilepsien (Gross-Selbeck 2004) zeigte ebenfalls, dass der Einfluss der ETPs auf die kognitive Entwicklung geringer zu sein scheint, als bisher angenommen.

Als weitere mögliche Einflussfaktoren auf die kognitive Entwicklung wurden das Alter bei Erkrankungsbeginn, die Dauer der aktiven Epilepsie und das Vorkommen kleiner



generalisierter Anfälle (Diagnose ABPE) untersucht. Diese Größen zeigten keinen erkennbaren Einfluss auf die mentale Entwicklung.

Beispiele für einen bestehenden Zusammenhang zwischen der funktionell-anatomischen Lokalisation der „interiktalen“ Foci und der auftretenden spezifischen Störung finden sich in der Literatur mehrfach (Roulet et al., 1993; Eriksson et al., 2003; Massa et al., 2001; Wolff et al., 2005; Piccirilli et al., 1994). Dies untermauert die Vorstellung, dass die HSA die direkte Ursache für kognitive Defizite ist. Auf Grund der geringen Fallzahl und der inhomogenen Datenstruktur wurde, entgegen der ursprünglichen Zielsetzung, auf die statistische Analyse des genannten Zusammenhanges verzichtet. Bei der Auswertung des HAWIK III fiel jedoch eine geringe Beeinträchtigung der, bei Rechtshändern linkszerebral lokalisierten, verbalen Funktionen auf. In der K-ABC zeigte sich die simultane Informationsverarbeitung (SGD) weniger betroffen, die rechtszerebral lokalisiert sein soll. Ein Zusammenhang zwischen der Seitenbetonung der HSA und den Profildifferenzen besteht nach den vorliegenden Daten nicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass viele Patienten bei Erstvorstellung eine kognitive Einschränkung aufweisen, die durch den Krankheitsverlauf kaum beeinflusst wurde. Diese Datenlage lässt vermuten, dass der wesentliche Teil des mentalen Abbaus in den meisten Fällen bei Erstvorstellung bereits stattgefunden hat und der Effekt eines sanierten EEGs auf die Intelligenzentwicklung geringer ist, als bisher angenommen wurde. Nach Doose et al. sind die kognitiven Störungen, die Anfälle und die EEG-Veränderungen gleich geordnete Symptome einer primären, angeborenen Funktionsstörung, die sie „hereditäre Reifungsstörung des Gehirns“ oder „HIBM“ nannten (Doose et al., 2000). Gross-Selbeck et al. mutmaßen auf Grund der Ergebnisse Ihrer o. g. Studie ebenfalls, dass eine zugrunde liegende Hirnfunktionsstörung der entscheidende Faktor für die kognitiven Fähigkeiten ist und die EEG-Veränderungen, abhängig von Ihrem Ausprägungsgrad, eine die Entwicklungsprognose zusätzlich beeinflussende Größe sind.

Abschließend bleibt unklar, in welchem Ausmaß die HSA die kognitive Entwicklung beeinflusst, da nicht therapierte Kontrollgruppen fehlen. Möglicherweise muss eine Stagnation der mentalen Fähigkeiten auch als Therapieerfolg gegenüber einer weiteren kognitiven Leistungsver schlechterung gewertet werden. Zur Beantwortung dieser Frage sind unbedingt weitere prospektive Studien mit kontrollierter Durchführung von EEGs, Schlaf-EEGs und neuropsychologischen Untersuchungen erforderlich. Derzeit ergeben sich bei den benignen Partialepilepsien drei Indikationen für eine antikonvulsive Therapie: die Anfallssituation, CSWS und neuropsychologische Defizite (Gross-Selbeck 1997). Sollte sich im Einzelfall kein Nachweis einer Kognitionsverbesserung durch das Zurückdrängen der HSA nachweisen lassen, müssen Therapieziele neu definiert werden, um unnötige Nebenwirkungen durch die antiepileptische Medikation zu vermeiden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aicardi J., Chevrie J. J. (1982): Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 24: 281-292
2. Aicardi J. (1992): Diseases of the nervous system in childhood. *Clinics in Developmental Medicine* No 115/118. Mac Keith Press, London.
3. Anastasi A. (1982): *Psychological testing* (5. Aufl.). Macmillan, New York
4. Beaumanoir A., Nahory A. (1983): Les épilepsies benignes partielles: 11 cas d'épilepsie partielle frontale à evolution favorable. *Rev EEG Neurophysiol* 13:207-211
5. Beaussart M. (1972): Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia* 13: 795-911
6. Beitchmann J. H., Hood J., Inglis A. (1992): Familial transmission of speech and language impairment: a preliminary investigation. *Can J Psychiatry* 37: 151-156
7. Binnie C. D., Marston D. (1992): Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia* 31 (Suppl 6): 11-17
8. Boel und Casaer (1989): Continuous Spikes and Waves During Slow Sleep: A 30 Month Follow-Up Study of Neuropsychological Recovery and EEG Findings. *Neuropediatrics* 20: 176-180
9. Bogen J. E. (1979): The other side of the brain: Part I, II and III. *Bulletin of the Los Angeles Neurology Society* 34: 73-105; 135-162; 191-203
10. Bondy C., Cohen R., Eggert D., Luer G. (1992): *Testbatterie für Geistigbehinderte (TBGB)*. Beltz, Weinheim
11. Bray P. F., Wisner W. C. (1964): Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy. *New Engl J Med* 271: 926-933
12. Cavazzutti G. B., Cappella L., Nalin A. (1980): Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 21: 43-55
13. D'Alessandro P., Piccirilli M., Tiacci C. (1990): Neuropsychological features in of benign partial epilepsy in children. *Ital Jneurol Sci* 11: 265-269
14. Dalla Bernadina B., Sgrò V., Fontana E., Colamaria V., La Selva L. (1992): Ideopathic partial epilepsys in children. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreyfuss F. E., Perret A., Wolf P. (Hrsg.): *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 173-188, John Libbey, London, Paris, Rome

15. Dalla Bernadina B., Sgrò V., Fejerman N. (2002): Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Genton P., Tassinari C. A., Wolf P. (Hrsg.): *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (3. Ausg.). 181-202, John Libbey, London.
16. Das J. P., Kirhy J. R., Jarmann R. F. (1979): *Simultaneous and successive cognitive processes*. Academic Press, New York
17. Davis F. B. (1959): Interpretation of differences among averages and individual test scores. *Journal of Educational Psychology* 50: 162-170
18. Deonna T. (1995): Cognitive and Behavioral Disturbances as Epileptic Manifestations in Children: an Overview. *Seminars in Paediatric Neurology* 2: 254-260
19. Deonna T., Davidoff V., Maeder-Ingvar M., Zesiger P., Marcoz J.-P. (1997): The spectrum of acquired cognitive disturbances in children with partial epilepsy and continuous spike-waves during sleep. *Europ J Paediatr Neurol* 1: 19-29
20. Doose H., Baier W. K. (1989): Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 149: 152-158
21. Doose H. (1989): Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin. *Eur J Pediatr* 149: 210-215
22. Doose H. (1990): Pathogenese benigner Partialepilepsien und verwandter Krankheitsbilder. In: Hanefeld F., Rating D., Christen H.-J. (Hrsg.): *Aktuelle Neuropädiatrie 1989*. 301-309, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
23. Doose H., Ernst J. P., Castiglione E., Diebold U. (1992): Pseudo-Lennox-Syndrom und verwandte Krankheitsbilder – frontale Epilepsien? In: Köhler B. (Hrsg.): *Aktuelle Neuropädiatrie*. 96-101, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
24. Doose H., Neubauer B., Carlsson G. (1996): Children with Benign Focal sharp waves in the EEG – Developmental Disorders and Epilepsie. *Neuropediatrics* 27: 227-241
25. Doose H., Brigger-Heuer B., Neubauer B. (1997): Children with Focal Sharp waves: Clinical and Genetic Aspects. *Epilepsia* 38: 788-796
26. Doose H. (1998): Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. 215-264, Desitin
27. Doose H., Neubauer B. A., Petersen B. (2000): The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disorders* 2(Suppl 1): 45-49
28. Drury I., Beydoun A. (1991): Benign partial epilepsy of childhood with monomorphic sharp waves in centrotemporal and other localisations. *Epilepsia* 32: 662-667

29. Eeg-Olofsson O., Petersen I., Selldén U. (1971): The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity. *Neuropädiatrie* 2: 375-404
30. Engel J. (2001): A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy : report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 42: 796-803
31. Engle M., Lüders H., Chutorian A. M. (1977): The significance of focal EEG spikes in epileptic and non-epileptic children who are otherwise normal. *Ann Neurol* 2: 257
32. Eriksson K., Kylliäinen A., Hirvonen K., Nieminen P., Koivikko M. (2003): Visual agnosia in a child with non-lesional occipitotemporal CSWS. *Brain Dev* 25: 262-267
33. Gazzaniga M. S. (1975): Recent research on hemispheric lateralisation of the human brain: Review of the split-brain. *UCLA Educator* 17: 9-12
34. Gram L., Dulac O. (1995): Antiepileptic drug induced worsening of seizures in adults and children. *Epilepsia* 36 (Suppl. 3): 57
35. Gross-Selbeck G. (1995): Treatment of "Benign" Partial Epilepsies of Childhood, Including Atypical Forms. *Neuropediatrics* 26: 45-50
36. Gross-Selbeck G., Wegener A. (1998): Die so genannten benignen Partialepilepsien unter besonderer Berücksichtigung atypischer Verlaufsformen. *Aktuelle Neuropädiatrie* 1997. 130-139, CIBA-GEIGY, Wehr
37. Gross-Selbeck G., Wegener A., Benkel-Herrrenbrück I., Schmitz N. (2004): Das EEG bei den idiopathischen fokalen Epilepsien – wann behandeln? *Z Epileptol* 17: 90-102
38. Hahn A., Pistohl J., Neubauer B. A., Stephani U. (2001): Atypical „Benign“ Partial Epilepsy or Pseudo-Lennox-Syndrom. Part I: Symptomatology and Long-Term Prognosis. *Neuropediatrics* 32: 1-8
39. Haverkamp F., Hanisch C., Mayer H., Noeker M. (2001): Evidence of a specific vulnerability for deficient sequential cognitive information processing in epilepsy. *J Child Neurol* 16: 901-905
40. Heijbel J, Blom S., Rasmuson M. (1975): Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci. A genetic study. *Epilepsia* 16: 285-293
41. ILAE 1989: Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy: proposal for a revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399

42. ILAE (2001): Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Akt Neurol* 28: 448-454
43. Kellermann K. (1978): Recurrent aphasia with subclinical bioelectric status epilepticus during sleep. *Eur J Pediatr* 128: 207-212
44. Kaufman A. S., Kaufman N. L. (1991): *K-ABC Interpretationshandbuch*. Swets & Zeitlinger, Amsterdam, Lisse, Frankfurt a. M.
45. Laub M. C., Funke R., Kirsch C.-M., Oberst U. (1993): BECT Comparison of cerebral blood flow imaging, neuropsychological testing and long-term EEG findings. In: Degen R., Dreifuss F. E. (Hrsg.). *Benign localized and generalized epilepsies of early childhood*. *Epilepsy Res. (Suppl. 6)*. 95-98, Elsevier, Amsterdam, London, New York, Tokyo
46. Lerman P., Kivity S. (1975): Benign focal epilepsy of childhood. A follow-up of 100 recovered patients. *Arch Neurol* 32: 261-264
47. Lerman P., Kivity-Ephraim S. (1981): Focal epileptic EEG discharges in children not suffering from clinical epilepsy: etiology, clinical significance and management. *Epilepsia* 22: 551-558
48. Lipinski C. G. (1990): Benigne Epilepsien mit Rolando-Fokus – schließen pathologische klinische und neuropsychologische Befunde die Diagnose aus? In: Hanefeld F., Rating D., Christen H.-J. (Hrsg.): *Aktuelle Neuropädiatrie 1990*. 310-313, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
49. Loiseau P., Beaussart M. (1973): The seizures of benign childhood epilepsy with rolandic paroxysmal discharges. *Epilepsia* 14: 381-389
50. Lüders H., Lesser R. P., Dinner D. S., Morris H. H. (1987): Benign focal epilepsy of childhood. In: Lüders H., Lesser R. P. (Hrsg.). *Epilepsy and Electroclinical Syndromes*. 303-347, Springer, London, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
51. Luria A. R. (1966): *Higher cortical function in man*. Basic Books, New York
52. Massa R., Saint-Martin A., Carcangiu R., Rudolph C., 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: 1071-1079
53. Meldrum B. S. (1991): Excitotoxicity and epileptic brain damage. *Epilepsy Res* 10: 55-61
54. Morikwa T., Seino M., Osawa T., Yagi K. (1985): Five children with continuous spike-wave discharges during sleep. In: Roger J., Dravet C., Bureau M., Dreifuss F. E., Wolf P. (Hrsg.): *Epileptic syndromes in childhood and adolescence*. 205-212, John Libbey, London

55. Morikawa T, Seino M., Watanabe M. (1995): Long-term outcome of four children with continuous spike-waves during sleep. In: Roger J., Bureau M., Dreyfuss F. E., Perret A., Wolf P. (Hrsg.): *Epileptic syndromes infancy, childhood and adolescence* (2. Ausg.). 257-265, John Libbey, London, Paris, Rome
56. Nebes R. D. (1974): Hemispheric specialization in commissurotomized men. *Psychological Bulletin* 81:114
56. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. (1971): Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. *Arch Neurol* 24: 242-252
57. Piccirilli M., D'Alessandro P., Sciarra T. (1994): Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus. *Epilepsia* 35: 1091-1096
58. Prats J. M., Garaizar C., Zuazo E., Madoz P. (1994): Are continuous spike-wave discharges during slow sleep an iatrogenic condition. *Dev Med Child Neurol* 36: 1026-1027
59. Rosemeier H. P.(1991): *Medizinische Psychologie und Soziologie* (4. Aufl.). 253-258, ENKE, Berlin
60. Roulet Perez E., Davidoff V., Despland P.-A., Deonna T. (1993): Mental and behavioral deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 35: 661-674
61. Santanelli P., Bureau M., Magaouda A., Gobbi G., Roger J. (1989): Benign partial epilepsy with centrotemporal (or rolandic) spikes and brain lesion. *Epilepsia* 30: 182-188
62. Snead O. C., Hosey L. C. (1985): Exacerbation of seizures in children by Carbamazepin. *New Engl J Med* 313: 916-921
63. Stephani U., Doose H. (1999): Benign idiopathic partial epilepsy and brain lesion. *Epilepsia* 40: 373-377
64. Süss-Burghart H. (2005): Psychologische Entwicklungs- und Intelligenzdiagnostik. In: Stahl B., Irblich D. (Hrsg.): *Diagnostik bei Menschen mit geistiger Behinderung*. 249-260, Hogrefe, Göttingen
65. Tassinari C. A., Dravet C., Roger J. (1977): Encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep. *Electroenceph clin Neurophysiol* 43: 529-530
66. Tassinari C. A., Bureau M., Dravet C., Dalla Bernardina B., Roger J. (1992): Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep – otherwise described as ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep). In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreyfuss F. E., Perret A., Wolf P. (Hrsg.): *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (2. Ausg.). 245-256, John Libbey, London

67. Tassinari C. A., Rubboli, G., Volpi L., Billard C., Bureau M. (2002): Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner-syndrome). In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Genton P., Tassinari C. A., Wolf P. (Hrsg.): *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (3. Ausg.). 265-283, John Libbey, London
68. Testzentrale Göttingen (2006): *Testkatalog 2006/07*. Hogrefe, Göttingen
69. Tewes U., Schallberger P., Rossmann U. (1999): *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III (HAWIK-III)*. Huber, Bern
70. Tietze, I., Tewes U. (1984): *Messung der Intelligenz bei Kindern mit dem HAWIK-R*. Huber, Bern
71. Wasterlain C. G., Sankar R. (1993): Excitotoxicity and the developing brain. In: Avanzini G., Fariello R., Heinemann U., Mutani R. (Hrsg.): *Epileptogenic and Excitotoxic Mechanisms*. 135-151, John Libbey, London, Paris, Rome
72. Weglage J., Demsky A., Pietsch M., Kurlmann G (1997): Neuropsychological, intellectual and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child* 39: 646-651
73. Wirell E. (1998): Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 39(Suppl 4): 32-41
74. Wolff M., Bureau M., Dravet C., Cassé-Perrot C., Genton P. (1993): Neuropsychologische Defizite als Folgeschäden einer Epilepsie mit ESES (Elektrischer Status epilepticus im Schlaf). In Todt H., Heinicke D. (Hrsg.): *Aktuelle Neuropädiatrie*. 154-158, CIBA-GEIGY, Wehr
75. Wolff M., Weiskopf N., Serra E. (2005): Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. *Epilepsia* 46(10): 1661-1667
76. Zaiwalla Z., Stores G. (1995): Two cases of CSWS associated with right hemisphere cognitive dysfunction. In: Beaumanoir A., Bureau M., Deonna T. (Hrsg.): *Continuous spikes and waves during slow sleep, electrical Status epilepticus during slow sleep*. 196-198, John Libbey, London, Paris, Rome

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellen

**Tabelle 10: Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie**

Alter (Jahre)	PLS: N=30, n (%)	CSWS: N=12, n (%)	Ges. : N=42, n (%)
nie	0	1	1
0-2	5	1	6
3-5	19	5	24
6 und älter	6	5	11

**Tabelle 11: Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität**

Alter (Jahre)	PLS: N=30, n (%)	CSWS: N=12, n (%)	Ges.: N=42, n (%)
8 und jünger	5	2	7
9-14	7	5	12
15 und älter	4	0	4
keine	14	5	19



Tabelle 12: Anfallstypen

Anfallstyp	PLS: N=30, n (%)	CSWS: N=12, n (%)
Einfache Partialanfälle	6 (20)	4 (33,3)
Komplexe Partialanfälle	9 (30)	4 (33)
Partialanfälle m. sek. Gen.	20 (66,7)	9 (75)
Atypische Absencen	21 (70)	0
Myoklonische Anfälle	12 (40)	0
Atonisch-astatische Anfälle	8 (26,7)	0
Klonische Anfälle	0	0
Tonische Anfälle	6 (20)	0
Prim. gen. ton.-klon. Anfälle	0	0
Andere Anfälle	2 (6,7)	0

Tabelle 13a: Lokalisation fokaler sharp-slow-waves bei Erstvorstellung (N=34)

Hirnregion	rechts	links	gesamt
Temporal	5	4	9
Präcentrotemporal	3	2	5
Frontal	11	6	17
Parietal	5	4	9
Zentral	0	0	2
Occipital	3	1	4
Lokalisation unklar			6
Gesamt	27	17	44

**Tabelle 13b: Lokalisation fokaler sharp-slow-waves zum zweiten Referenzzeitpunkt (N=6)**

Hirnregion	rechts	links	gesamt
Temporal	0	1	1
Präcentrotemporal	0	0	0
Frontal	2	2	4
Parietal	0	1	1
Zentral	0	0	0
Occipital	2	1	3
<b>Gesamt</b>	4	5	9

**Tabelle 13c: Lokalisation fokaler sharp-slow-waves bei Erstvorstellung und im Verlauf bei Kindern, die zu V2 noch hypersynchrone Aktivität im EEG haben (N=6)**

Fall	Lokalisation bei Erstvorstellung	Lokalisation im Verlauf
1	Temporal	Temporal Central
2	Nicht erkennbar	Frontal / Parietal
3	Parietal	Bifrontal
4	Bifrontal / Occipital	Bioccipital
5	Frontal	Frontal
6	Parietal	Occipital

**Tabelle 14: Antikonvulsive Medikation**

	<b>Erstvorstellung (N=36)</b>	<b>Im Verlauf (N=17)</b>
<b>Keine</b>	1	3
<b>Monotherapie</b>	11	7
<b>Polytherapie 2 Substanzen</b>	14	5
<b>Polytherapie 3 Substanzen</b>	9	2
<b>Polytherapie 4 Substanzen</b>	1	0
<b>Carbamazepin</b>	14	5
<b>Valproat</b>	12	3
<b>Sultiam</b>	21	5
<b>Ethosuximid</b>	3	4
<b>Clonazepam</b>	3	1
<b>Primidon</b>	5	3
<b>Phenobarbital</b>	2	1
<b>Phenytoin</b>	1	0
<b>Lamotrigin</b>	1	0
<b>Vigabatrin</b>	2	0
<b>Clobazam</b>	5	0
<b>ACTH</b>	1	0
<b>Tetrasacoid</b>	0	1

**Tabelle 15: Schulische Entwicklung**

<b>Fall</b>	<b>Schule V1</b>	<b>Schule V2</b>	<b>Entwicklung</b>
1	Grundschule	Körperbehindertenschule	↓
2	0	Lernbehindertenschule	↓
3	Grundschule	Lernbehindertenschule	↓
4	0	Geistigbehindertenschule	↓↓
5	Grundschule	Lernbehindertenschule	↓
6	0	Lernbehindertenschule	↓
7	0	Lernbehindertenschule	↓
8	Grundschule	Grundschule	→
9	Grundschule Für Gehörlose	Lernbehindertenschule für Gehörlose	↓
10	Grundschule	Lernbehindertenschule	↓
11	Lernbehindertenschule	Lernbehindertenschule	→
12	Grundschule	Lernbehindertenschule	↓
13	Realschule	Realschule	→
14	0	Grundschule	→
15	Grundschule	Gymnasium	→
16	Lernbehindertenschule	Lernbehindertenschule	→
17	0	Grundschule	→

**Tabelle 17: Entwicklung der globalen Intelligenz (N=12)**

<b>Fall</b>	<b>Gruppe bei Erstvorstellung</b>	<b>Gruppe Im Verlauf</b>	<b>Entwicklung</b>
<b>1</b>	3	3	→
<b>2</b>	1	1	→
<b>3</b>	2	3	↑
<b>4</b>	-	2	-
<b>5</b>	3	4	↑
<b>6</b>	-	2	-
<b>7</b>	3	3	→
<b>8</b>	2	3	↑
<b>9</b>	-	2	-
<b>10</b>	3	4	↑
<b>11</b>	1	2	↑
<b>12</b>	5	3	↓↓

Die globale Intelligenz entspricht der Einstufung aus CPM, SPM, HAWIK, K-ABC, ITK und SON-R

Gruppe 1 : IQ < 70 Punkte

Gruppe 2 : IQ = 71 bis 84 Punkte

Gruppe 3 : IQ = 85 bis 99 Punkte

Gruppe 4 : IQ = 100 bis 114 Punkte

Gruppe 5 : IQ > 115 Punkte

**Tabelle 18: signifikante Differenzen zwischen IQ- oder Indexwerten im HAWIK III**

Kind	VT/HT	SV/WO	SV/UA	SV/AG	WO/UA	WO/AG	UA/AG
1	+ (VT)	+ (SV)	+ (SV)	+ (SV)	-	-	
2	+ (VT)	+ (SV)		+ (SV)	+ (UA)	-	+ (UA)
3	+ (VT)	+ (SV)	+ (SV)	+ (SV)	-	-	-
4	+ (VT)	+ (SV)	+ (SV)	+ (SV)	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	+ (AG)
7	+ (VT)	+ (SV)	-	-	+ (UA)	+ (AG)	-
8	+ (VT)	+ (SV)	+ (SV)	+ (SV)	-	+ (AG)	+ (AG)
9	-	-	/	-	/	-	/
10	-	/	/	/	/	/	/

+ : statistisch signifikante Differenz (Signifikanzniveau 0,05) . In Klammern angegeben ist der signifikant bessere Index/Testteil.

- : keine statistisch signifikante Differenz.

/ : Berechnung nicht möglich bei fehlenden Werten

**Tabelle 19: Untertests der K-ABC: Häufigkeit des Vorkommens als Stärke oder Schwäche (N=13)**

	SED			SGD					FS			
	HB	ZN	WR	GS	D.	BE	RG	FS	GO	Re.	Rä.	LV
<b>Stärke</b>		1	2	8	4	2	1	1	1	0	1	2
<b>Schwäche</b>	4	3	2	0	0	1	0	1	1	2	0	1

HB = Handbewegungen, ZN = Zahlennachsprechen, WR = Wortreihe, GS = Gestaltschließen, D. = Dreiecke, BE = Bildhaftes Ergänzen, RG = Räumliches Gedächtnis, FS = Fotoserie, GO = Gesichter und Orte, Re. = Rechnen, Rä. = Rätsel, LV = Lesen / Verstehen

**Tabelle 20a: CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn (N=21)**

<b>Intelligenz- quotient</b>	<b>Vor dem 3. Lebensjahr: N = 4, n (%)</b>	<b>3. bis 5. Lebensjahr: N = 8, n (%)</b>	<b>Nach dem 5. Lebensjahr: N = 9, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	2 (50)	2 (25)	1 (11,1)
<b>70-84</b>	1 (25)	2 (25)	5 (55,5)
<b>85- 99</b>	1 (25)	3 (37,5)	2 (22,2)
<b>100-114</b>	0	1 (12,5)	1 (11,1)
<b>&gt;= 115</b>	0	0	0

**Tabelle 20b: Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn (N = 16)**

<b>Intelligenz- quotient</b>	<b>Vor dem 3. Lebensjahr: N =0 , n (%)</b>	<b>3. bis 5. Lebensjahr: N =7 , n (%)</b>	<b>Nach dem 5. Lebensjahr: N =9 , n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	0	2 (28,6)	3 (33,3)
<b>70-84</b>	0	1 (14,3)	1 (11,1)
<b>85- 99</b>	0	3 (42,9)	3 (33,3)
<b>100-114</b>	0	1 (14,3)	1 (11,1)
<b>&gt;= 115</b>	0	0	1 (11,1)

**Tabelle 20c: Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Alter bei Erkrankungsbeginn (N = 12)**

<b>Intelligenz-quotient</b>	<b>Vor dem 3. Lebensjahr: N = 0, n (%)</b>	<b>3. bis 5. Lebensjahr: N = 5, n (%)</b>	<b>Nach dem 5. Lebensjahr: N = 7, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	0	1 (20)	0
<b>70-84</b>	0	2 (40)	2 (28,6)
<b>85- 99</b>	0	1 (20)	4 (57,1)
<b>100-114</b>	0	1 (20)	1 (14,3)
<b>&gt;= 115</b>	0	0	0

**Tabelle 21a: CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der Diagnose (Vorkommen kleiner generalisierter Anfälle) (N=21)**

<b>IQ</b>	<b>PLS : N = 18, n (%)</b>	<b>CSWS: N = 3, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	5 (28)	0
<b>70-84</b>	6 (30)	2 (67)
<b>85- 99</b>	5 (28)	1 (33)
<b>100-114</b>	2 (11)	0
<b>&gt;= 115</b>	0	0

**Tabelle 21b: Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der Diagnose (Vorkommen kleiner generalisierter Anfälle) (N=16)**

<b>IQ</b>	<b>PLS : N = 9, n (%)</b>	<b>CSWS: N = 7, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	2 (22)	3 (43)
<b>70-84</b>	2 (22)	0
<b>85- 99</b>	3 (33)	3 (43)
<b>100-114</b>	2 (22)	0
<b>&gt;= 115</b>	0	1 (14)



**Tabelle 21c: Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit von der Diagnose (Vorkommen kleiner generalisierter Anfälle) (N=12)**

<b>IQ</b>	<b>PLS : N = 6, n (%)</b>	<b>CSWS: N = 6, n (%)</b>
< 70	1 (17)	0
70-84	2 (33)	2 (33)
85- 99	2 (33)	3 (50)
100-114	1 (17)	1 (17)
>= 115	0	0

**Tabelle 22a: CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Vorkommen Atypischer Absencen (N=21)**

<b>IQ</b>	<b>Ja: N = 12, n (%)</b>	<b>Nein: N = 9, n (%)</b>
< 70	3 (25)	2 (22)
70-84	4 (33)	4 (44)
85- 99	3 (25)	3 (33)
100-114	2 (17)	0
>= 115	0	0

**Tabelle 22b: Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Vorkommen Atypischer Absencen (N=16)**

<b>IQ</b>	<b>Ja: N = 7, n (%)</b>	<b>Nein: N = 9, n (%)</b>
< 70	1 (14)	4 (44)
70-84	1 (14)	1 (11)
85- 99	3 (43)	3 (33)
100-114	2 (29)	0
>= 115	0	1 (11)

Tabelle 22c: Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Vorkommen

Atypischer Absenzen (N=12)

IQ	Ja: N = 6, n (%)	Nein: N = 6, n (%)
< 70	1 (17)	0
70-84	2 (33)	2 (33)
85- 99	2 (33)	3 (50)
100-114	1 (17)	1 (17)
>= 115	0	0

Tabelle 23a: CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität (N=21)

Intelligenz- quotient	Vor dem 10. Lebensjahr: N = 4, n (%)	10. bis 15. Lebensjahr: N = 5, n (%)	Nach dem 15. Lebensjahr: N = 12, n (%)
< 70	1 (25)	2 (40)	2 (16,7)
70-84	0	1 (20)	7 (58,3)
85- 99	2 (50)	2 (40)	2 (16,7)
100-114	1 (25)	0	1 (8,3)
>= 115	0	0	0

**Tabelle 23b: Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität (N=16)**

<b>Intelligenz- quotient</b>	<b>Vor dem 10. Lebensjahr: N = 2, n (%)</b>	<b>10. bis 15. Lebensjahr: N = 9, n (%)</b>	<b>Nach dem 15. Lebensjahr: N = 5, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	0	3 (33,3)	2 (40)
<b>70-84</b>	1 (50)	1 (11,1)	0
<b>85- 99</b>	0	3 (33,3)	3 (60)
<b>100-114</b>	0	2 (22,2)	0
<b>&gt;= 115</b>	1 (50)	0	0

**Tabelle 23c: Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität (N=12)**

<b>Intelligenz- quotient</b>	<b>Vor dem 10. Lebensjahr: N = 3, n (%)</b>	<b>10. bis 15. Lebensjahr: N = 4, n (%)</b>	<b>Nach dem 15. Lebensjahr: N = 5, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	0	0	1 (20)
<b>70-84</b>	2 (66,6)	1 (25)	1 (20)
<b>85- 99</b>	1 (33,3)	2 (50)	2 (40)
<b>100-114</b>	0	1 (25)	1 (20)
<b>&gt;= 115</b>	0	0	0

**Tabelle 24a: CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Fehlen generalisierter hypersynchroner Aktivität (N=21)**

<b>Intelligenz- quotient</b>	<b>Vor dem 8. Lebensjahr: N = 8, n (%)</b>	<b>8. bis 10. Lebensjahr: N = 4, n (%)</b>	<b>Nach dem 10. Lebensjahr: N = 9, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	2 (25)	0	3 (33,3)
<b>70-84</b>	0	3 (75)	5 (55,5)
<b>85- 99</b>	4 (50)	1 (25)	1 (11,1)
<b>100-114</b>	2 (25)	0	0
<b>&gt;= 115</b>	0	0	0

**Tabelle 24b: Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit vom Alter bei Fehlen generalisierter hypersynchroner Aktivität (N=16)**

<b>Intelligenz- quotient</b>	<b>Vor dem 8. Lebensjahr: N = 2, n (%)</b>	<b>8. bis 10. Lebensjahr: N = 7, n (%)</b>	<b>Nach dem 10. Lebensjahr: N = 7, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	0	0	4 (57,1)
<b>70-84</b>	1 (50)	1 (14,3)	1 (14,3)
<b>85- 99</b>	1 (50)	3 (42,9)	1 (14,3)
<b>100-114</b>	0	2 (28,6)	1 (14,3)
<b>&gt;= 115</b>	0	1 (14,3)	0

**Tabelle 24c: Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit vom Alter bei Fehlen generalisierter hypersynchroner Aktivität (N=12)**

<b>Intelligenz-quotient</b>	<b>Vor dem 8. Lebensjahr: N = 3, n (%)</b>	<b>8. bis 10. Lebensjahr: N = 5, n (%)</b>	<b>Nach dem 10. Lebensjahr: N = 4, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	0	0	1 (25)
<b>70-84</b>	2 (66,6)	1 (20)	1 (25)
<b>85- 99</b>	0	3 (60)	2 (50)
<b>100-114</b>	1 (33,3)	1 (20)	0
<b>&gt;= 115</b>	0	0	0

**Tabelle 25a: CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der maximalen Ausprägung hypersynchroner Aktivität (N=21)**

<b>Intelligenz-quotient</b>	<b>Kein bioelektrischer Status: N = 7, n (%)</b>	<b>Diskontinuierlicher bioelektrischer Status: N = 8, n (%)</b>	<b>Kontinuierlicher bioelektrischer Status: N = 6, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	3 (43)	1 (12,5)	1 (17)
<b>70-84</b>	0	5 (62,5)	3 (50)
<b>85- 99</b>	2 (28,5)	2 (25)	2 (33)
<b>100-114</b>	2 (28,5)	0	0
<b>&gt;= 115</b>	0	0	0

**Tabelle 25b: Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der maximalen Ausprägung hypersynchroner Aktivität (N=16)**

<b>Intelligenz- quotient</b>	<b>Kein bioelektr. Status N = 4, n (%)</b>	<b>Diskontinuierlicher bioelektr. Status N = 8, n (%)</b>	<b>Kontinuierlicher bioelektr. Status N = 4, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	0	4 (50)	1 (25)
<b>70-84</b>	1 (25)	0	1 (25)
<b>85- 99</b>	2 (50)	3 (37,5)	1 (25)
<b>100-114</b>	1 (25)	1 (12,5)	0
<b>&gt;= 115</b>	0	0	1 (25)

**Tabelle 25c: Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit von der maximalen Ausprägung hypersynchroner Aktivität (N=12)**

<b>Intelligenz- quotient</b>	<b>Kein bioelektr. Status N = 2, n (%)</b>	<b>Diskontinuierlicher bioelektr. Status N = 6, n (%)</b>	<b>Kontinuierlicher bioelektr. Status N = 4, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	0	1 (16,7)	0
<b>70-84</b>	1 (50)	2 (33,3)	1 (25)
<b>85- 99</b>	0	2 (33,3)	3 (75)
<b>100-114</b>	1 (50)	1 (16,7)	0
<b>&gt;= 115</b>	0	0	0

**Tabelle 26a: CMM bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der Anzahl antikonvulsiver Medikamente bei Erstvorstellung (N=21)**

<b>IQ</b>	<b>Keine N = 1, n (%)</b>	<b>Monotherapie N = 7, n (%)</b>	<b>2 Antikonv. N = 8, n (%)</b>	<b>3 Antikonv. N = 5, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	1 (100)	2 (29)	2 (25)	0
<b>70-84</b>	0	3 (43)	3 (38)	2 (40)
<b>85- 99</b>	0	2 (29)	2 (25)	2 (40)
<b>100-114</b>	0	0	1 (13)	1 (20)
<b>&gt;= 115</b>	0	0	0	0

**Tabelle 26b: Globale Intelligenz bei Erstvorstellung in Abhängigkeit von der Anzahl antikonvulsiver Medikamente bei Erstvorstellung (N=16)**

<b>IQ</b>	<b>Keine N = 0, n (%)</b>	<b>Monotherapie N = 6, n (%)</b>	<b>2 Antikonv. N = 4, n (%)</b>	<b>3 Antikonv. N = 6, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	0	2 (33)	2 (50)	1 (17)
<b>70-84</b>	0	0	1 (25)	1 (17)
<b>85- 99</b>	0	4 (67)	1 (25)	1 (17)
<b>100-114</b>	0	0	0	2 (33)
<b>&gt;= 115</b>	0	0	0	1 (17)

**Tabelle 26c: Globale Intelligenz im Verlauf in Abhängigkeit von der Anzahl antikonvulsiver Medikamente bei Erstvorstellung (N=12)**

<b>IQ</b>	<b>Keine N = 0, n (%)</b>	<b>Monotherapie N = 6, n (%)</b>	<b>2 Antikonv. N = 3, n (%)</b>	<b>3 Antikonv. N = 3, n (%)</b>
<b>&lt; 70</b>	0	1 (17)	0	0
<b>70-84</b>	0	1 (17)	2 (67)	1 (33)
<b>85- 99</b>	0	3 (50)	0	2 (67)
<b>100-114</b>	0	1 (17)	1 (33)	0
<b>&gt;= 115</b>	0	0	0	0

**Tabelle 27: Prognostische Risikofaktoren – Exakter Test nach Fisher**

	<b>Exakte Signifikanz (2-seitig)</b>			<b>Exakte Signifikanz (1-seitig)</b>		
	<b>CMM V1 (N=21)</b>	<b>IQ- Rating V1 (N=16)</b>	<b>IQ- Rating V2 (N=12)</b>	<b>CMM V1 (N=21)</b>	<b>IQ- Rating V1 (N=16)</b>	<b>IQ- Rating V2 (N=12)</b>
<b>Alter bei Beginn (1)</b>	0,646	1	1	0,336	0,608	0,576
<b>Diagnose (2)</b>	1	1	1	0,684	0,671	0,5
<b>Atypische Absencen (3)</b>	1	0,358	1	0,528	0,286	0,5
<b>Alter bei Remission HSA (4)</b>	0,147	1	1	0,115	0,635	0,689
<b>Alter bei Fehlen gen. HSA (5)</b>	0,067	0,12	1	0,037	0,072	0,58
<b>Max. Ausprägung HSA (6)</b>	0,346	0,585	1,0	0,213	0,392	0,682
<b>Antikonvulsiva V1 (7)</b>	0,4	0,653	1	0,31	0,451	0,5
<b>Geschlecht (8)</b>	0,387	0,358	0,293	0,268	0,286	0,247



- (1) < 4,0 Jahre / 4,0 Jahre oder älter
- (2) PLS (kleine generalisierte Anfälle) / ESES
- (3) Ja / Nein
- (4) < 11,0 Jahre / 11,0 Jahre oder älter
- (5) < 10, 0 Jahre / 10,0 Jahre oder älter
- (6) kein bioelektrischer Status / bioelektrischer Status (kontinuierlich oder diskontinuierlich)
- (7) keine oder antikonvulsive Monotherapie / antikonvulsive Polytherapie ( $\geq 2$ )
- (8) männlich / weiblich

**Tabelle 28: Seitenbetonung der HSA bei signifikant / nicht signifikant besseren Ergebnissen im Verbalteil des HAWIK III (nur Rechtshänder)**

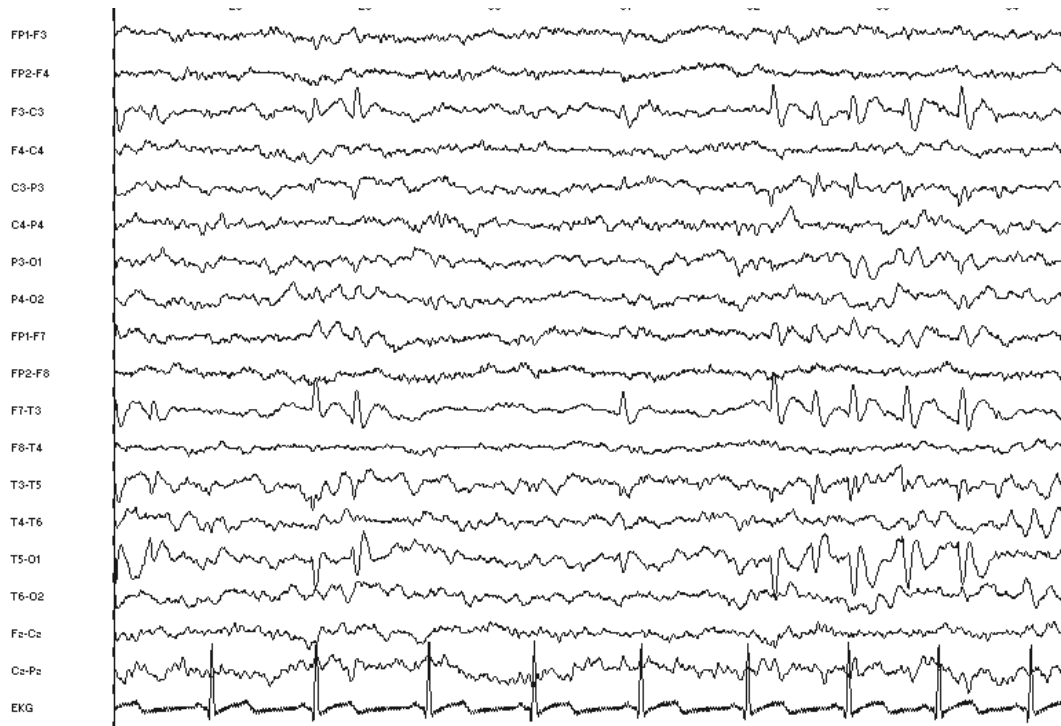
	<b>rechts</b> <b>N=4 (n %)</b>	<b>links</b> <b>N=1 (n %)</b>	<b>Keine</b> <b>N=2 (n %)</b>	<b>gesamt</b> <b>N=7 (n %)</b>
<b>VT ++</b>	3 (60)	1 (20)	1 (20)	5 (70)
<b>VT/HT +/-</b>	1 (50)	0	1 (50)	2 (30)
<b>Gesamt</b>	4	1	2	7

VT +: Verbalteil signifikant besser als der Handlungsteil

VT/HT +/-: keine signifikante Differenz zwischen Verbal- und Handlungsteil

## 7.2 Abbildungen

**Abbildung 1: Fokale sharp-slow-waves**



**Abbildung 2: Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie**

**Abbildung 2a: ABPE/PLS**

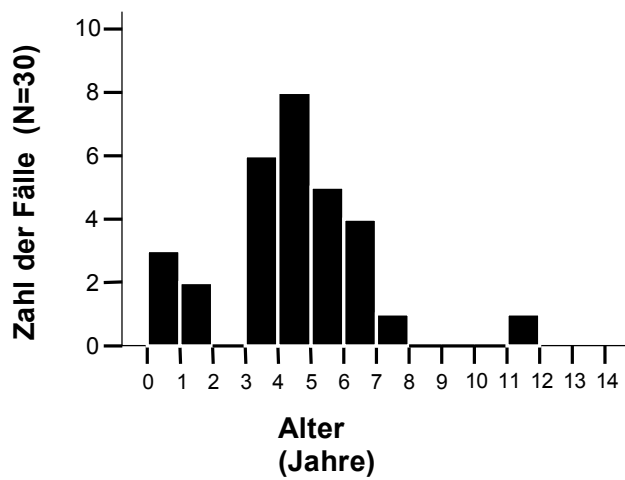


Abbildung 2b: CSWS

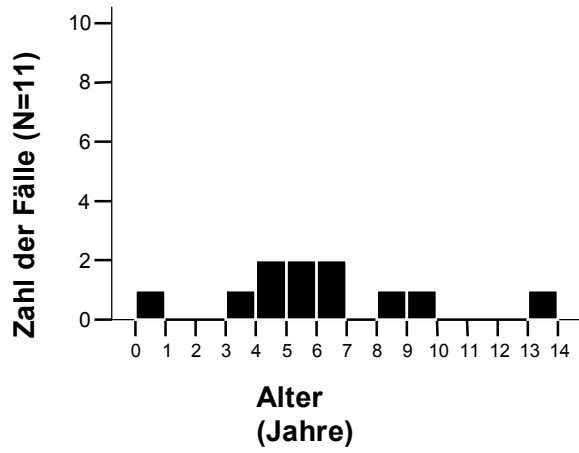


Abbildung 2c: Gesamtkollektiv

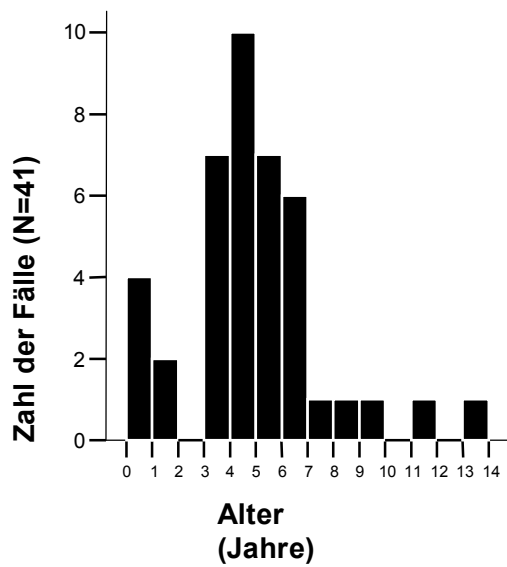


Abbildung 3: Alter bei Beginn der aktiven Epilepsie

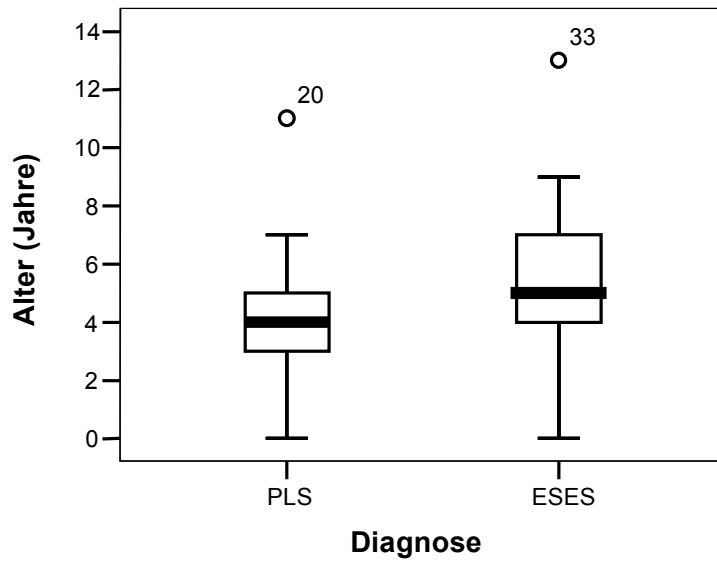
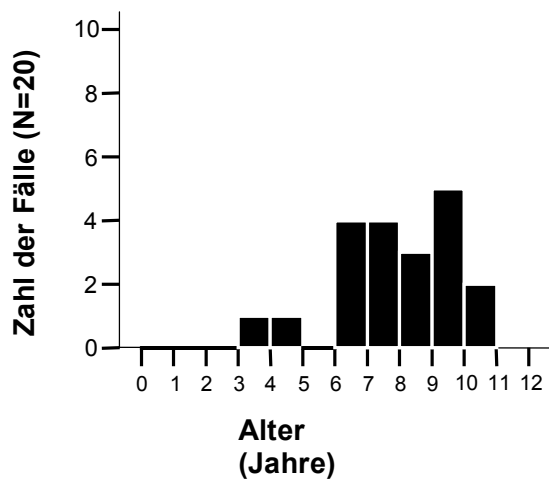


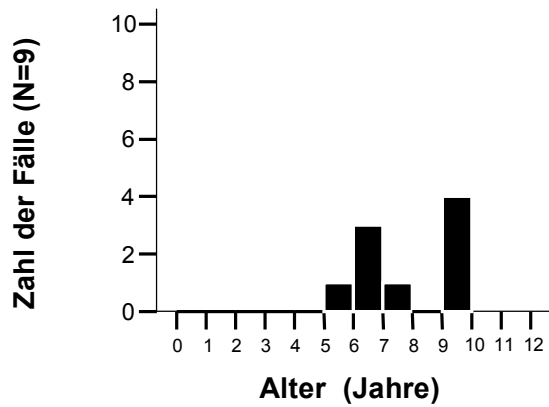
Abbildung 4: Alter bei Ende der aktiven Epilepsie

Abbildung 4a: ABPE/PLS



bei neun Kindern kein Ende der aktiven Epilepsie, bei einem Kind Ende der aktiven Epilepsie nicht genau bekannt

Abbildung 4b: CSWS



bei zwei Kinder kein Ende der aktiven Epilepsie; ein Kind hatte nie sichere Anfälle

Abbildung 4c: Gesamtkollektiv

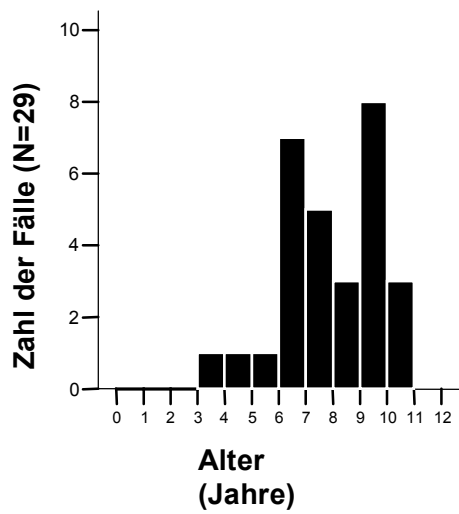


Abbildung 5: Alter bei Ende der aktiven Epilepsie

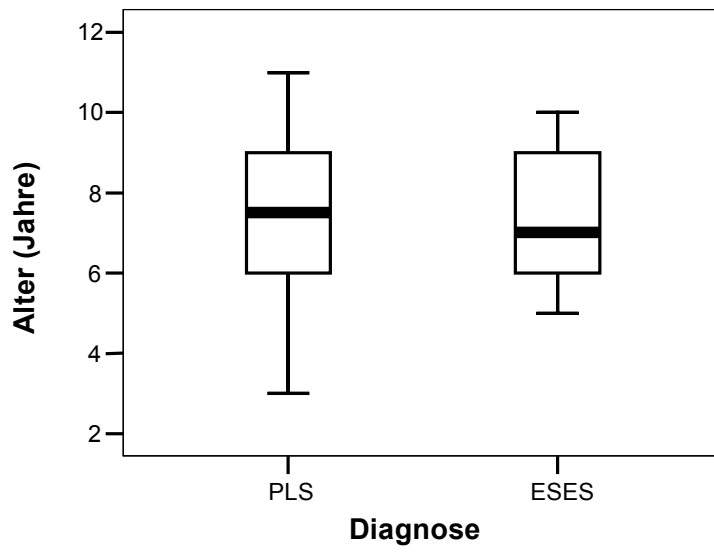
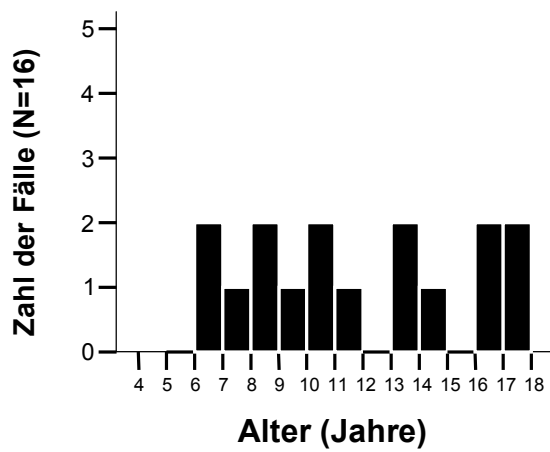
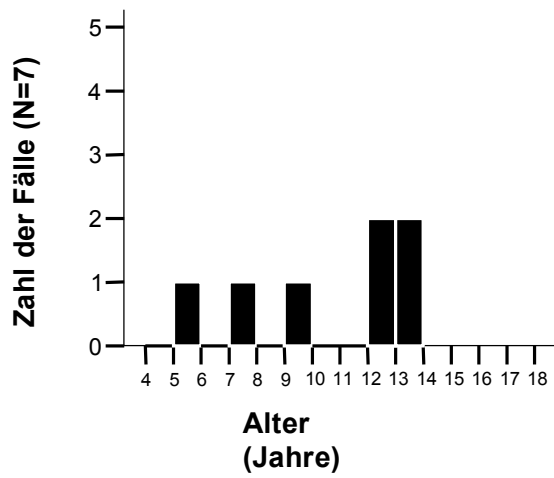


Abbildung 6: Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität

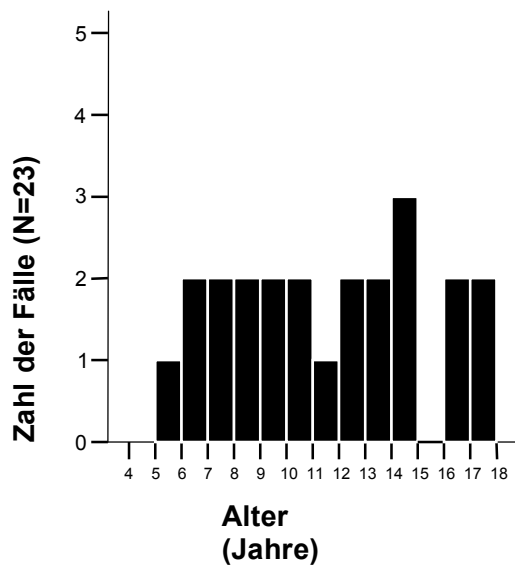
Abbildung 6a: ABPE/PLS

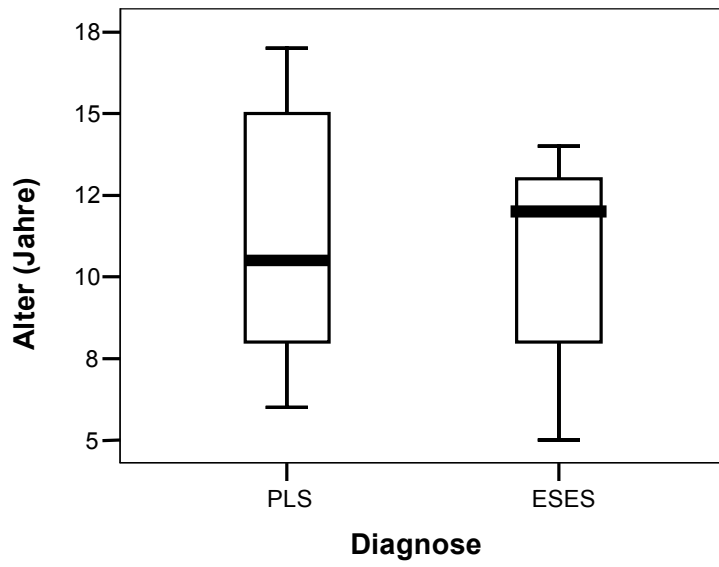
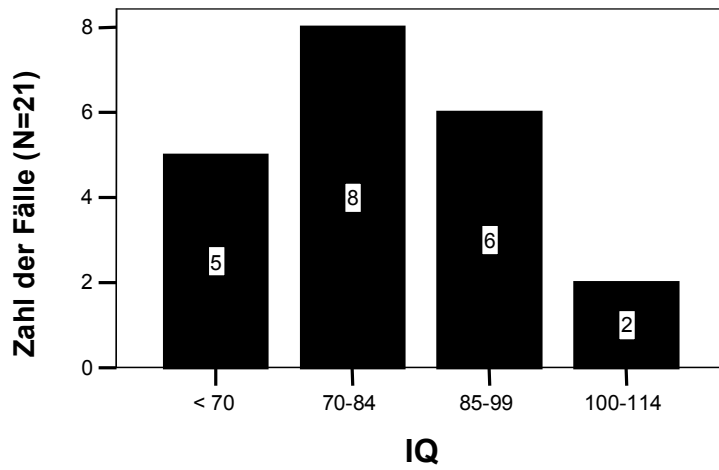


bei vierzehn Kindern keine Remission der HSA

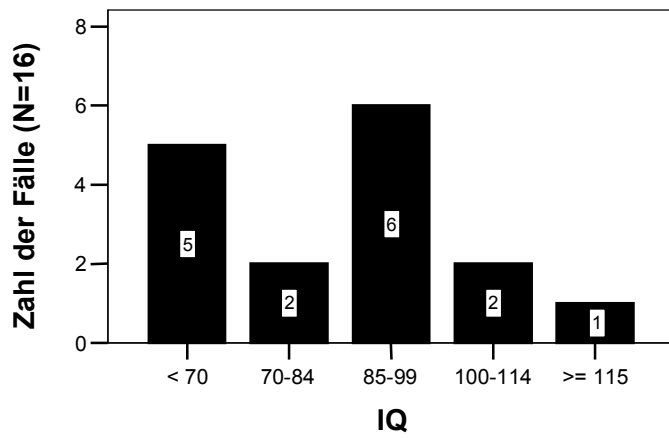
**Abbildung 6b: CSWS**

bei fünf Kindern keine Remission der HSA

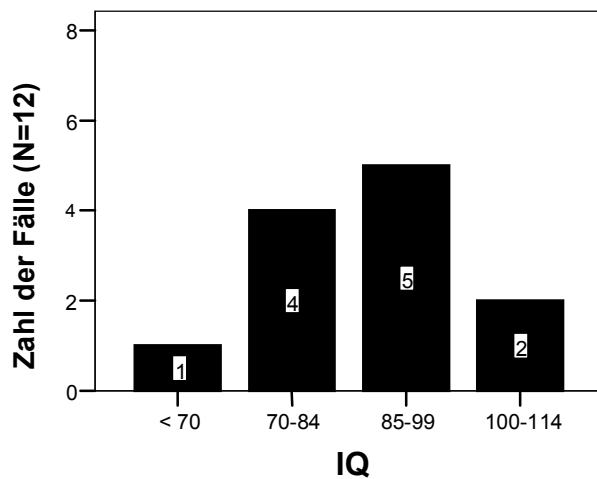
**Abbildung 6c: Gesamtkollektiv**

**Abbildung 7: Alter bei Remission hypersynchroner Aktivität****Abbildung 8: CMM bei Erstvorstellung; Gesamtkollektiv**



**Abbildung 9: Globale Intelligenz bei Erstvorstellung; Gesamtkollektiv**

Globale Intelligenz = Einstufung der Intelligenz nach aus CPM, SPM, HAWIK, K-ABC, ITK und SON-R

**Abbildung 10: Globale Intelligenz im Verlauf; Gesamtkollektiv**

Globale Intelligenz = Einstufung der Intelligenz nach aus CPM, SPM, HAWIK, K-ABC, ITK und SON-R

### 7.3 Falldarstellungen

#### **Patient 1: F. v. H., \*1990, männlich**

Bei F. handelte es sich um einen Patienten mit unauffälliger frühkindlicher Entwicklung. Die Familienanamnese war hinsichtlich cerebraler Anfälle leer. Der Junge wurde im Alter von 6 Jahren in eine normale Grundschule eingeschult.

Im Alter von 2, 3, und 6 Jahren kam es zu Zuständen, die als konvulsive Synkopen eingeschätzt wurden. Mit 8 Jahren ereignete sich ein fraglicher Anfall mit Übelkeit, Gesichtsrötung, Versteifung und Myoklonien der Extremitäten sowie einer für wenige Sekunden andauernden Bewusstlosigkeit. Das abgeleitete EEG zeigte pathologische Befunde, so dass der Junge auf Valproat eingestellt wurde.

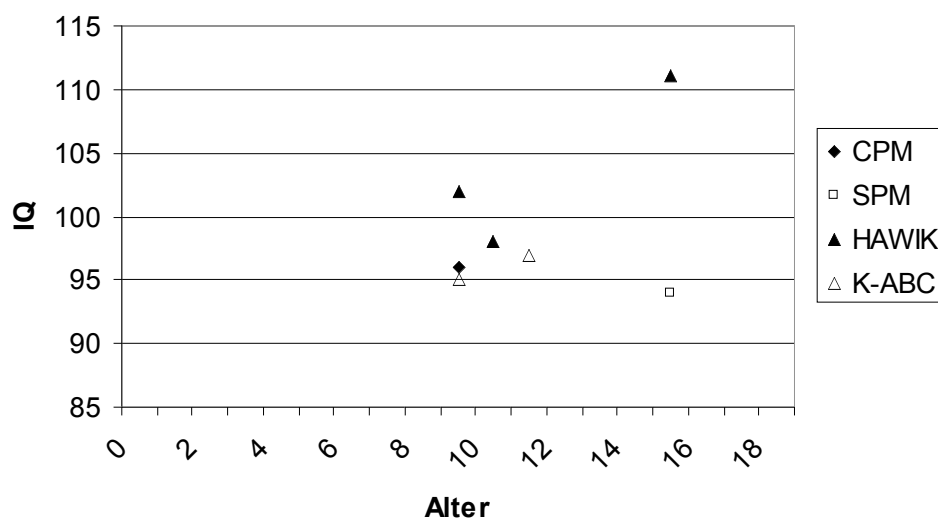
Zur Klassifizierung und medikamentösen Neueinstellung wurde F. im Alter von 9;8 Jahren im Norddeutschen Epilepsiezentrum vorgestellt. Die neurologische Untersuchung und das cMRT stellten sich unauffällig dar. Im EEG fiel ein centrotemporaler sharp-slow-wave-Focus rechts, mit Ausbreitung zur Gegenseite und einem diskontinuierlichen bioelektrischen Status im Schlaf auf. Im Rahmen der neuropsychologischen Testungen wurde bei durchschnittlicher Intelligenz (HAWIK, K-ABC, CPM s. Graphik) eine Legasthenie (AST 3, DRT 3) nachgewiesen. Im HAWIK-R zeigte sich eine signifikante Differenz (14 IQ-Punkte) zwischen Handlungs- und Verbalteil zu Gunsten des letzteren, in der K-ABC eine nicht signifikante Differenz (12 IQ-Punkte) zwischen SED und SGD zu Gunsten der SGD. Zu diesem Zeitpunkt bestanden in der Schule erhebliche Schwierigkeiten in Mathematik und Deutsch. Durch die Ergänzung von Sultiam zu Valproat konnte das EEG saniert werden.

In weiteren Verlaufskontrollen wurden im Wesentlichen unauffällige Langzeit-EEGs abgeleitet. Im HAWIK stellte sich 5 Monate nach der ersten Testung eine geringfügige Abnahme des Handlungs- und des Gesamt-IQs dar. F. erhielt Förderunterricht und wurde in die dritte Klasse zurückversetzt. Im Verlauf besserten sich die schulischen Leistungen. F. wurde im Alter von 11;7 Jahren auf ein Gymnasium eingeschult. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich in der K-ABC keine Diskrepanz mehr zwischen SGD und SED, allerdings ein statistisch noch nicht signifikanter Unterschied zwischen FS und SIF zu Gunsten der FS. Weiterhin fiel noch eine diskrete Rechtschreibstörung (AST 4 gerade durchschnittlich) auf. Der Notendurchschnitt am Gymnasium lag zwischen 3 und 4.

Mit 14;6 Jahren wurde die antikonvulsive Medikation ausgeschlichen. Im Alter von 15 Jahren kam es zu einer Verschlechterung der schulischen Leistungen. F. erhielt schlechte Noten in Mathematik und den Fremdsprachen. Diesen Leistungsabfall spiegelten die Ergebnisse der Intelligenztests jedoch nicht wider. Im HAWIK zeigte F. nun insgesamt deutlich gebesserte

Ergebnisse mit z. T. überdurchschnittlichen Ergebnissen bei den Wissensaufgaben. Unterdurchschnittlich stellte sich die Arbeitsgeschwindigkeit dar. Der Unterschied zwischen Verbal- und Handlungsteil war wiederum statistisch signifikant. Weitere neuropsychologische Tests ergaben ein überdurchschnittlich gutes Gedächtnis (RCFT) und eine durchschnittliche Aufmerksamkeit und Konzentration (d2) sowie eine durchschnittliche Reaktions- und Wartereaktionszeit (TAP).

### IQ-Verlauf Patient 1



Insgesamt handelte es sich bei F. um einen Patienten, bei dem es infolge bioelektrischer Störungen zu Teilleistungsstörungen und Profildifferenzen, bei normaler Grundintelligenz gekommen war. Das EEG konnte zeitnah saniert werden. Es kam insgesamt zu einer guten Aufholentwicklung und überdurchschnittlichen Leistungen in Teilbereichen. Vorbestehende Profildifferenzen blieben bei der gebesserten Gesamtleistung bestehen.

### Patient 2: J. K., \*1991, männlich

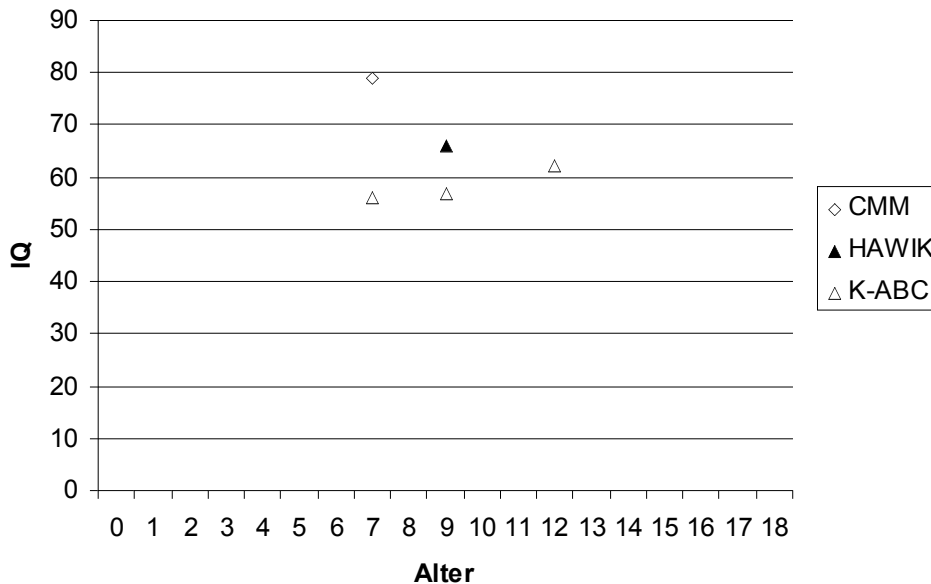
Mit den APGAR-Werten 9-10 und einem Geburtsgewicht von 2620 g war J. ein normal entwickeltes Neugeborenes. Auf Grund einer psychischen Erkrankung der leiblichen Mutter wuchs er seit dem 5. Lebensmonat bei einer Pflegefamilie auf. Die Angaben über die frühkindliche Entwicklung waren unvollständig. Der Meilenstein „Freies Laufen“ wurde etwas verzögert, wohl im Alter von 1  $\frac{3}{4}$  Jahren, erreicht. Die Sprachentwicklung zeigte sich primär verzögert. Im Alter von 4 Jahren sprach der Junge nur 20 Worte. Bei den Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter wurden folgende Diagnosen gestellt: U7 Sprachentwicklungsstörung, U8 sensomotorische Retardierung und Wahrnehmungsstörung, U9 partielle Dyslalie. In der Familie der Mutter waren keine Anfallsleiden vorgekommen.

Ein EEG wurde erstmals im Alter von 6;9 Jahren abgeleitet. Es zeigte zwei unabhängige sharp-wave Foci und eine Kontrolle zwei Monate später (Wach-EEG) eine deutliche Verschlechterung durch Aktivierung der Foci bis hin zur Generalisation. Nach der medikamentösen Einstellung auf Sultiam besserten sich die Sprache und die Aufmerksamkeit des Jungen zunächst.

Als es einige Monate später erneut zu einer deutlichen Verschlechterung der Sprache und Einnässen kam und ein anfallsverdächtiger Zustand aus dem Schlaf heraus (Alter des Patienten 7;5 Jahre) beobachtet wurde, erfolgte die Vorstellung des Patienten im Norddeutschen Epilepsiezentrum. Das abgeleitete Schlaf-EEG zeigte einen ausgedehnten sharp wave Fokus über der rechten Hemisphäre, der im Schlaf bis hin zum diskontinuierlichen Hemistatus rechts aktiviert wurde. Ein cMRT ergab einen Normalbefund. Es wurde die Diagnose Landau-Kleffner-Syndrom gestellt. Die antikonvulsive Medikation (Sultiam) wurde um Clobazam ergänzt und es kam zunächst zu einer Remission der HSA. Die neuropsychologische Untersuchung ergab zu diesem Zeitpunkt eine Intelligenzminderung mit einem Gesamt-IQ von 59 in der K-ABC (SIF).

Im weiteren Krankheitsverlauf traten bis zum Alter von 9;9 Jahren Anfälle (myoklonische Anfälle und atypische Absencen) auf. Im EEG zeigte sich, nach intermittierender Sanierung, bis zum Dokumentationsende rezidivierend fokale HSA mit Ausbreitungstendenz. Unter verschiedenen Therapieregimen (u. a. zusätzliche Gabe von Ethosuximid und Lamotrigin sowie mehreren Dexamethason-Pulsen) kam mit Besserung des EEG-Befundes meist klinisch ebenfalls zu einer positiven Entwicklung hinsichtlich der Sprache und der Aufmerksamkeit, die sich jedoch nicht in den neuropsychologischen Untersuchungen widerspiegelte. Über die Zeit stellte sich das Intelligenzniveau gleich bleibend dar. Der Patient wurde primär an einer Lernbehindertenschule eingeschult, wo er meist befriedigende Leistungen zeigte.

### IQ-Verlauf Patient 2



Zusammenfassend handelte es sich bei J. um einen Patienten, bei dem es, möglicherweise als Ausdruck einer sich früh manifestierenden hereditären zerebralen Maturationsstörung, zu einer primären Verzögerung, insbesondere der sprachlichen Entwicklung gekommen war. Im Alter von 7;7 Jahren wurde erstmals ein Schlaf-EEG durchgeführt, das einen bioelektrischen Hemistatus rechts zeigte. Intelligenztests ergaben eine leichtgradige geistige Behinderung. Trotz verschiedener Therapieregime ließ sich das EEG über Jahre nicht dauerhaft sanieren. In Phasen gebesserter EEG-Befunde zeigte sich klinisch eine Besserung der Sprache und des Verhaltens. Allerdings ließ sich dieser Eindruck nicht durch gebesserte Ergebnisse in Intelligenztests untermauern. Das Intelligenzniveau zeigte sich über die Zeit gleich bleibend reduziert.

#### **Patient 3: J.-H. B., \*1988, männlich**

Bei diesem Patienten verliefen Schwangerschaft, Geburt und frühkindliche Entwicklung unauffällig. Die Meilensteine der motorischen und sprachlichen Entwicklung wurden von J.-H. zeitgerecht erreicht. Allerdings bestand eine primäre Enuresis nocturna. In der Familie des Patienten kamen Epilepsien und EEG-Auffälligkeiten vor. Ein älterer Bruder wies einen zentrotemporalen sharp-wave-Fokus im EEG auf. Ein Onkel 2. Grades mütterlicherseits hatte eine nicht näher spezifizierte Epilepsie. J.-H. wurde im Alter von 6 Jahren in eine Regelgrundschule eingeschult.

Im Alter von 6;11 Jahren ereignete sich aus dem Schlaf heraus der erste Anfall. Das EEG zeigte einen hochaktiven sharp-wave-Fokus mit rolandischer Struktur. Das cMRT des Patienten stellte sich unauffällig dar. Durch eine antikonvulsive Therapie mit Sultiam konnte das EEG zunächst saniert werden.

Da es einige Monate später erneut zu einer Verschlechterung des EEG-Befundes kam, wurde die Medikation um Carbamazepin erweitert. J. entwickelte daraufhin Sprachprobleme und eine verkürzte Konzentrationsspanne. Im EEG stellte sich erneut ein hochaktiver sharp-wave-Fokus über der rechten Hemisphäre mit Fortleitung zur Gegenseite und ausgeprägter Aktivierung im Tiefschlaf dar, so dass Carbamazepin gegen Clobazam ausgetauscht wurde.

Im Alter von 8 Jahren traten wieder deutliche Sprachstörungen, Abwesenheitszustände, Verhaltensauffälligkeiten sowie Schulprobleme (2. Klasse der Regelschule) auf. Im EEG zeigte sich ein kontinuierlicher bioelektrischer Status. Der Patient wurde in das Norddeutsche Epilepsiezentrum eingewiesen. Hier wurden nächtliche Grand-mal-Anfälle, tagsüber atypische Absencen sowie periorale Myoklonien und Lidmyklonien, beobachtet und im Schlaf erneut ein kontinuierlicher bioelektrischer Status aufgezeichnet. Es wurde eine atypische benigne Partialepilepsie diagnostiziert. Nach mehrfacher Umstellung der antikonvulsiven Medikation konnte unter einer Vierfach-Kombination (Valproat, Ethosuximid, Clobazam und Sultiam) zunächst Anfallsfreiheit und eine deutliche Besserung des EEGs (persistierend fokale sharp-slow-waves rechts präzentrottemporal, keine Generalisation) erzielt werden. Klinisch machte J.-H. durch Zunahme der Konzentrationsfähigkeit einen besseren Eindruck. Im Rahmen der neuropsychologischen Diagnostik, noch zum Zeitpunkt der schlechten Anfallssituation, erzielte der Patient in der CMM Ergebnisse im unteren Durchschnittsbereich (83,5 IQ-Punkte,  $T=41$ ). Nach Besserung des EEG-Befundes und der Anfallssituation erreichte er in der CPM 93 IQ-Punkte, in der K-ABC 85 IQ-Punkte. Wie bei vielen Kindern mit benignen Partialepilepsien fiel eine signifikante Diskrepanz zwischen SED und SGD zu Gunsten der letzteren auf (71 vs. 94 IQ-Punkte). Die Ergebnisse im HAWIK-Untertest Zahlennachsprechen (6 WP) und im HSET-Untertest Textgedächtnis ( $T=32$ ) wiesen auf ein unterdurchschnittliches verbales Gedächtnis im Vergleich zur Altersgruppe hin. Im VDLT zeigten sich die initiale Gedächtnisspanne und die figurative Gedächtnisleistung ebenfalls reduziert. Der AST 2 ergab einen altersentsprechenden Wortschatz. Die Überprüfung der Basiskenntnisse im Rechnen führte zu Leistungsverweigerung.

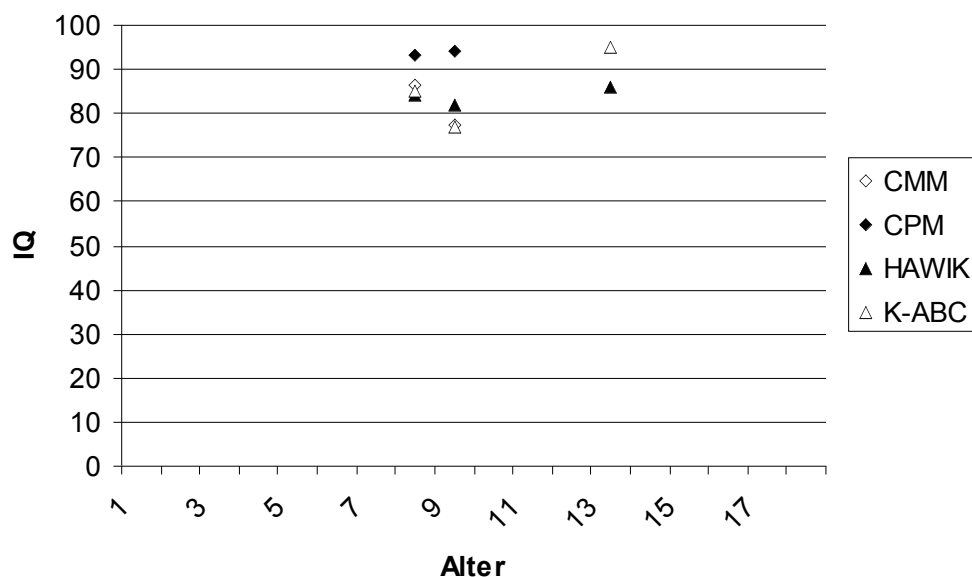
J.-H. wechselte auf eine Schule für Körperbehinderte. Im weiteren Verlauf kam es, nach Absetzen von Clobazam, durch das Auftreten komplexer Partialanfälle mit occipitaler Symptomatik, Verschlechterung der Sprache sowie Störungen der Grob- und Feinmotorik erneut zu einer Agravierung der klinischen Symptomatik. Elektroenzephalographisch zeigte sich erneut ein diskontinuierlicher bioelektrischer Status im Schlaf. Das Rezidiv konnte durch Einführung von Clonazepam abgefangen werden. Testpsychologisch zeigt sich in der CMM

ein weiterer Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit (T=35). Im HAWIK erzielte J.-H. ein eben unterdurchschnittliches Ergebnis ohne Diskrepanz zwischen Verbal- und Handlungsteil (IQ 85-82-83).

Im Alter von 9;4 Jahren war das EEG erstmalig frei von HSA. Zu einer Besserung der Klinik kam es zu diesem Zeitpunkt nicht. Bei den Eltern bestand der Eindruck der Sohn habe in der Schule in einem Jahr nichts dazugelernt. Daher wurde im Alter von 9;8 Jahren erneut eine testpsychologische Untersuchung durchgeführt, wo J.-H. in der CMM erneut ein unterdurchschnittliches Ergebnis (T=38) erzielte. In der K-ABC waren die Leistungen ebenfalls unterdurchschnittlich (SIF 77, FS 76). Besonders auffällig war die Diskrepanz zwischen SED (59 P.) und SGD (89 P.).

Nach vollständiger und dauerhafter Remission der HSA sowie Anfallsfreiheit im 10. Lebensjahr, kam es am Ende des 11. Lebensjahres langsam zu einer positiven Entwicklung der schulischen Leistungen. Eine im Alter von 13;2 Jahren durchgeführte testpsychologische Untersuchung ergab eine Erholung der kognitiven Fähigkeiten. Im HAWIK III zeigte sich eine Aufholentwicklung in den Aufgaben des Verbalteils (97-86-79), wodurch nun eine statistisch signifikante Differenz zwischen beiden Skalen bestand. Die Aufholentwicklung in der K-ABC (SIF 95, FS 97) war von einer noch deutlicheren Diskrepanz zwischen SED (75) und SGD (109) begleitet. Durch den VLMT und den RCFT wurden das verbale und das figurale Gedächtnis überprüft. Es ergaben sich weitgehend altersentsprechende Leistungen.

### IQ-Verlauf Patient 3



Bei J.-H. manifestierte sich im Alter von 6,1 Jahren eine atypische benigne Partialepilepsie. Im weiteren Verlauf traten, teils kontinuierliche, bioelektrische Sten auf. Durch die

antikonvulsive Therapie konnte das EEG konnte jeweils nur vorübergehend saniert werden. Klinisch zeigte sich insbesondere eine Abnahme der sprachlichen Fähigkeiten und der Konzentration, was mit beginnenden Schulschwierigkeiten einherging. Testpsychologisch fiel bei dem Jungen ein, im unteren Normbereich liegender IQ, eine deutliche Diskrepanz zwischen simultaner und sukzessiver Informationsverarbeitung und eine reduzierte Gedächtnisleistung auf. In Phasen mit einem gebesserten EEG-Befund stellte sich meist auch eine klinische Besserung (Sprache und Verhalten) dar, die sich testpsychologisch jedoch nicht nachvollziehen ließ. Im 10. Lebensjahr kam es zu einer anhaltenden Remission der hypersynchronen Aktivität. Gut drei Jahre später zeigte sich testpsychologisch eine Aufholentwicklung. Insbesondere stellten sich die verbale Intelligenz und die Gedächtnisleistung gebessert dar. In der K-ABC kam es, bei besseren Ergebnissen, sowohl in der SEG als auch in der SGD, zu einer noch zunehmenden Diskrepanz zwischen den beiden Skalen.

#### **Patient 4: R. L., \*1969, weiblich**

Nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt wurden die Entwicklungsmeilensteine von R. zeitgerecht erreicht. In der Familie der Patientin kamen keine Epilepsien vor. Ein 1978 durchgeführtes cCT zeigte keine Pathologika.

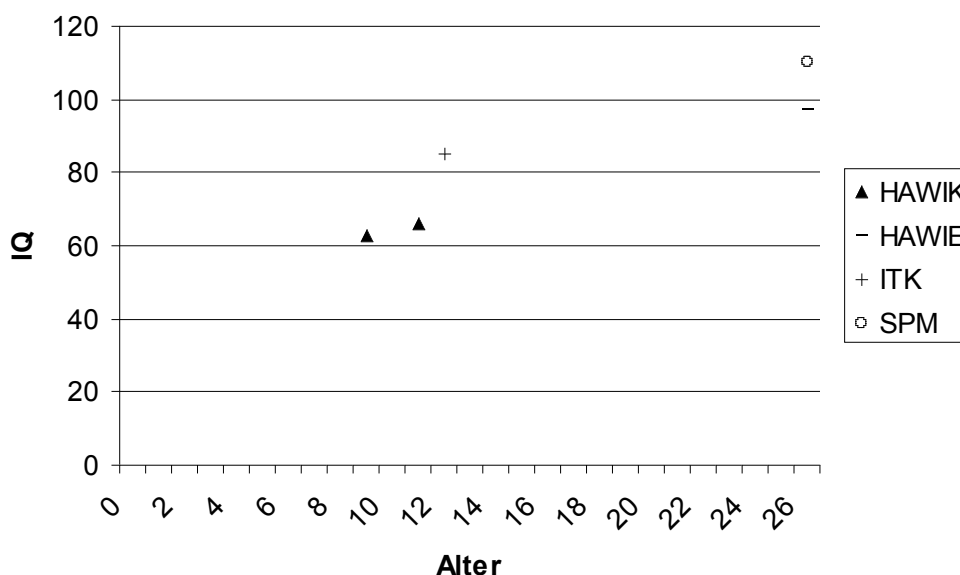
Der erste Krampfanfall ereignete sich im Alter von 4 Jahren (Partialanfall mit sekundärer Generalisation). Im Alter von 6 Jahren kam es letztmalig zu einem Krampfgeschehen. Als R. neun Jahre alt war, wurde sie aufgrund von kognitiven Defiziten im Norddeutschen Epilepsiezentrum vorgestellt. Im HAWIK ergab sich zu diesem Zeitpunkt ein Gesamt-IQ von 63 Punkten, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Skalen. Elektroenzephalographisch fiel ein diskontinuierlicher bioelektrischer Status im Schlaf auf. Es wurde die Diagnose CSWS gestellt und eine antikonvulsive Therapie mit Clonazepam und Primidon eingeleitet. Da sich im EEG weiterhin ein bioelektrischer Status im Schlaf (ausgehend von der linken Hemisphäre) darstellte, wurde zusätzlich Dexamethason gegeben. Hierdurch konnte das EEG saniert werden.

Die Patientin besuchte eine Schule für Lernbehinderte. Hier machte sie den Realschulabschluss und absolvierte eine Ausbildung zur Masseurin. Eine erneute Testung im Alter von 26 Jahren zeigte eine deutliche Aufholentwicklung der intellektuellen Fähigkeiten mit einem durchschnittlichen Gesamt-IQ (97 Punkte) und einer Diskrepanz von



15 Punkten zwischen Verbal- und Handlungsteil zu Gunsten des letzteren.

#### IQ-Verlauf Patient 4



Bei dieser Patientin mit CSWS zeigte sich in einer viele Jahre später durchgeführten Verlaufskontrolle eine deutliche Aufholentwicklung der kognitiven Fähigkeiten.

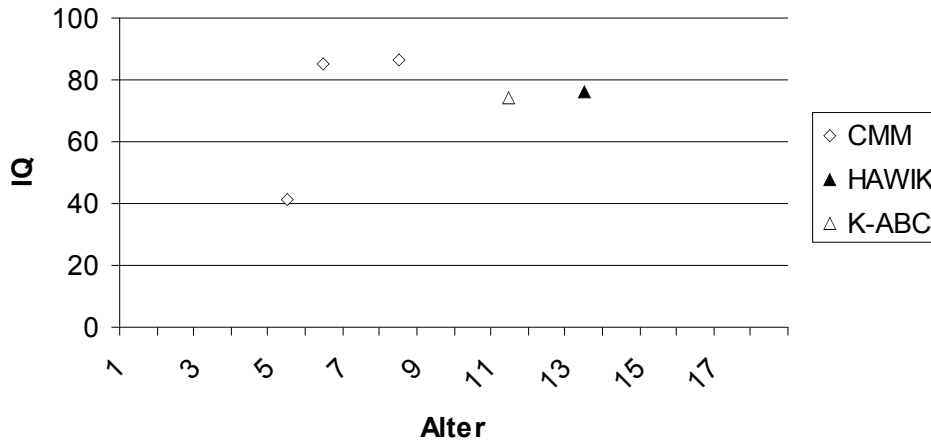
#### Patient 5: K. R., \*1990, weiblich

K. wurde, nach scheinbar komplizierter Schwangerschaft (grünes Fruchtwasser), komplikationslos geboren (APGAR 9, 7, 10) und zeigte eine unauffällige frühkindliche Entwicklung. Eine Schwester der Patientin war auf Grund eines Triple-X-Mosaikes körperlich und geistig behindert. Diese zeigte im EEG eine cerebrale Krampfbereitschaft fokaler Genese und hatte einen Fieberkrampf.

K. erlitt einen ersten, Blitz-Nick-Salaam-artigen Krampfanfall im Alter von 5 Jahren und 2 Monaten. Es folgten atypische Absencen. Ein cCT zeigte sich bis auf eine hochfrontoparietale Atrophie unauffällig. Die Patientin wurde auf Carbamazepin eingestellt. Da sich in der Folge weder das EEG, noch die Anfallssituation besserten, wurde sie im Norddeutschen Epilepsiezentrum vorgestellt. Im EEG stellte sich ein rechts frontaler sharp-slow-wave-Fokus und generalisierte shw im Schlaf, allerdings kein bioelektrischer Status, dar. Mit einem IQ von 41 Punkten in der CMM zeigte sich K. bei der ersten psychologischen Testung deutlich geistig retardiert. Im MRT fiel eine geringe Betonung der äußeren Liquorräume ohne eindeutigen Krankheitswert auf. Es wurde die Diagnose atypische benigne Partialepilepsie gestellt und die antikonvulsive Therapie geändert. Statt Carbamazepin erhielt die Patientin Sultiam und Clobazam. Hierunter kam es zu

Anfallsfreiheit und einer dauerhaften Sanierung des EEGs. K. zeigte zeitnah eine deutliche Aufholentwicklung (+ 44 IQ-Punkte in einem Jahr). Diese stagnierte bei einem IQ im unteren Normbereich. Die Patientin besuchte bei Ende der Beobachtung im Alter von 13 Jahren eine Schule für Lernbehinderte.

### IQ-Verlauf Patient 5



Bei dieser Patientin mit einer atypischen benignen Partialepilepsie zeigte sich nach Sanierung des EEGs zeitnah eine deutliche Aufholentwicklung.

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Stephani für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit durch zahlreiche Ratschläge, Nachbefundung von EEG-Kurven und die geduldige Durchsicht des Manuskriptes.

Frau Dr. v. Ondarza, die alle psychologischen Tests durchgeführt hat, möchte ich ganz herzlich für die Anleitung zur Auswertung der Testergebnisse und unzählige weitere Anregungen und danken.

Schließlich danke ich meinen Eltern und Manuel für ihre persönliche Unterstützung.

**Lebenslauf**

**Name:** Esther Menzel  
**Geburtsdatum:** 14.09.1978  
**Geburtsort:** Neustadt am Rügenberge  
**Familienstand:** ledig

**Ausbildung**

1985 - 1989      Grundschule in Husum (bei Nienburg)  
 1989 - 1991      Orientierungsstufe in Nienburg / Weser  
 1991 - 1998      Hindenburg-Gymnasium in Nienburg / Weser

01/2000 - 08/2000      Sanitätsdienst der Bundeswehr im Rahmen der Ausbildung von  
    Sanitätsoffizieranwärtern

10/2000 - 09/2006      Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-  
    Holstein / Campus Kiel

08/2002              Ärztliche Vorprüfung  
 08/2003              Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 08/2005              Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 11/2006              Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
    Approbation als Ärztin

**Beruflicher Werdegang**

05/2003 – 11/2008      Datenerhebung und- auswertung im Rahmen dieser Dissertation  
 Seit 11/2006              Assistenzärztin im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Abteilung  
    Innere Medizin