

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

SULTIAM REDUZIERT ROLANDISCHE SHARP WAVES IM
ELEKTROENZEPHALOGRAMM BEI BENIGNEN PARTIAL -
EPILEPSIEN MIT ZENTROTEMPORALEN SPIKES (BECTS) DES
KINDESALTERS

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

vorgelegt von

BIRTE BITTNER

aus Eckernförde

Kiel 2013

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Muhle

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Lang

Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.04.2014

gez.: Priv.-Doz. Dr. van Baalen

Inhalt

1	Einleitung	2
1.1	Die Rolando-Epilepsie.....	2
1.2	Sultiam.....	6
1.3	Fragestellung	8
2	Methodik	9
2.1	Auswahl des Patientenkollektivs	9
2.2	Auswahl der Elektroenzephalogramme.....	10
2.3	EEG-Analyse	10
2.4	Datenanalyse.....	12
3	Ergebnisse	13
3.1	Patientenkollektiv	13
3.2	Vorhandene EEGs	16
3.3	Zielgrößen.....	17
3.3.1	Primäre Zielgröße.....	17
3.3.2	Sekundäre Zielgrößen	19
3.3.3	Verlaufskontrollen außerhalb des Untersuchungszeitraums	25
4	Diskussion	26
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	26
4.2	Methodenkritik	34
4.3	Ausblick.....	35
5	Zusammenfassung	36
6	Literaturverzeichnis	37
7	Anhänge	41
8	Danksagung	43
9	Lebenslauf	44

1 Einleitung

1.1 Die Rolando-Epilepsie

Die Rolando-Epilepsie stellt mit 10-15 Prozent aller im Kindesalter auftretenden Epilepsien die häufigste kindliche Partialepilepsie dar. In der Klassifikation der ILAE (International League Against Epilepsy) wird sie als „Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal Spikes (BECTS)“ bezeichnet und den genetisch bedingten fokalen Epilepsien zugeordnet (1). Benannt ist die Rolando-Epilepsie nach dem italienischen Anatomen Luigi Rolando (1773 – 1831). In der zentrotemporalen Rolando-Region des Gehirns liegt die irritative Zone, welche die bei dieser Epilepsieform im Elektroenzephalogramm (EEG) auftretenden charakteristischen zentrotemporalen Spitzenpotentiale (sharp waves oder centrotemporal spikes) generiert. Diese Region liegt anatomisch im Bereich um den Sulcus cerebri centralis. Die Furche, welche den Lobus parietalis (Scheitellappen) und den Lobus frontalis (Stirnappen) voneinander abgrenzt, wird dementsprechend auch als Rolandische Furche bezeichnet (2).

Die Inzidenz der Rolandischen Epilepsie beträgt 6,2 - 21 auf 100000 Kinder in einem Alter unter 15 Jahren (3), die Prävalenz wird mit 1/500 bis 1/1000 beziehungsweise 15% bei Kindern zwischen 1 und 15 Jahren mit epileptischen Anfällen angegeben (4,5). Die Erkrankung kommt bei Jungen 1,5-mal häufiger vor als bei Mädchen, wobei die Anfälle bei beiden Geschlechtern mit einem Häufigkeitsgipfel vom fünften bis neunten Lebensjahr auftreten (6). 10 % der betroffenen Kinder haben schon im Säuglingsalter Fieberkrämpfe, überdurchschnittlich häufig haben sie Neugeborenenkrämpfe. Es wird von einer genetischen Disposition ausgegangen, weil sharp waves bei den Geschwistern der Patienten sowie familiäre Epilepsien bei 20-30 % der betroffenen Kinder vorkommen (6). Dies ist jedoch noch Gegenstand der Diskussionen in der aktuellen Forschung.

Die Definition der ILAE fordert für die Rolando-Epilepsie einen unauffälligen neurologischen und mentalen Status, eine normale Entwicklung der Kinder und das Fehlen struktureller Hirnläsionen (1). In unterschiedlichen Untersuchungen wurden Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Rolando-Epilepsie und Teilleistungsstörungen gefunden, insbesondere visuomotorische Koordinations- sowie Konzentrationsstörungen, Sprachentwicklungsverzögerungen und Dyslexie (6,7,8). Dooze und Mitarbeiter postulieren

die Hypothese einer hereditären zerebralen Hirnreifungsstörung (Maturationsstörung). Die mit fokalen sharp waves einhergehende genetisch bedingte Störung kann sich danach in weiteren sehr variablen, auch nicht-epileptischen Symptomen und Befunden manifestieren. Zu nennen sind hier andere benigne Epilepsieformen wie das Landau-Kleffner-Syndrom und das Pseudo-Lennox-Syndrom, primäre Entwicklungsretardierung bis hin zu klinisch asymptomatischen Fällen (9,10,11).

Der typische Rolandische Anfall manifestiert sich als fokaler hemifazialer Anfall mit sensomotorischen Entäußerungen im Schlund-Mund-Wangengebiet, ausgehend von den entsprechenden primären motorischen und sensiblen Hirnarealen unter Einbeziehung der motorischen Sprachregion. Parästhesien im Bereich der Mundhöhle und des Gesichtes, Sprechstörungen, vermehrter Speichelfluss, Würgen und ein Gefühl der Atembeklemmung durch Beteiligung der Larynx- und Pharynxmuskulatur sowie tonische Krämpfe der Kaumuskulatur oder der Gesichtsmuskulatur sind typisch. Das Bewusstsein ist bei dieser Form der Anfälle nicht beeinträchtigt, allerdings kann der Eindruck einer Bewusstseinsstörung entstehen, wenn die Kinder sich sprachlich nicht klar äußern können. Die oftmals postiktal über die motorischen Anfallserscheinungen hinaus bestehende Dysarthrie oder Sprechunfähigkeit gilt als ein diagnostisch wegweisendes Symptom. Ein Anfall dauert typischerweise einige Sekunden bis wenige Minuten. Auch epileptische Anfälle mit sensomotorischer Halbseitensymptomatik kommen vor. Häufiger jedoch als diese für die Rolando-Epilepsie charakteristischen fokalen Anfälle entwickeln sich in 2/3 aller Patienten sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTKA) (6). Diese GTKA und auch die sensomotorischen Anfälle treten vorwiegend aus dem Schlaf heraus auf, gehäuft unmittelbar nach dem Einschlafen oder vor dem Erwachen. Das Bewusstsein ist bei diesen Anfällen aufgehoben. Die Anfallshäufigkeit variiert individuell sehr stark zwischen vereinzelten Anfällen pro Jahr bis hin zu mehreren Anfällen pro Nacht. Ein Status epilepticus kann vorkommen, ist jedoch selten (6).

Im EEG lassen sich als charakteristisches Merkmal der Rolando-Epilepsie zentrotemporale sharp waves (CTS) nachweisen. Diese sharp waves stellen interiktale Graphoelemente dar, welche sich im typischen Fall aus fünf Phasen zusammensetzen. Einer kurzen Prä-Negativität folgt eine scharfe positive Welle (sharp wave), es schließen sich dann eine scharfe negative Welle sowie eine langsame positive und eine letzte langsame negative Welle (slow wave) an (10,12). Die Morphologie der fünf Komponenten zeigt Abbildung 1. Jedoch treten diese sharp

waves nicht ausschließlich zentrottemporal über der Rolando-Region auf, sie sind gelegentlich auch parietal und occipital zu finden und können sich sowohl über benachbarte Areale ausbreiten als auch die Lokalisation wechseln. Daneben treten gleichzeitig bestehende, voneinander unabhängige Multifoci auf, welche unilateral (60%) oder bilateral (40%) lokalisiert sein können. Bei Dösigkeit und im Schlaf kommt es in der Regel zu einer Aktivierung der auch im Wach-EEG nachweisbaren Herde, neue Herde können hinzutreten und das Ausmaß der epileptischen Aktivität kann deutlich zunehmen. Nicht immer sind alle 5 Phasen der Potenziale vorhanden, kennzeichnend ist aber der monomorphe Charakter. Seltener kann das Wach-EEG auch unauffällig sein, so dass der Fokus erst im Schlaf-EEG sichtbar wird.

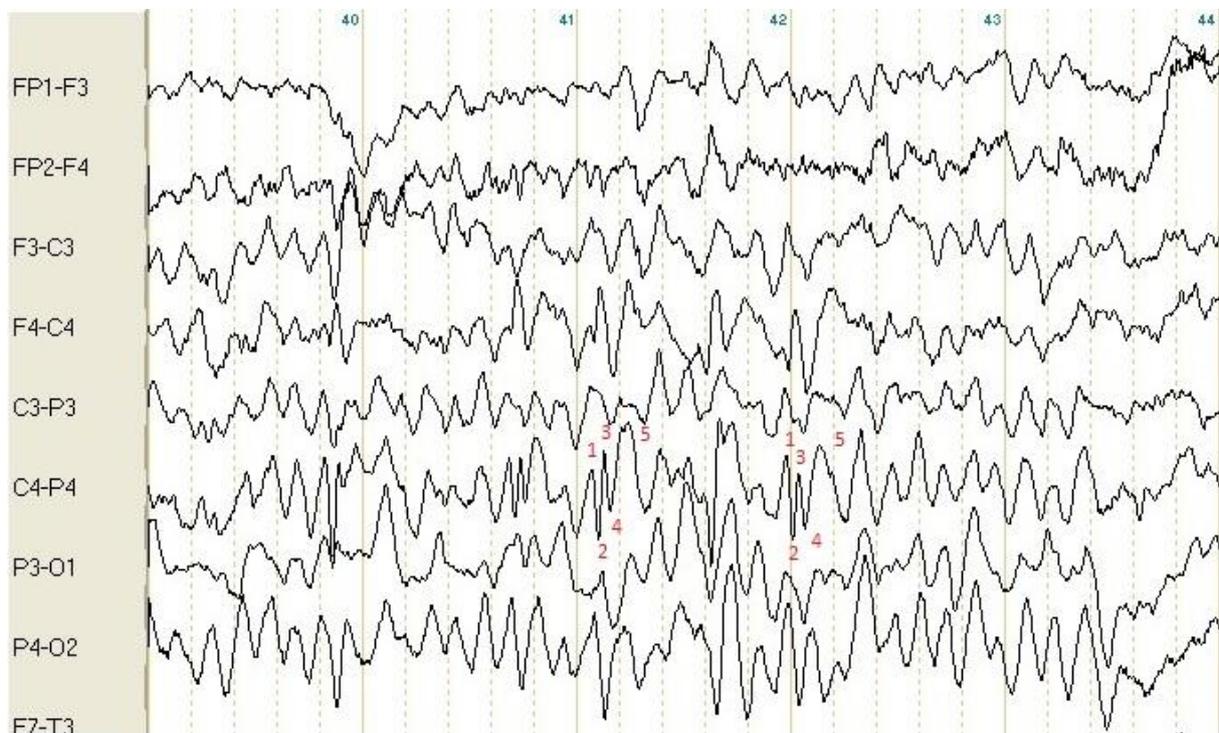


Abbildung 1: Morphologie typischer präzentraler fokaler sharp waves bei der Rolando-Epilepsie. Die fünf Phasen des sharp slow wave-Komplexes, bestehend aus Prä-Negativität (1), scharfer positiver Welle (2), scharfer negativer Welle (3), langsamer positiver Welle (4) und langsamer negativer Welle (5), sind durch rote Zahlen markiert (aus dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Neuropädiatrie).

Die meist charakteristischen Anfallssymptome samt EEG-Befund führen in der Regel direkt zur Diagnose der Rolando-Epilepsie. Differentialdiagnostisch sind strukturell bedingte Epilepsien oder Epilepsien unklarer Ursache mit komplex-fokalen Anfällen, genetisch bedingte Epilepsien mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen beim beziehungsweise nach dem Aufwachen sowie andere selbstlimitierende Epilepsien bzw. Syndrome wie zum Beispiel das Pseudo-Lennox-Syndrom abzugrenzen. Bei dem Pseudo-Lennox-Syndrom handelt es sich um eine atypische selbstlimitierende Partialepilepsie, bei der ähnliche Anfälle und EEG-Veränderungen wie bei der Rolando-Epilepsie vorkommen. Das Vollbild der Erkrankung ist allerdings durch zusätzliche Anfallstypen wie negative Myoklonien, atonische Nickanfalle, atonisch-astatische Anfälle und atypische Absencen charakterisiert (6). Im non-REM-Schlaf treten im EEG meist lang anhaltende bioelektrische EEG-Entladungen auf. Außerdem fallen schon früh vor oder nach Beginn der Epilepsie neurologische und kognitive Störungen wie visuomotorische Koordinationsprobleme, Sprachentwicklungsverzögerungen und Orientierungsstörungen auf (6). Die Abgrenzung zu anderen fokalen, z.B. strukturell bedingten Epilepsien, gelingt unter anderem durch die Bildgebung. Generalisierte Epilepsien lassen sich in der Regel durch hierbei typische EEG-Veränderungen (generalisierte spike-wave-Komplexe) abgrenzen.

Die Rolando-Epilepsie zeichnet sich durch eine gute Prognose aus (13), die Anfälle sistieren in der Regel auch ohne Therapie bis zum sechzehnten Lebensjahr (14,15). Daher wurde diese Epilepsie in der alten ILAE-Klassifikation bisher auch als benigne Partialepilepsie bezeichnet (16). In der neuesten ILAE-Klassifikation (1) allerdings wird vorgeschlagen, den Begriff „benigne“ durch „selbstlimitierend“ zu ersetzen, da bei den „benignen Partialepilepsien“ die Spontanremission bis zur Pubertät ein Hauptcharakteristikum darstellt. In einigen Fällen kann der Verlauf durch kognitive Einbrüche gekennzeichnet sein, also durchaus nicht benigne sein. Es gibt Ausnahmefälle, in denen bis in das Erwachsenenalter Residuen bestehen bleiben. In einer Studie von Doose und Mitarbeitern von 1988 korrelierte das Alter bei Beginn der Epilepsie nicht mit der Schwere des Verlaufs (17). In einer Studie von Kramer und Mitarbeitern wird das Auftreten des ersten Anfalls vor dem dritten Lebensjahr als einziger Prädiktor für einen Krankheitsverlauf mit einer hohen Anzahl von Anfällen beschrieben (18).

Die medikamentöse Therapie der Rolando-Epilepsie erfolgt international nicht nach einheitlichen Richtlinien. In der internationalen Literatur gilt Carbamazepin als Mittel der ersten Wahl (19,20,21). In Deutschland und der Schweiz hat sich die Erstbehandlung mit

Sultiam durchgesetzt (22); als Mittel der zweiten Wahl werden hier Clobazam und Carbamazepin eingesetzt. In einer Studie von Hughes 2010 wurden Empfehlungen aus 96 Artikeln bezüglich der Therapie betrachtet, hier wurde der Frage nachgegangen, ob grundsätzlich eine Therapie dieser „gutartigen“ Epilepsie erfolgt. Während sich 2/3 der Autoren für eine Therapie aussprechen, war dies bei 1/3 nicht der Fall. In den internationalen Studien wurden Carbamazepin und Valproinsäure als Medikamente der ersten Wahl favorisiert (23).

Bei seltenen Anfällen, die den Patienten nicht erheblich beeinträchtigen, kann auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden. Diese wird notwendig, wenn die Anfallsfrequenz hoch ist oder rezidivierende, beeinträchtigende Anfälle auftreten. Auch die Einstellung der Eltern kann den Ausschlag für oder gegen eine Behandlung geben, bei großer Beunruhigung und Angst vor weiteren generalisierten Anfällen sprechen sich die Eltern zum Teil auch bei geringer Anfallsfrequenz für eine medikamentöse Therapie aus.

1.2 Sultiam

Sultiam wird von dem Hersteller Desitin unter dem Handelsnamen Ospolot® produziert und ist als Filmtablette in Dosierungen von 50 mg und 200 mg erhältlich. Die chemische Bezeichnung lautet 2-(4-Sulfamoylphenyl)-1,2-thiazinan-1,1-dioxid, die Strukturformel zeigt Abbildung 2. Strukturell bestehen keine Gemeinsamkeiten mit anderen Antikonvulsiva. Sultiam ist ein Sulfonamid-Derivat, welches eine chemische Verwandtschaft mit Sulfanilamid und Azetazolamid aufweist, jedoch weder antibakterielle Eigenschaften noch eine diuretische Wirkung besitzt. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig bekannt. Sultiam ist ein cerebraler Carboanhydrase-Inhibitor (in geringerem Ausmaß auch ein Inhibitor der Erythrozyten-Carboanhydrase) und entfaltet seine Wirkung über einen Stoffwechseleffekt, der eine azidotische Stoffwechsellaage des Gehirns bewirkt, was zur Herabsetzung der Erregbarkeit von Nervenzellen führt (24,25). In einer Studie an isolierten Neuronen von Meerschweinchen konnte gezeigt werden, dass Sultiam zudem durch Verminderung des Natriumeinstroms in die Nervenzelle die Erregbarkeit reduziert (26).

Sultiam wird oral appliziert, die Resorptionsrate über den Gastrointestinaltrakt (besonders über den oberen Dünndarmabschnitt) beträgt 90 %. Im Plasma ist der Wirkstoff zu etwa 29 % an Proteine gebunden. Die Ausscheidung erfolgt zu 80-90 % mit dem Urin, zu 10-20 % nach

biliärer Sekretion mit den Faeces. Die Angaben über den mit dem Urin unverändert ausgeschiedenen Anteil der Dosis variieren zwischen 32 % (27,28) und 60 % (29).

Die Halbwertszeit von Sultiam beträgt vier bis sechs Stunden (6,17), daher wird die Tagesdosis in der Regel auf zwei bis drei Einzelgaben verteilt. Die volle Wirksamkeit wird bei einer Erhaltungsdosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag (entsprechend 100-200 mg/d beim Kleinkind und 150-300 mg/d beim Schulkind) und einem Wirkspiegel von 0,5-3 mg/l erreicht, höhere Spiegel scheinen keine bessere Wirksamkeit zu erzielen (6,17). In der Regel wird auf Spiegelbestimmungen allerdings verzichtet. Im klinischen Einsatz erfolgt bei Therapieresistenz eine Dosissteigerung bis 10 mg/kg Körpergewicht. Die Erhaltungsdosis kann einschleichend in einer Woche erreicht werden. Die maximale Plasmakonzentration nach einmaliger oraler Gabe wird nach vier bis fünf Stunden gemessen (17,27). Ein konstanter Plasmaspiegel („steady state“) entsteht nach zwei bis drei Tagen (6). Als Nebenwirkungen werden Magen-Darm-Beschwerden, Parästhesien der Extremitäten und des Gesichts, Kopfschmerzen, Müdigkeit und paroxysmale Hyperpnoe, Tachypnoe, Dyspnoe, Schwindel, Appetitlosigkeit sowie Gewichtsabnahme beschrieben. Die Hyperpnoe wird als Ausdruck der respiratorischen Kompensation der auftretenden metabolischen Azidose gesehen (30). Nach klinischer Erfahrung stellt dies im Kindesalter die häufigste Nebenwirkung dar.

Zudem kann das Risiko von Nebenwirkungen durch Carboanhydrase-Hemmung verstärkt werden, wenn Sultiam zusammen mit anderen Carboanhydrase-Hemmern eingenommen wird (z. B. Acetazolamid, Topiramate); hierzu zählen Nierensteinbildung, metabolische Azidose, Hämodilution und Elektrolytveränderungen (27).

Sultiam ist zur Behandlung der Rolando-Epilepsie als Monotherapie zugelassen. Heute wird Sultiam neben der Rolando-Epilepsie auch bei anderen Epilepsieformen des Kindesalters eingesetzt, die ähnliche EEG-Veränderungen wie die Rolando-Epilepsie aufweisen, so zum Beispiel beim Pseudo-Lennox-Syndrom, beim Landau-Kleffner-Syndrom, beim ESES (electrical status epilepticus during slow wave sleep) und beim Rett-Syndrom (31,32). Zudem wurden auch Daten zur Anwendung beim West-Syndrom publiziert (33).

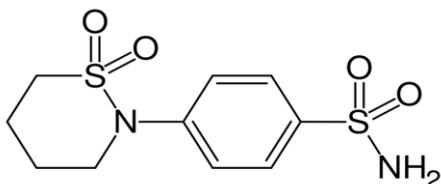


Abbildung 2: Strukturformel Sultiam (24)

1.3 Fragestellung

Sultiam ist zur Therapie der Rolando-Epilepsie in Deutschland zugelassen, wird jedoch international nur selten eingesetzt. Die Wirksamkeit dieses Antikonvulsivums hinsichtlich der Anfallskontrolle bei der Rolando-Epilepsie wurde bereits in Studien untersucht (19,21,22,34), jedoch gibt es kaum Arbeiten, die den Einfluss von Sultiam auf die für diese Epilepsie typischen sharp waves im EEG untersucht haben. Da die Relevanz dieser EEG-Veränderungen für die kognitiven Funktionen der betroffenen Kinder (unabhängig von der Anfallshäufigkeit) in der aktuellen Literatur diskutiert wird, sollen im Rahmen der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Reduziert Sultiam bei Patienten mit Rolando-Epilepsie die Anzahl der sharp waves im EEG gegenüber einer Vergleichsgruppe ohne Sultiamtherapie?
2. Welche klinische Bedeutung haben die Ergebnisse für die Rolando-Epilepsie?

2 Methodik

2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Zur retrospektiven Erhebung der Patientendaten wurden die Archive der Klinik für Neuropädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel und der Universitätskinderklinik der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz verwendet. Für die Auswahl der Patienten galten folgende Einschlusskriterien:

- Auftreten typischer Rolandischer Anfälle (orofacial/unilateral oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aus dem Schlaf)
- Nachweis gut strukturierter fokaler sharp waves und/oder sharp slow waves im EEG (typische Rolando-sharp waves, streckenweise rhythmisch/pseudorhythmisch)
- Beginn der Epilepsie im 2.-12. Lebensjahr
- Fehlende Hinweise auf eine Hirnschädigung (klinisch, ggf. im cMRT)
- Fehlen jeglicher Vormedikation oder Komedikation mit anderen Antiepileptika
- Therapie mit ausreichender Sultiam-Dosis (mind. 5 mg/kg Körpergewicht) für die Gruppe der Kinder mit Sultiam-Therapie
- Ausschluss einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung und somit einer entsprechenden Auswirkung auf den Sultiamstoffwechsel
- Vorhandensein eines Ausgangs-EEGs zum Zeitpunkt des Epilepsiebeginns beziehungsweise vor Therapiebeginn und eines Kontroll-EEGs innerhalb von sechs Monaten nach Epilepsie-/Therapiebeginn

Die Patienten aus Kiel wurden über das Epilepsieregister mittels Diagnoseverschlüsselung aus dem Behandlungszeitraum der Jahre 1994 bis 2004 ausgewählt und auf die Eingangskriterien hin untersucht. Patientendaten aus Mainz standen aus dem Therapiezeitraum der Jahre 1998 bis 2004 zur Verfügung. Bei der Auswahl der Patienten wurden alle Fälle mit der Diagnose „Rolando-Epilepsie“ auf die geforderten Eingangskriterien hin geprüft. Die Diagnoseverschlüsselungen und damit die Patientenauswahl wurden durch Beurteilung aller Einträge sowohl ambulanter als auch stationärer Krankenakten überprüft, ergänzt durch die Analyse aller EEGs, so dass der Krankheitsverlauf lückenlos nachzuvollziehen war. Bei Bestätigung der Diagnose erfolgte der Einschluss der Patienten. Unklare Fälle wurden nicht in das Kollektiv aufgenommen. In den Fällen, in denen einzelne Informationen fehlten, zum Beispiel

durch Umzug des Kindes oder Erstabbetreuung in einer anderen Klinik, wurden die entsprechenden behandelnden Ärzte kontaktiert, um die Daten zu vervollständigen. Erhoben wurden das Geburtsdatum des Kindes, das Geschlecht, das Auftreten des ersten und aller folgenden dokumentierten Anfälle, der Beginn und die Dosierung der Sultiamtherapie, das Fehlen einer Therapie sowie die Anzahl und die Ableitungsdaten der EEGs. Die EEGs und Akten von 39 Kindern wurden eingeschlossen und ausgewertet. Die Patienten wurden in eine Therapiegruppe (29 Fälle) und eine Kontrollgruppe ohne jegliche Therapie (10 Fälle) unterteilt.

2.2 Auswahl der Elektroenzephalogramme

Der Zeitpunkt der EEG-Ableitungen wurde für jeden Patienten erfasst, sowohl zum Krankheitsbeginn beziehungsweise zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn (Ausgangs-EEG zum Zeitpunkt T0) als auch zum Kontrollzeitpunkt innerhalb von sechs Monaten (Kontroll-EEG zum Zeitpunkt T1). Im zweiten Schritt wurde die genaue Anzahl der sharp waves analysiert. 85 EEGs wurden ausgewertet (keine gerade Anzahl, da bei einigen Patienten Schlaf- und Wach-Ableitung in einem EEG zusammengefasst waren, bei anderen Patienten Wach-EEG und Schlaf-EEG in zwei Ableitungen erfolgten). Die zusätzliche Auswertung weiterer Kontroll-EEGs aus einem Zeitraum zwischen sechs und zwölf Monaten nach der ersten Ableitung (Zeitpunkt T2) wurde durchgeführt, konnte jedoch aufgrund mangelnder Fallzahlen nicht für statistische Erhebungen herangezogen werden.

2.3 EEG-Analyse

Die Ableitung der EEGs war bei allen Patienten nach dem 10-20-System erfolgt. Dieses international gebräuchliche Ableiteschema erläutert Anhang 7.3. Zu Beginn der Analyse wurden in den jeweiligen EEGs entsprechend der in der Praxis üblichen Vorgehensweise zunächst die Vigilanzstadien Wachheit, Dösigkeit (Schlafstadium I) und Schlaf (Schlafstadium II) markiert. Dafür gelten die folgenden Definitionen nach Rechtschaffen und Kales (35):

1. Der Wach-Anteil zeichnet sich aus durch das Vorhandensein von über 50 % Grundaktivität in einer Epoche (die Grundaktivität ist altersabhängig, in dieser Altersstufe oft Theta-/Alpha-Aktivität).
2. Das Schlafstadium 1 (Dösigkeit) ist gekennzeichnet durch den Zerfall der Grundaktivität (z.B. der Theta-/Alpha-Aktivität) und Entstehung einer unregelmäßigen, meist relativ flachen Aktivität von langsameren Theta- und Delta-Wellen über mehr als die Hälfte der Epoche bis zum Auftreten von Vertexwellen.
3. Das Schlafstadium 2 (leichter Schlaf) ist definiert durch Epochen mit mindestens einer Schlafspindel (14/s-Spindeln) und/oder einem K-Komplex neben den Vertexwellen.
4. Das Schlafstadium 3 (mittlerer Schlaf) zeigt Delta-Aktivität mit 2/s Wellen oder langsamerer Aktivität mit Amplituden von $75\mu\text{V}$ oder mehr über 20-50 % einer Epoche, es treten Einlagerungen von Schlafspindeln auf, jedoch in geringerer Zahl.
5. Im Schlafstadium 4 (tiefer Schlaf) findet sich in über 50 % einer Epoche die zuvor genannte Delta-Aktivität.

Die Abschnitte der Ruheableitung wurden ausgewertet. Wachaufzeichnungen, welche unter Provokation durch Hyperventilation und Fotostimulation entstanden waren, wurden von der Beurteilung ausgenommen. Für jedes Vigilanzstadium wurden jeweils maximal fünf Minuten ausgewertet. Hierbei wurde der Beginn der Epoche als Startpunkt festgelegt. Dieser und das Ende des jeweiligen untersuchten EEG-Abschnitts wurden mit genauer Angabe der Uhrzeit festgehalten, welche durch das EEG-Programm bei der Ableitung aufgezeichnet wird, so dass sich später die Dauer des Zeitraumes und somit die Anzahl der sharp waves pro Minute berechnen ließen.

Die Auswertung der EEGs eines Patienten zum Ausgangszeitpunkt T0 und zum Kontrollzeitpunkt T1 erfolgte durch dieselbe Person, in Unkenntnis der Identität und Gruppenzugehörigkeit des Kindes. Die Beurteilung der EEGs erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms BESA (Brain Electrical Source Analysis). Einzelne typische sharp waves wurden markiert, das Programm kennzeichnete dann automatisch weitere entsprechende Potentiale im EEG. Es erfolgte zusätzlich eine visuelle Kontrolle aller maschinellen Markierungen, so dass Artefakte sicher ausgeschlossen wurden. Die Markierungen wurden gespeichert. Bei Patienten, die mehrere unabhängige Rolandische Foci im EEG aufwiesen, wurde die Anzahl der sharp waves aller Foci zusammengefasst. Einen typischen Rolando-Fokus in der Darstellung des BESA-Programms zeigt Abbildung 3.



Abbildung 3: Darstellung eines typischen Fokus mit Rolandischen sharp waves im Computerprogramm BESA (aus dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Neuropädiatrie)

2.4 Datenanalyse

Als primäre Zielgröße wurde die Differenz der sharp waves pro Minute zwischen T0 und T1 im Wach-EEG der Therapie- und der Kontrollgruppe verglichen. Als sekundäre Zielgrößen wurden die Differenzen beider Gruppen im Schlaf-EEG sowie die Differenzen zwischen T0 und T1 jeweils innerhalb der Therapie- und der Kontrollgruppe für beide Vigilanzstadien definiert. Die Einordnung der Differenzen der sharp waves in der Schlafphase als sekundäre Zielgröße erfolgte aufgrund der geringen Zahl an Schlafableitungen zum Kontrollzeitpunkt T1.

Nach der Auszählung der sharp waves und Berechnung der sharp waves pro Minute erfolgte eine tabellarische Dokumentation der ermittelten Daten. Statistische Analysen wurden mit dem Programm SPSS (Version 17.0 für Windows) durchgeführt. Es resultierte eine Analyse der Gruppenunterschiede mittels Wilcoxon-Test (U-Test) als nicht-parametrischer Test für verbundene sowie für nicht verbundene Stichproben. Dabei wurde eine Signifikanz für

$p < 0.05$ angenommen. Für den Vergleich der Häufigkeit von epileptischen Anfällen in beiden Patientengruppen wurde Fishers exakter Test angewandt.

Initial wurden die EEGs in die Vigilanzstadien Wachheit, Dösigkeit (Schlafstadium I) und Schlaf (Schlafstadium II) eingeteilt. Da jedoch bei bereits geringer Fallzahl zudem nicht für jeden Patienten im Verlauf ein Dösigkeits- und ein Schlaf-EEG vorlagen, wurden die Schlafstadien Dösigkeit und Schlaf zur Auswertung als Schlafphase zusammengefasst. Hierfür wurde die Anzahl der sharp waves der beiden Vigilanzstadien addiert und der Mittelwert errechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Gesamtkollektiv

Das Kollektiv umfasste 39 Patienten. 19 Patienten stammten aus Mainz und 20 aus Kiel, darunter waren 20 Jungen (51,3 %) und 19 Mädchen (48,7 %), die zum Zeitpunkt des Epilepsiebeginns zwischen drei und zwölf Jahre alt waren. Die Therapiegruppe unter Sultiamtherapie umfasste 29 Fälle (Alter bei dem Ausgangs-EEG 3-12 Jahre, Median 7 Jahre) und die Kontrollgruppe ohne Therapie 10 Fälle (Alter bei dem Ausgangs-EEG 4-9 Jahre, Median 9 Jahre).

3.1.2 Vergleich der Ausgangsbedingungen der Untergruppen Mainz und Kiel

Vor Beginn der Auswertungen erfolgte zunächst der Vergleich beider Untergruppen des aus Mainzer und Kieler Patienten zusammengesetzten Kollektivs, um einen Zentrumseffekt auszuschließen. Hier konnte gezeigt werden, dass hinsichtlich der Altersverteilung und der Anzahl der sharp waves pro Minute in den Vigilanzstadien Wachphase und Schlaf sowohl im Ausgangs-EEG als auch im Kontroll-EEG kein signifikanter Unterschied zwischen den Mainzer und Kieler Patienten bestand.

3.1.3 Vergleich der Ausgangsbedingungen der Therapiegruppe und der Kontrollgruppe

Zur Prüfung der Ausgangsbedingungen wurden die Therapiegruppe und die Kontrollgruppe bezüglich der Altersverteilung, der Ausgangszahl der sharp waves im EEG bei Erstuntersuchung zum Zeitpunkt T0, der Anzahl der insgesamt ausgewerteten Minuten sowie

der Häufigkeit der Anfälle vor Erstuntersuchung und der Größe des Kontrollintervalls untersucht, um eine Vergleichbarkeit der Gruppen sicherzustellen.

3.1.3.1 Altersverteilung

Die Patienten der Therapiegruppe waren zum Zeitpunkt des Ausgangs-EEGs zwischen 3 und 12 Jahre alt (Median 7), die der Kontrollgruppe zwischen 4 und 9 Jahre (Median 9). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,91$).

3.1.3.2 Ausgangszahl der sharp waves

Es fand sich bezüglich der Anzahl der sharp waves im Ausgangs-EEG zum Zeitpunkt T0 im Vergleich der Therapiegruppe mit der Kontrollgruppe für beide Vigilanzstadien kein signifikanter Unterschied (Wachheit: $p=0,34$, Schlaf: $p=0,16$).

3.1.3.3 Anzahl der ausgewerteten Minuten

Hinsichtlich der Anzahl der ausgewerteten Minuten zeigte sich in beiden Vigilanzstadien zum Ausgangszeitpunkt T0 jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Wachheit: $p=0,76$, Schlaf: $p=1,0$).

3.1.3.4 Häufigkeit der epileptischen Anfälle

In der Therapiegruppe ($N=29$) hatten 5 Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (T0) einen epileptischen Anfall und 24 Patienten zwei Anfälle erlitten. In der Kontrollgruppe ohne antikonvulsive Therapie ($N=10$) hatten zum Zeitpunkt T0 jeweils 5 Patienten einen und 5 Patienten zwei Anfälle gezeigt. Der Unterschied in der Häufigkeit der epileptischen Anfälle zum Zeitpunkt T0 für beide Gruppen war nach Analyse mittels Fishers exaktem Test nicht signifikant ($p=0,09$).

3.1.3.5 Kontroll-Intervall zwischen Zeitpunkt T0 und T1

Die Ableitung des Kontroll-EEGs zum Zeitpunkt T1 erfolgte entsprechend der Wiedervorstellung des jeweiligen Patienten in einem Zeitraum innerhalb von sechs Monaten nach dem Ausgangszeitpunkt T0. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Kontroll-Intervalls im Vergleich der Therapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe ohne Therapie ($p=0,02$). Das Intervall betrug in der Therapiegruppe 6-130 Tage (Median 48), in der Kontrollgruppe 23-174 Tage (Median 101).

Es zeigte sich somit, dass sich die beiden zu vergleichenden Gruppen hinsichtlich der vier erstgenannten Ausgangsparameter, insbesondere in der Häufigkeit der sharp waves zu Beginn der Epilepsie, nicht signifikant unterschieden. Es bestand also kein unterschiedliches Ausmaß an EEG-Veränderungen bei beiden Gruppen zu Beginn der Erkrankung. Im Vergleich der Kontrollintervalle ergab sich ein signifikanter Unterschied. Die Übersicht zeigt Tabelle 1.

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
N	29	10	
Alter (Jahre)	7 (3-12)	9 (4-9)	0,91
sw/Minute Wachheit	12 (0-64)	7 (2-25)	0,34
sw/Minute Schlaf	40 (6-76)	46 (30-72)	0,16
Ableitdauer Wachheit (Min)	5 (1-5)	5 (2-5)	0,76
Ableitdauer Schlaf (Min)	4 (3-5)	4 (3-5)	1,00
Anfallshäufigkeit (1 Anfall/2 Anfälle)	5 /24 (17%/83%)	5/5 (50%/50%)	0,09
EEG-Intervall (Tage)	48 (6-130)	101 (23-174)	0,02

Tabelle 1: Ausgangsbedingungen zum Vergleich der Gruppen zum Zeitpunkt T0.

N=Gruppengröße, Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Epilepsiebeginns in Jahren (Median, min-max), sw/Minute=sharp waves pro Minute im Vigilanzstadium Wachheit und Schlaf im Ausgangs-EEG zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Median, min-max), Ableitdauer in Minuten=Anzahl der ausgewerteten Minuten im Ausgangs-EEG (Median, min-max), Anfallshäufigkeit=Zahl der epileptischen Anfälle vor Erstuntersuchung, EEG-Intervall=Abstand der EEG-Untersuchungen zwischen T0 und T1 in Tagen (Median, min-max).

3.2 Vorhandene EEGs

Bei allen Patienten wurde zu den Zeitpunkten T0 und T1 jeweils eine EEG-Ableitung durchgeführt. Die Aufteilung dieser EEGs nach Vigilanzstadien sowie die Gruppenzugehörigkeit der Patienten zeigt Tabelle 2. Die in der Tabelle genannten Verteilungen resultieren aus der Tatsache, dass einerseits nicht zu jedem Kontrollzeitpunkt jeweils ein Wach- und ein Schlaf-EEG abgeleitet wurden und andererseits bei einer Schlafableitung zuvor nicht immer jedes Vigilanzstadium durchlaufen wurde.

Vigilanzstadium	Gruppe	Zeitpunkt T0	Zeitpunkt T1
Wachphase	Therapiegruppe	27	27
	Kontrollgruppe	10	9
	gesamt	37	36
Schlafphase	Therapiegruppe	26	16
	Kontrollgruppe	8	6
	gesamt	34	22

Tabelle 2: Anzahl der vorhandenen EEGs pro Vigilanzstadium zum Zeitpunkt T0 und T1 für die Therapie- und Kontrollgruppe. T0=Zeitpunkt der Erstuntersuchung vor Therapie bzw. bei Krankheitsbeginn, T1=Kontrollzeitpunkt innerhalb von 6 Monaten, Wachphase/Schlafphase=Vigilanzstadium, für welches die genannte Anzahl an EEGs angegeben ist.

3.3 Zielgrößen

3.3.1 Primäre Zielgröße

3.3.1.1 Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe in der Wachphase

Die Therapie- und die Kontrollgruppe wurden hinsichtlich der Differenzen der sharp waves zwischen dem Ausgangszeitpunkt T0 und dem Kontrollzeitpunkt T1 (innerhalb von sechs Monaten) im Wach-EEG miteinander verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,023$), dargestellt in Tabelle 3 und Abbildung 4. In der Therapiegruppe lag der Median vor Therapie bei 12 sharp waves pro Minute und sank nach der Therapie auf 0, während in der Kontrollgruppe der Median zum Ausgangszeitpunkt bei 7 sharp waves pro Minute lag und zum Kontrollzeitpunkt auf 15 stieg. Bei 16 von 29 therapierten Patienten (55%) zeigte sich eine Reduktion der sharp waves im EEG auf 0, was somit einer vollständigen Normalisierung des EEG entspricht. Von den übrigen 13 der 29 Patienten fand sich bei 6 Kindern eine Reduktion der sharp waves, bei einem Kind eine Zunahme und bei 3 Patienten eine unveränderte Anzahl (hier handelte es sich um Patienten, welche in der Wachphase im Ausgangs- und Kontroll-EEG keine sharp waves aufwiesen, sondern nur in der Schlafphase). Von drei Patienten lag keine Kontrolle des Wach-EEG vor. Somit ergab sich insgesamt bei 22 von 29 Patienten (76%) eine Reduktion der sharp waves. In der Kontrollgruppe schwanden bei 3 von 10 Patienten die sharp waves im EEG vollständig.

Wachphase	Therapiegruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
sw/Minute (T0)	12 (0-64)	7 (2-25)	0,023
sw/Minute (T1)	0 (0-29)	15 (0-25)	

Tabelle 3: Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe in der Wachphase.

p-Wert aus dem Wilcoxon-Test für nicht verbundene Stichproben zum Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe im Hinblick auf die Differenzen der sharp waves pro Minute zwischen Zeitpunkt T0 und T1 in der Wachphase. T0=Zeitpunkt der Erstuntersuchung vor Therapie bzw. bei Krankheitsbeginn, T1=Kontrollzeitpunkt innerhalb von 6 Monaten, sw/Minute=sharp waves pro Minute (Median, min-max).

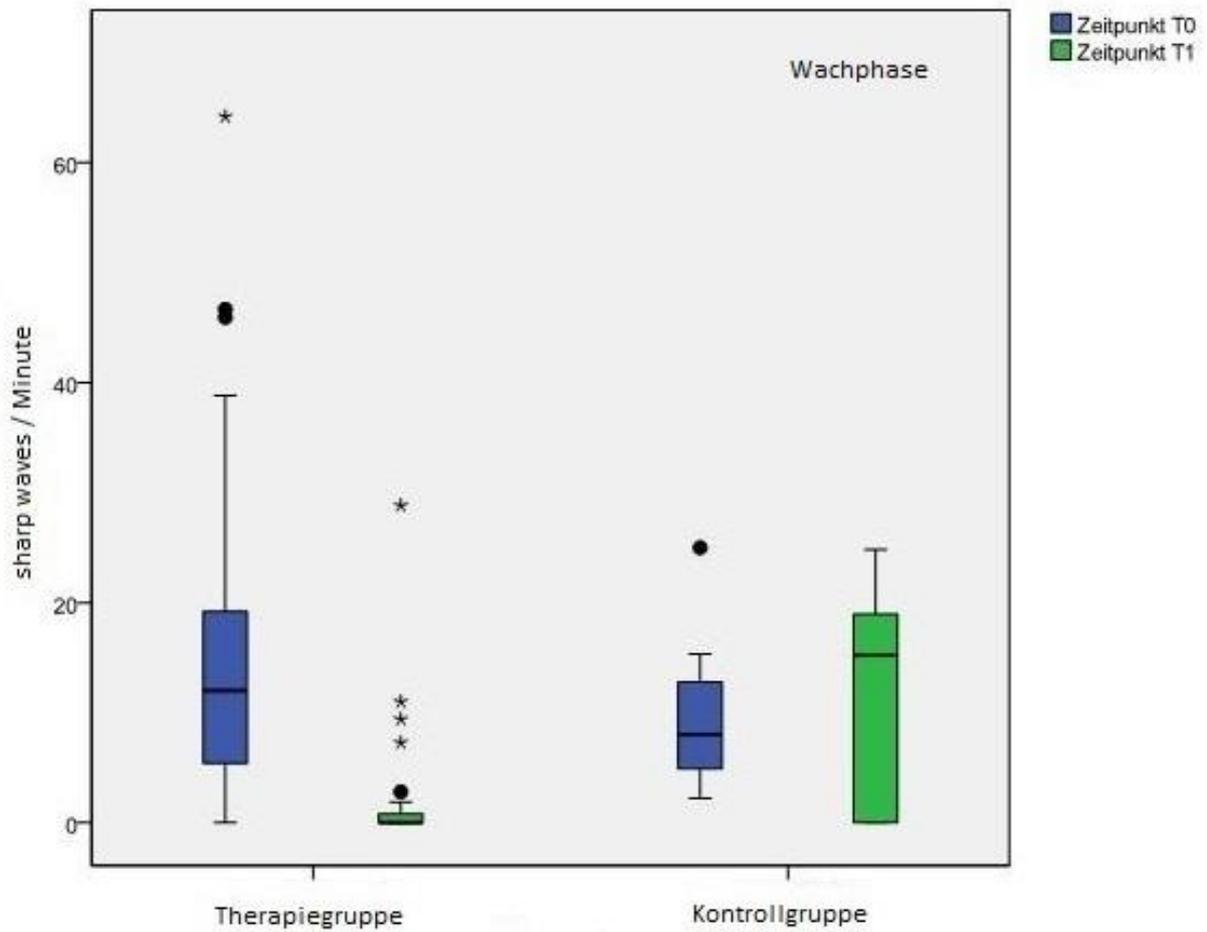


Abbildung 4: Grafische Darstellung (Boxplots) der sharp waves pro Minute zum Zeitpunkt T1 versus T0 für die Therapie- und die Kontrollgruppe in der Wachphase

3.3.2 Sekundäre Zielgrößen

3.3.2.1 Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe in der Schlafphase

Ein Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Differenzen der sharp waves zwischen dem Ausgangszeitpunkt T0 und dem Kontrollzeitpunkt T1 (innerhalb von sechs Monaten) wurde für das Vigilanzstadium Schlafphase (Schlafstadium 1 und Schlafstadium 2 zusammengefasst) durchgeführt, dargestellt in Tabelle 4 und Abbildung 5. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,735$). In der Therapiegruppe lag der Median vor Therapie bei 40 sharp waves pro Minute und sank nach der Therapie auf 0, während in der Kontrollgruppe der Median zum Ausgangszeitpunkt bei 46 sharp waves pro Minute lag und zum Kontrollzeitpunkt auf 22 fiel. Es lagen 16 EEGs für die Therapiegruppe und 6 EEGs für die Kontrollgruppe vor.

Schlafphase	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
sw/Minute (T0)	40 (6-76)	46 (30-72)	0,735
sw/Minute (T1)	0 (0-48)	22 (0-41)	

Tabelle 4: Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe in der Schlafphase.

p-Wert ermittelt durch Wilcoxon-Test für nicht verbundene Stichproben zum Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe im Hinblick auf die Differenzen der sharp waves pro Minute zwischen Zeitpunkt T0 und T1 in der Schlafphase. T0=Zeitpunkt der Erstuntersuchung vor Therapie bzw. bei Krankheitsbeginn, T1=Kontrollzeitpunkt innerhalb von 6 Monaten, sw/Minute=sharp waves pro Minute (Median, min-max).

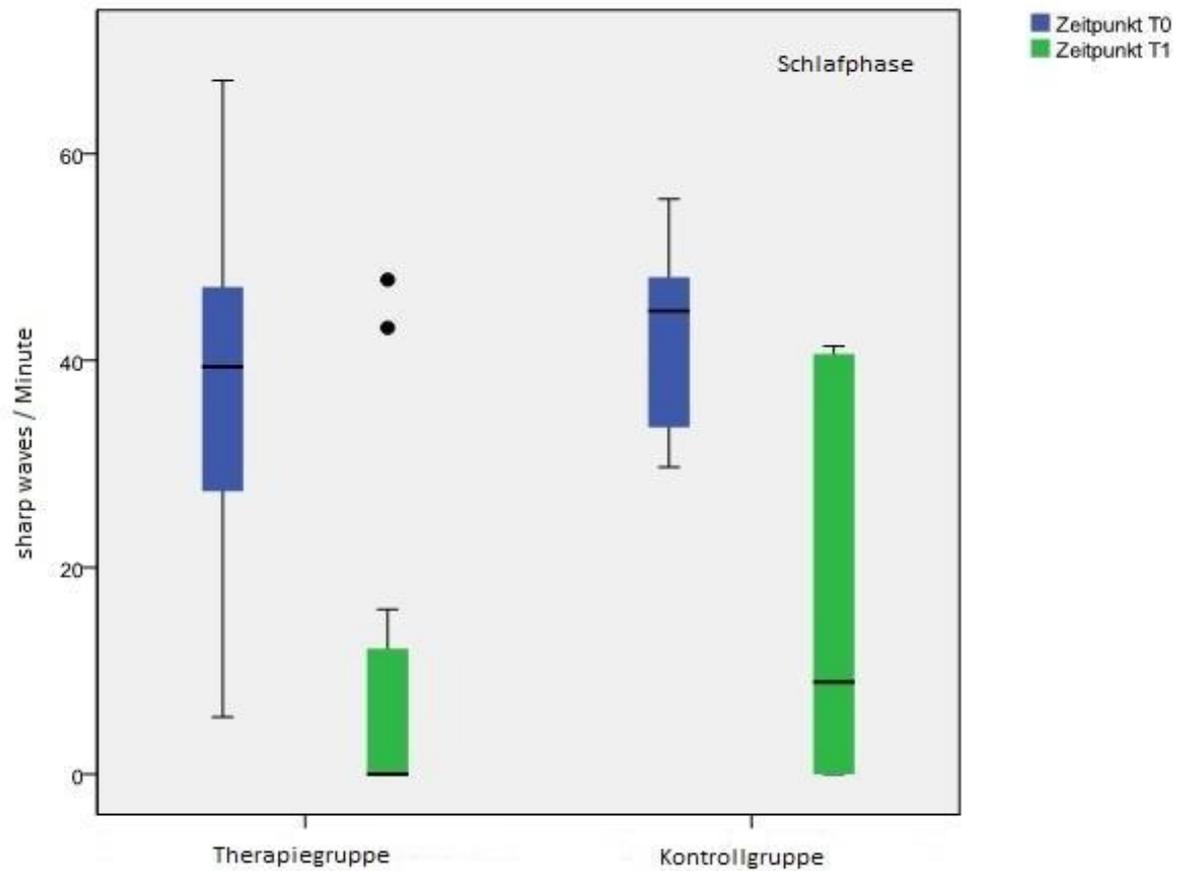


Abbildung 5: Grafische Darstellung (Boxplots) der sharp waves pro Minute zum Zeitpunkt T1 versus T0 für die Therapie- und die Kontrollgruppe in der Schlafphase

3.3.2.2 Intraindividueller Verlauf für die Therapiegruppe

Die Differenz der sharp waves zwischen dem Ausgangszeitpunkt T0 (vor Therapie) und dem Kontrollzeitpunkt T1 innerhalb der Therapiegruppe zeigen Tabelle 5 sowie die Abbildungen 6 und 7. Für die Vigilanzstadien Wachphase und Schlafphase zeigte sich jeweils eine signifikante Abnahme der sharp waves pro Minute im Kontroll-EEG im Vergleich zum Ausgangs-EEG (Wach: $p < 0,001$, Schlaf: $p = 0,002$).

Therapiegruppe	
Wachphase	sw/min
T0	12 (0-64)
T1	0 (0-29)
p-Wert	<0,001
Schlafphase	sw/min
T0	40 (6-76)
T1	0 (0-48)
p-Wert	0,002

Tabelle 5: Intraindividueller Verlauf für die Therapiegruppe. p-Wert aus dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Median (min-max) der Anzahl der sharp waves pro Minute (sw/min) zum Zeitpunkt T0 (Ausgangs-EEG) und Zeitpunkt T1 (Kontroll-EEG unter Therapie) für die untersuchten Vigilanzstadien Wachphase und Schlafphase.

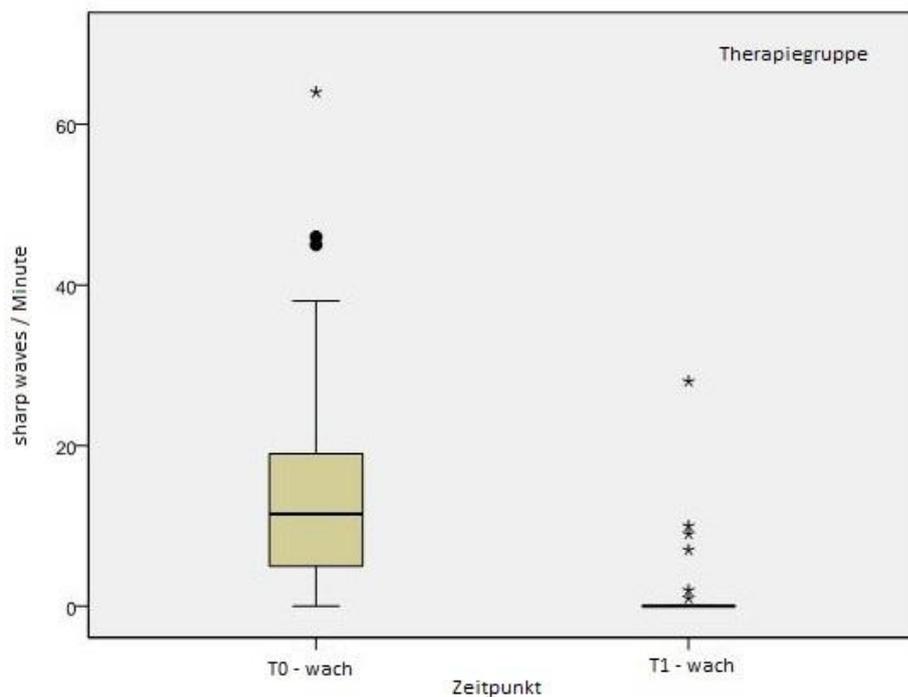


Abbildung 6: Grafische Darstellung (Boxplots) der sharp waves pro Minute zum Zeitpunkt T1 versus T0 in der Wachphase für die Therapiegruppe

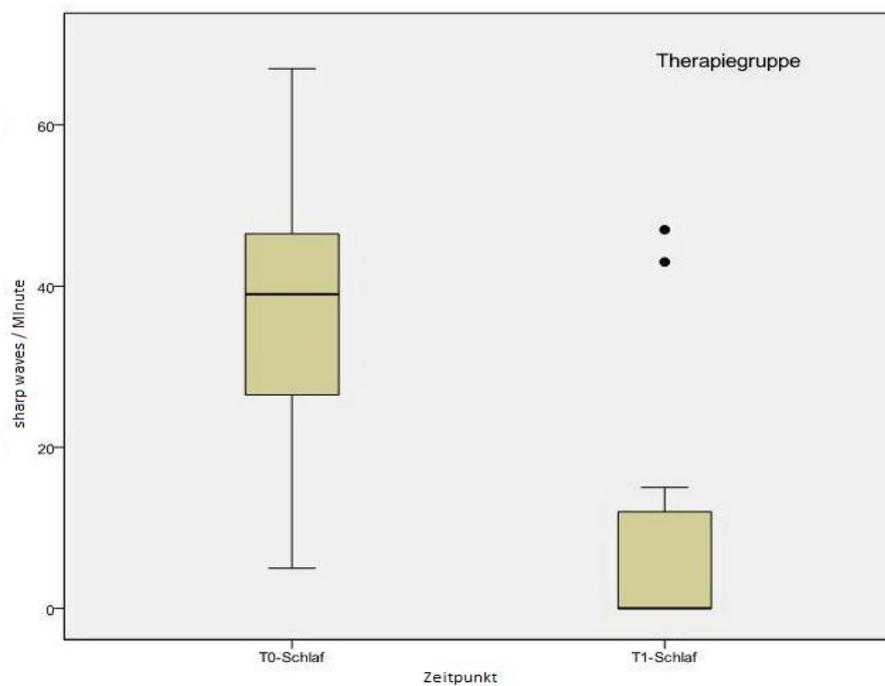


Abbildung 7: Grafische Darstellung (Boxplots) der sharp waves pro Minute zum Zeitpunkt T1 versus T0 in der Schlafphase für die Therapiegruppe

3.3.2.3 Intraindividueller Verlauf für die Kontrollgruppe

Ebenso wurde die Differenz der sharp waves zwischen dem Ausgangszeitpunkt T0 und dem Kontrollzeitpunkt T1 innerhalb der Kontrollgruppe (ohne medikamentöse Therapie) betrachtet (dargestellt in Tabelle 6 sowie den Abbildungen 8 und 9). Für die Vigilanzstadien Wachphase und Schlafphase wurde jeweils kein signifikanter Rückgang der sharp waves zum Kontrollzeitpunkt T1 nachgewiesen (Wach: $p=0,767$, Schlaf: $p=0,138$).

Kontrollgruppe	
Wachphase	sw/min
T0	7 (2-25)
T1	15 (0-25)
p-Wert	0,767
Schlafphase	sw/min
T0	46 (30-72)
T1	22 (0-41)
p-Wert	0,138

Tabelle 6: Intraindividueller Verlauf für die Kontrollgruppe. p-Wert aus dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Median (min-max) der Anzahl der sharp waves pro Minute (sw/min) zum Zeitpunkt T0 (Ausgangs-EEG) und Zeitpunkt T1 (Kontroll-EEG) für die untersuchten Vigilanzstadien Wachphase und Schlafphase.

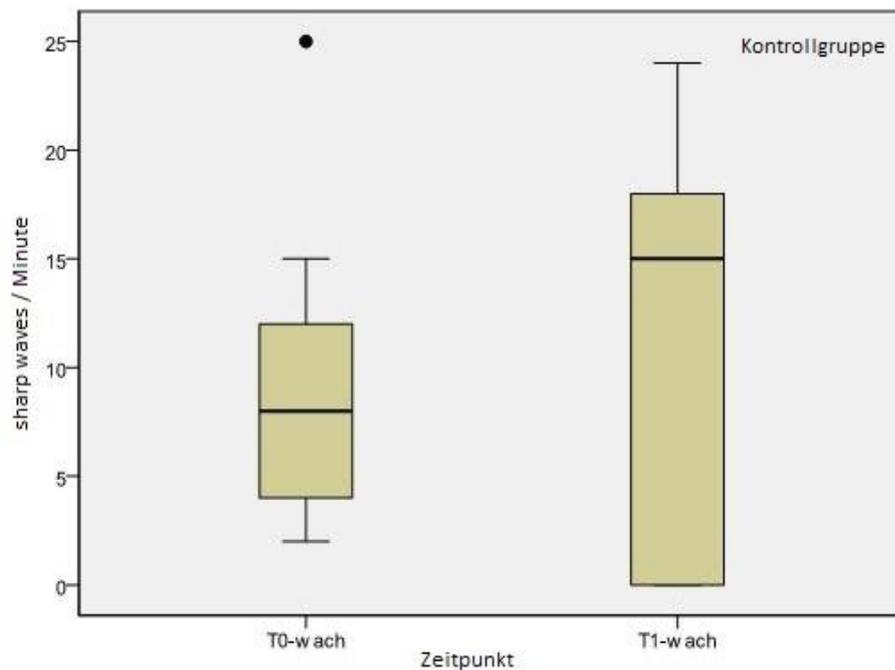


Abbildung 8: Grafische Darstellung (Boxplots) der sharp waves pro Minute zum Zeitpunkt T1 versus T0 in der Wachphase für die Kontrollgruppe

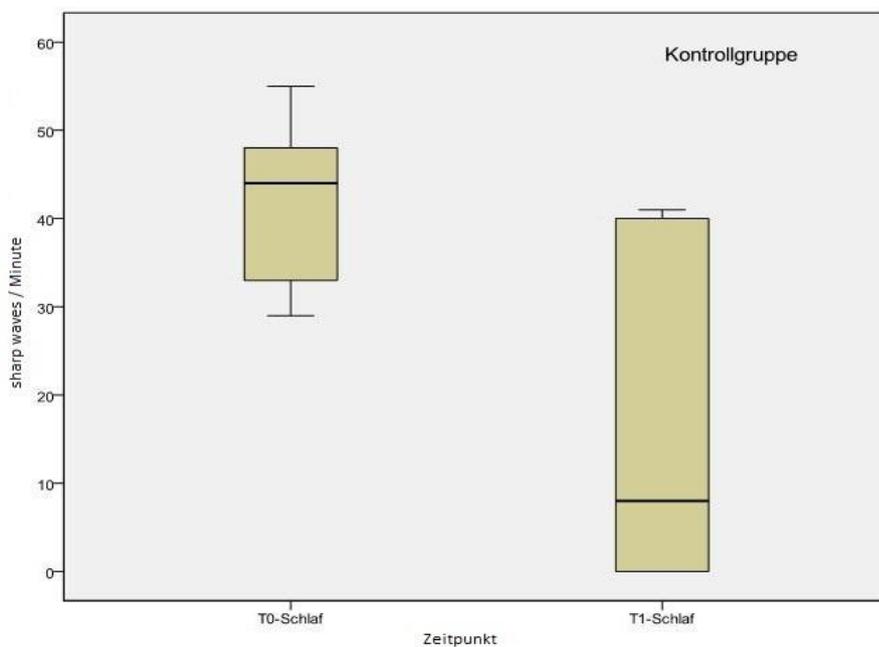


Abbildung 9: Grafische Darstellung (Boxplots) der sharp waves pro Minute zum Zeitpunkt T1 versus T0 in der Schlafphase für die Kontrollgruppe

3.3.3 Verlaufskontrollen außerhalb des Untersuchungszeitraums

Bei 12 Patienten aus der Therapiegruppe lagen EEG-Verlaufskontrollen nach über sechs Monaten vor (darunter 11 Wach- und 5 Schlafableitungen). Die EEGs zeigten eine bleibende Normalisierung bei insgesamt 7 Patienten, davon bei 4 Patienten im Wachzustand, bei zwei Patienten in der Wach- und Schlafableitung sowie in einem Fall im Schlaf. Fünf Patienten zeigten eine erneute Zunahme der sharp waves im Wach-EEG, bei zwei dieser fünf Patienten zeigte sich auch eine Zunahme im Schlaf-EEG. Vergleichbare Verlaufsdaten aus der Kontrollgruppe fehlten.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Ergebnisse und Übersicht über die Literatur

In Deutschland ist das Medikament Sultiam das Antikonvulsivum erster Wahl zur Behandlung der Rolando-Epilepsie. Das Medikament zeichnet ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus. International findet dieses Medikament wenig Anwendung.

Nur wenige Studien haben sich mit dem Einfluss von Sultiam auf die EEG-Veränderungen bei der Rolando-Epilepsie befasst. Insbesondere fehlen Angaben, ob dieses Medikament zur Reduktion der sharp wave-Potentiale führt.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Wach-EEG eine signifikante Reduktion der sharp waves zwischen Ausgangs-EEG und Verlaufs-EEG innerhalb von sechs Monaten nach Therapiebeginn mit Sultiam nachgewiesen. Auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Sultiamtherapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (primäres Zielkriterium der Studie). Insgesamt fand sich bei 22 der 29 therapierten Patienten (76%) eine Reduktion der sharp waves, davon bei 16 der 29 Patienten (55%) eine vollständige Normalisierung des Wach-EEG. In der Kontrollgruppe kam es bei 3 von 10 Patienten zu einem Schwinden der sharp waves (Spontanremission). Auch im Schlaf-EEG nahm die Frequenz der sharp waves unter Sultiam signifikant ab, während in der Kontrollgruppe kein signifikanter Rückgang der sharp waves zu beobachten war. Allerdings fand sich im Schlaf-EEG kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe.

Das Ergebnis der Reduktion rolandischer sharp waves unter Sultiam ist vereinbar mit den Ergebnissen aus der Literatur, welche überwiegend ohne Vergleich mit einer Kontrollgruppe erhoben wurden:

Doose et al. (1988) fanden bei 51 von 58 Patienten (87%) mit rolandischen sharp waves im Alter von 3-11 Jahren ein Verschwinden der sharp waves unter Sultiam, bei einigen Patienten bereits innerhalb von 48 Stunden (34). In unserer retrospektiven Studie zeigte sich bei 16 von 29 mit Sultiam therapierten Patienten (55%) ein vollständiges Schwinden der sharp waves im Wach-EEG, bei weiteren 6 eine Reduktion der sharp waves.

Gross-Selbeck (1995) berichtet, dass es in 7 von 17 Fällen (41%) zu einer Normalisierung des EEG unter Sultiamtherapie bei Rolando-Epilepsie kam, wobei 14 von 17 seiner Patienten (82%) insgesamt eine Reduktion der sharp waves unter Sultiam aufwiesen (20).

In einer retrospektiven Studie fanden Kramer et al. (2002) eine vollständige Normalisierung des EEG bei fünf von sieben Patienten mit BECTS (71 %) unter Sultiam-Therapie sowie bei acht von neunzehn Patienten (42%) unter Carbamazepin-Therapie. Ein Teil dieser Patienten war mit einer oder zwei Substanzen vorbehandelt worden (21). In unserer Studie bestätigte sich somit im Mittel die Responder-Rate der vollständigen Normalisierung (55%) gegenüber dem zuvor beschriebenen Trend von 87% (34), 41% (20) und 71% (21).

Engler et. al. (2003) untersuchten 25 Patienten mit BECTS und verwandten Syndromen (16 BECTS, 5 atypische benigne Partialepilepsien, 4 mit kognitiven Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit CTS ohne epileptische Anfälle) und fanden eine Verbesserung im EEG bei 13 von 21 Kindern (62%) bei der EEG-Verlaufskontrolle nach drei bis sechs Monaten. Dies beinhaltete ein vollständiges Verschwinden der sharp waves bei 4 der 13 beziehungsweise eine Reduktion bei 9 der 13 Kinder. Bei den verbleibenden 8 Kindern ergab sich keine Veränderung (22). Eine direkte Vergleichbarkeit mit der Rolando-Epilepsie ist allerdings bei Einschluss der verwandten Syndrome nicht gegeben. So liegt unter Einschluss der atypischen benignen Partialepilepsien in dieser Studie die Rate der vollständigen Normalisierung der EEG-Veränderungen bei 31%.

Bast et al. untersuchten 2003 den Einfluss von Sultiam auf zentrotemporale sharp waves in einer prospektiven, placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit BECTS im Alter von 3-10 Jahren (36). 66 Patienten wurden mit Sultiam (n=31) oder Placebo (n=35) behandelt, EEG-Ableitungen (Wach- und Schlafableitungen) erfolgten bei Studienbeginn, nach einem Monat, drei Monaten und sechs Monaten. Die standardisierte Auswertung der EEGs berücksichtigte die Dokumentation von Allgemeinveränderungen, spezifischen sowie unspezifischen Foci. Zur Quantifizierung des Schweregrads der pathologischen EEG-Veränderungen erfolgte eine Graduierung mittels „rating points“. In dieser Studie konnte ein signifikanter Effekt von Sultiam auf die zentrotemporalen sharp waves nachgewiesen werden. Die Schlafableitungen normalisierten sich bei 21 der 31 (68%) Patienten unter Sultiam sowie bei 5 der 35 (14%) Patienten unter Placebo. Bei fehlender vollständiger Normalisierung wiesen 6 von 31 Patienten unter Sultiam eine Reduktion der sharp waves im EEG auf (36). Unsere retrospektiv erhobenen Daten zeigen vergleichbare Reduktionen der sharp waves im Wach-EEG unter Sultiam-Therapie (bei fehlender vollständiger Normalisierung ergab sich bei 6 von 29 Patienten (21%) eine Reduktion der sharp waves).

Zusammenfassend finden sich nach Datenlage somit mehrere unkontrollierte retrospektive sowie eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie, welche entsprechend der

vorliegenden Untersuchung eine Wirkung von Sultiam auf die sharp waves im EEG bei BECTS zeigen. Berichte über eine Verschlechterung des EEG in Form von gesteigerter sharp wave-Aktivität während des Beobachtungszeitraums unter Sultiamtherapie ließen sich in der Literatur nicht finden. Im Gegensatz dazu kann Carbamazepin, das am häufigsten verwendete Antikonvulsivum für diese Epilepsieform, einen ungünstigen Effekt auf das EEG haben und möglicherweise CSWS (continuous spikes and waves during slow sleep) auslösen (20).

4.1.2 Wiederauftreten der sharp waves

Wiederholt wurde beschrieben, dass die sharp waves nach anfänglicher Reduktion oder Normalisierung im EEG zu einem späteren Zeitpunkt wieder auftreten können. Somit stellt die Reduktion der sharp waves teilweise nur einen vorübergehenden Effekt von Sultiam dar. Doose und Mitarbeiter beschrieben ein erneutes Auftreten der sharp waves nach sechs Monaten bei 19 der 51 Patienten mit zunächst normalisiertem EEG unter Therapie (34). Auch Gross-Selbeck gibt wenige Fälle mit einem Wiederauftreten der sharp waves nach 6 bis 12 Monaten bei initialer Normalisierung oder Verbesserung an, wobei eine genaue Angabe von Zahlen fehlt. In jedem dieser Fälle war die Anzahl der sharp waves geringer als zum Zeitpunkt vor Therapie (20).

Kramer et al. beschreiben nach Normalisierung in fünf von sieben EEGs unter Sultiam-Therapie einen bleibenden Effekt bei zwei der fünf Patienten und ein erneutes Erscheinen der interiktalen Aktivität (in geringerem Ausmaß) bei drei Fällen nach einigen Monaten (21). Auch Engler und Mitarbeiter beschrieben bei 4 von 13 Patienten mit zuvor gebessertem EEG ein Wiederauftreten von sharp waves im weiteren Verlauf (bei einem Patienten nach 6-12 Monaten, bei zwei Patienten nach 1-2 Jahren und bei einem weiteren nach über 2 Jahren). Bei den übrigen 9 Patienten wurde die anhaltende Besserung über 6-12 Monate (4/9) bzw. länger als ein Jahr (5/9) dokumentiert. Die Tatsache, dass die Zahl der EEGs mit signifikanter Verminderung der sharp waves unter drei bis sechs Monaten Sultiam-Therapie mit 62% niedriger ausfällt als in den oben genannten Arbeiten von Doose (34) und Gross-Selbeck (20) mit kürzerem Kontroll-Intervall bzw. nicht genau benanntem Intervall bei letzterem, schreiben Engler et al. der unterschiedlich langen Beobachtungszeit zu und postulieren, dass der Effekt von Sultiam auf das EEG möglicherweise mit der Zeit nachlässt oder verschwindet (22). Normalisierungen im EEG erwiesen sich in der Arbeit von Bast et al. bei 12 von 21 Patienten unter Sultiam als vorübergehend und bei 9 Patienten als dauerhaft (36). Man kann aus den Angaben in der Literatur somit folgern, dass der Effekt von Sultiam zwar in der

überwiegenden Zahl der Fälle persistiert, bei einem Teil der Fälle jedoch nur vorübergehend auftritt.

In der vorliegenden Arbeit lagen nur bei einem Teil der therapierten Patienten EEG-Kontrollen im weiteren Verlauf nach mehr als sechs Monaten vor. Bei sieben Patienten blieb das Wach-EEG auch nach einem Zeitraum von sechs Monaten frei von sharp waves, fünf Patienten zeigten dagegen eine erneute Zunahme der sharp waves. Da Verlaufsdaten aus der Kontrollgruppe fehlen, war ein statistischer Vergleich zwischen den beiden Gruppen zur Frage des Wiederauftretens der sharp waves im Verlauf nicht möglich.

4.1.3 Spontanremissionen und Kontrollintervall

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Reduktion der sharp waves im EEG bei den Patienten unter Sultiam-Therapie gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Das Ergebnis war für das Wach-EEG, nicht aber für das Schlaf-EEG signifikant. Mögliche Erklärungen werden im Folgenden diskutiert. Als möglicher Einflussfaktor kann das Auftreten von Spontanremissionen bei rolandischen sharp waves diskutiert werden. Es zeigte sich bei drei Patienten aus der Kontrollgruppe eine spontane Normalisierung des EEG, davon bei zwei Patienten in beiden untersuchten Vigilanzstadien (Wach- und Schlaf-EEG) und bei einem im Wachzustand. Es wurde mehrfach beschrieben, dass die EEG-Veränderungen bei der Rolando-Epilepsie auch ohne Therapie in der Pubertät verschwinden, häufig erst nach Eintritt der Anfallsfreiheit (6,37,38,39). In der vorliegenden Arbeit war zum Auswertungszeitpunkt T1 (innerhalb von sechs Monaten nach der Ausgangsuntersuchung) kein Kind älter als zwölf Jahre; der Median betrug 7 Jahre in der Therapiegruppe und 9 Jahre in der Kontrollgruppe. Bei allen Patienten lag der Krankheitsbeginn erst kurze Zeit zurück. Folglich befanden sich die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt in der für die Rolando-Epilepsie üblichen aktiven Krankheitsphase. Zum Zeitpunkt der spontanen EEG-Normalisierungen waren die drei Patienten der Kontrollgruppe zwischen 8,5 und 9 Jahre alt und somit nicht in einem typischen Alter der Remission. Eine spontane Normalisierung auch in jüngerem Alter wurde in der placebokontrollierten Studie von Bast bei 5 von 35 Patienten der Placebo-Gruppe (davon 4 vorübergehend, 1 konstant) gefunden, und die Autoren empfahlen, das weite Spektrum individueller Verläufe bei der Analyse von Medikamenteneffekten auf das EEG zu beachten (36). Gross-Selbeck schließt bei 11 von 35 Patienten unter Sultiam-Therapie eine spontane Verbesserung nicht aus; das Alter seiner Patienten wird allerdings nicht genannt (20).

In der vorliegenden Arbeit war das Zeitintervall zwischen Ausgangs- und Kontroll-EEG in der Kontrollgruppe signifikant länger als in der Therapiegruppe. Somit kann diskutiert werden, ob dies den spontanen Rückgang der sharp waves in der Kontrollgruppe begünstigt haben könnte.

4.1.4 Gruppengröße

Ein weiterer Aspekt, der das Ergebnis im Gruppenvergleich beeinflussen haben könnte, ist die geringe Größe der Kontrollgruppe (n=10) mit zusätzlich wenigen Schlaf-EEGs. Für das Vigilanzstadium Schlafphase gab es nur für 6 Patienten dieser Gruppe Kontrolluntersuchungen zum Zeitpunkt T1. Auch bei Bast et al. entstand aufgrund der erhöhten Anzahl von sogenannten treatment failure events in der Placebo-Gruppe (zum Beispiel Anfallshäufung, Abbruch der Studie durch die Eltern) ein Ungleichgewicht in der Zahl der vorhandenen EEGs zuungunsten der Kontrollgruppe (36).

4.1.5 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Die meisten Studien zur Wirksamkeit von Sultiam waren hauptsächlich auf die Anfallskontrolle ausgerichtet. Eine Studie von Doose und Ehmsen (1963) bei Kindern ergab die beste Wirksamkeit von Sultiam bei Patienten mit Partialepilepsie (88 % Anfallsfreiheit), wobei sich im Nachhinein herausstellte, dass es sich hierbei um Patienten mit benigner Partialepilepsie handelte (40). In einer späteren Veröffentlichung berichten Doose et al. über eine Anfallsfreiheit von 89 % bei 56 Patienten mit Rolando-Epilepsie nach Beginn der Sultiam-Therapie (34).

In der retrospektiven Arbeit von Gross-Selbeck zeigten sich 15 von 17 Patienten mit BECTS unter Sultiam-Therapie anfallsfrei, während Anfallsfreiheit nur für 9 von 16 Patienten unter Carbamazepin nachweisbar war (20). Rating et al. publizierten 2000 die einzige randomisierte placebokontrollierte Doppelblind-Studie zum klinischen Verlauf der Rolando-Epilepsie unter Sultiam (die EEG-Daten wurden separat in der Arbeit von Bast et al. 2003 veröffentlicht). Bei Verabreichung von Sultiam als Monotherapie in einer Dosierung zwischen 3,1 und 5,7 mg/kg/Tag wurde eine gute Wirksamkeit nachgewiesen. Bei 25 von 31 Patienten (81 %) konnte eine Anfallsfreiheit erreicht werden, während dies bei 10 von 35 Patienten (29 %) in der Placebo-Gruppe der Fall war (19).

In der vorliegenden Arbeit lag der Fokus auf der Wirkung von Sultiam auf die Häufigkeit der zentrotemporalen sharp waves (CTS) im EEG. Zur Anfallssituation lagen zum Kontrollzeitpunkt nur für einen Teil der Patienten Daten vor. Diese erlauben keine

Rückschlüsse auf einen eventuellen Zusammenhang zwischen der Anzahl der sharp waves und der Wirksamkeit im Hinblick auf epileptische Anfälle.

Insgesamt stellt sich die Frage, ob die Beziehung zwischen der Anzahl der sharp waves im EEG und klinischem Verlauf (Anfallsfreiheit) relevant ist. Doose betont, dass das Ausmaß der EEG-Veränderungen nicht mit der aktuellen Anfallsbereitschaft und der Prognose korreliert und das Ansprechen der EEG-Veränderungen nicht zur Steuerung der Therapie geeignet sei (6). Auch Lerman und Kivity (1975) postulieren, dass es keine Verbindung zwischen der Intensität der epileptischen Entladungen im EEG und der Anfallshäufigkeit, der Länge der Anfälle oder der Dauer der Epilepsie gebe (41). Diese Ansicht vertreten auch andere Autoren (42,43,36). Die Korrelation der Anzahl der sharp waves mit der Häufigkeit der Anfälle bei der Rolando-Epilepsie wurde allerdings bislang nur anekdotisch untersucht: Doose et al. erwähnen, dass 3 von 19 Patienten mit einem Wiederauftreten von sharp waves nach initialem Verschwinden unter Medikation erneut epileptische Anfälle erlitten. Welche der unter Therapie anfallsfreien Patienten (89 %) auch ein normalisiertes EEG aufwiesen (Normalisierung bei 51/58) wird nicht benannt (17).

Bei Kramer et al. erhielten 7 von den 12 unter Therapie anfallsfrei gewordenen Patienten eine EEG-Nachuntersuchung. Davon wiesen 5 Patienten (71 %) eine Normalisierung der EEG-Befunde auf. Bei 3 dieser 5 Patienten persistierte die Normalisierung nur einige Monate; Anfallsfreiheit blieb bei allen fünf erhalten (21). Engler et al. berichten über 13 anfallsfreie Patienten unter Sultiam, von denen 10 eine Verbesserung im EEG aufwiesen. Umgekehrt traten bei keinem Patienten mit vollständig saniertem EEG (4 von 13 gebesserten EEGs) Anfälle auf (22).

Die Reduktion der sharp waves bei der Rolando-Epilepsie erscheint dennoch klinisch relevant, da sich darüber hinaus Autoren mehrerer Studien mit der Frage auseinandergesetzt haben, ob die interiktale epileptische Aktivität bei Patienten mit Rolando-Epilepsie zu pathologischen neuropsychologischen Effekten und Verhaltensauffälligkeiten führt. Die Definition der Rolando-Epilepsie nach der ILAE fordert einen unauffälligen neurologischen und mentalen Status (1). Neuere Studien weisen jedoch auf das Auftreten von neuropsychologischen Defiziten und Verhaltensstörungen bei der Rolando-Epilepsie hin: Danielsson und Petermann geben in ihrem Review-Artikel einen ausführlichen Überblick über diese Arbeiten. Genannt werden hauptsächlich verbale Dysfunktionen, eingeschränkte visuomotorische Koordinationsleistungen, Störungen der Exekutivfunktionen, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite. Viele Kinder weisen Auffälligkeiten in mehreren dieser

Bereiche auf. Es ist jedoch nicht ausreichend geklärt, ob diese Beeinträchtigungen über den Zeitpunkt der Remission der Epilepsie hinaus anhalten (42). So präsentierten zum Beispiel Baglietto et al. signifikante Unterschiede beim Vergleich von 9 Kindern mit Rolando-Epilepsie und 9 Kindern einer gesunden Kontrollgruppe (Alter 6-11 Jahre) in verschiedensten neuropsychologischen Funktionen, wobei zwei Jahre später nach Remission der interiktalen Aktivität eine signifikante Leistungssteigerung bei den zuvor beeinträchtigten Rolando-Patienten nachgewiesen werden konnte (7). Ähnliche Aussagen finden sich zum Beispiel bei Weglage et al. (8) oder Northcott et al. (44) und Deltour et al. (45). Lindgren et al. testeten in einer Follow-up-Studie erneut Patienten mit Rolando-Epilepsie aus einer vorherigen Untersuchung von Croona et al. (46), welche dort zu einem ersten Testzeitpunkt bei einem Altersdurchschnitt von 10,2 Jahren Auffälligkeiten gezeigt hatten. Bei der erneuten Testung (Altersdurchschnitt 12,7 Jahre) ergab sich, dass sich viele der Defizite nach Remission der Epilepsie nicht mehr nachweisen ließen (47). Aus diesen Daten geht hervor, dass die EEG-Auffälligkeiten im Hinblick auf die kognitiven Funktionen eine klinische Relevanz haben könnten.

Die direkte Beziehung von pathologischen EEG-Veränderungen und der Kognition bei verschiedenen Epilepsiesyndromen wurde wiederholt untersucht. Binnie und Marston (1992) sowie Massa et al. (2001) und Binnie (2003) fanden transitorische Aufmerksamkeitsdefizite, Defizite von visuomotorischen Fähigkeiten sowie Einschränkungen im sprachlichen Bereich wie zum Beispiel bei der Sprachwahrnehmung, beim Lesen und Buchstabieren (48,49,50). Gross-Selbeck (1994) forderte eine Optimierung der medikamentösen Therapie bei benignen Partialepilepsien inklusive atypischer Formen, da die Entwicklungsstörungen insbesondere bei den atypischen Varianten häufig persistierten und offensichtlich ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der EEG-Auffälligkeiten und dem Auftreten von kognitiven Defiziten bestehe. Er beschrieb bei fünf Patienten mit Landau-Kleffner-Syndrom eine Korrelation der Verbesserung der Sprache und Kognition mit der gleichzeitigen Verbesserung des EEGs (20). Deonna et al. berichteten, dass 8 von 19 Patienten mit BECTS Defizite in einzelnen neuropsychologischen Tests zu Studienbeginn und alle eine Verbesserung der Funktionen zum Kontrollzeitpunkt nach 6 Monaten bis 2 Jahren aufwiesen, wobei 7 der 8 eine Besserung oder Normalisierung im EEG zeigten. Umgekehrt traten bei 3 Patienten mit Verschlechterungen im Kontroll-EEG (zusätzlicher Fokus oder erhöhte Frequenz der sharp waves) zusätzlich Verschlechterungen im neuropsychologischen Bereich auf, so wurden Sprachverlangsamung und Verzögerung beim Lesenlernen beschrieben (51). Engler et al.

geben eine Verbesserung der neuropsychologischen Funktionen bei allen 4 Patienten mit kognitiven Einschränkungen (ohne epileptische Anfälle) in ihrer Studie an, wobei sie nicht mit Sicherheit differenzieren können, ob dies durch die Abnahme der sharp waves im EEG oder durch den natürlichen Verlauf der Erkrankung bedingt war (22). In neueren Studien wurden Hinweise für einen Zusammenhang von linkshemisphärischen EEG-Auffälligkeiten und sprachlichen Defiziten gefunden; weitere sichere Relationen zwischen bestimmten Fokus-Lokalisationen im EEG und einzelnen spezifischen kognitiven Defiziten konnten jedoch nicht nachgewiesen werden (42,52,53). Einzelne Autoren postulieren, dass ein Antikonvulsivum nicht nur die Anfallshäufigkeit reduzieren, sondern auch die epilepsietypische interiktale Aktivität im EEG positiv beeinflussen sollte (22,36).

Doose hingegen vertritt die Ansicht, dass eine angeborene Reifungsstörung des Gehirns (HIBM = hereditary impairment of brain maturation) die gemeinsame pathogenetische Ursache für neurologische Defizite und Epilepsie sowie die Disposition für die sharp wave Potentiale darstellt. Die Disposition wird folglich vererbt, nicht die Epilepsie selbst, was durch EEG- Untersuchungen bei Geschwistern belegt wurde. Die sharp waves beziehungsweise die Epilepsie sind danach nicht als unmittelbarer Auslöser für die kognitiven Defizite zu werten (10,54).

Vereinzelt wurden Verschlechterungen der Kognition in Zusammenhang mit der Sultiamtherapie beschrieben (30,55). Hierbei erfolgte jedoch die Therapie mit einer höheren Dosis an Sultiam als sie üblicherweise bei der Rolando-Epilepsie eingesetzt wird. Im Durchschnitt waren dies 8,0 bis 9,3 mg/kg pro Tag in der Studie von Wirrel et al. (55) und 17 bis 50 mg/kg pro Tag bei den meisten Patienten in der Studie von Green et al. (30).

Im Vordergrund der Diskussion steht somit derzeit die Wirkung von Sultiam auf das EEG im Hinblick auf die kognitiven Störungen unabhängig von der Anfallshäufigkeit für Patienten mit BECTS. Dies gilt insbesondere in Anbetracht eines möglichen Fortbestehens der kognitiven Einschränkungen nach Sistieren der Anfälle. Kontrollierte prospektive Studien mit Hinsicht auf kognitive Fähigkeiten der Kinder mit Rolando-Epilepsie mit und ohne Sultiamtherapie fehlen.

4.2 Methodenkritik

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung sollte die Frage geklärt werden, ob Sultiam die sharp waves im EEG bei Patienten mit Rolando-Epilepsie reduziert. Eine retrospektive Beurteilung der Daten wurde gewählt. Der retrospektive Ansatz stellte für die reine Datenerhebung kein Problem dar, da die benötigten Daten in den Krankenakten und EEG-Archiven gut dokumentiert waren. Die Einschlusskriterien waren eindeutig nachzuvollziehen und ermöglichten eine genaue Auswahl der Patienten, wodurch eine Homogenität des Kollektivs gewährleistet werden konnte, was häufig in früheren Arbeiten aus der Literatur nicht gegeben war. Bei der Rolando-Epilepsie handelt es sich um eine gutartige Erkrankung, bei der eine antikonvulsive Therapie fakultativ durchgeführt werden kann. Daher konnte die Gruppe der nicht antikonvulsiv behandelten Patienten als Kontrollgruppe gewählt werden.

Einen Diskussionspunkt stellt die Frage dar, ob die Patienten ohne Therapie eventuell weniger schwer erkrankt waren und geringere EEG-Veränderungen sowie einen günstigeren klinischen Verlauf aufwiesen. Dies könnte zu der Entscheidung gegen eine medikamentöse Therapie geführt haben und eine höhere spontane Rückbildungstendenz der EEG-Veränderungen bedingt haben. Der Vergleich der Ausgangsbedingungen beider Gruppen zeigt jedoch, dass hinsichtlich der Häufigkeit der sharp waves im Ausgangs-EEG und der epileptischen Anfälle zum Ausgangszeitpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie- und der Kontrollgruppe bestand.

Weiterhin konnte die Compliance der Patienten bezüglich der Medikamenteneinnahme im Nachhinein nicht sicher nachvollzogen werden, weil in der überwiegenden Zahl der Fälle keine Plasmaspiegelbestimmungen durchgeführt wurden. Hier richteten wir uns nach der dokumentierten Aussage der Eltern und Patienten, dass die Medikation regelmäßig eingenommen wurde.

Die Patientenzahl war begrenzt, da nur Patienten ohne jegliche Vor- oder Begleitmedikation in die Untersuchung eingeschlossen wurden, um eventuelle Einflüsse anderer Medikamente auf das EEG sowie auf den klinischen Verlauf auszuschließen. Einen Kritikpunkt stellt daher die geringe Fallzahl in der Kontrollgruppe dar, welche dadurch erklärt sein könnte, dass eine Therapie möglicherweise aus Angst vor nachfolgenden generalisierten Anfällen gewählt wurde und einige Eltern bereits nach dem ersten Anfall eine Medikation für ihre Kinder wünschten.

Zu erwähnen ist weiterhin, dass nicht für jeden Patienten des Kollektivs eine EEG-Ableitung für jedes Vigilanzstadium zum Zeitpunkt T0 und T1 vorlag. In beiden Gruppen wurden in

einigen Fällen sowohl zum Zeitpunkt T0 als auch zum Zeitpunkt T1 nur Wachbeziehungsweise nur Schlafableitungen aufgezeichnet. Die relativ geringe Zahl der Schlaf-EEGs zum Kontrollzeitpunkt T1 in der Kontrollgruppe könnte das statistische Ergebnis des Gruppenvergleichs im Vigilanzstadium Schlafphase beeinflusst haben. Der nicht signifikante Unterschied könnte auf die kleinere Gruppengröße zurückzuführen sein.

Die retrospektive Auswertung der Daten hat den Nachteil, dass es keine definierten Zeitpunkte für alle Patienten gab, zu denen die Kontrolluntersuchungen mittels EEG durchgeführt wurden. Die Zeitabstände der EEG-Aufzeichnung variieren vom Zeitpunkt des Therapie- oder Krankheitsbeginns bis zur Kontrollableitung bei den Patienten um einen mittleren Ableitezeitpunkt von einem bis sechs Monaten (Median der Therapiegruppe: 48 Tage, Median der Kontrollgruppe: 101 Tage). Hier hatte sich bei der Untersuchung der Ausgangsbedingungen ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen ergeben, so dass man diskutieren muss, ob der längere Zeitraum zwischen Ausgangs- und Kontroll-EEG eine höhere Rate an Spontanremissionen bedingt hat, welche, wie bereits erwähnt, für die Rolando-Epilepsie beschrieben werden.

Zudem war der Beobachtungszeitraum begrenzt, so dass der weitere Verlauf und das mögliche Wiederauftreten der sharp waves im Langzeitverlauf nicht ausreichend untersucht und somit keine Aussage über die Persistenz der signifikanten Ergebnisse getroffen werden konnte.

4.3 Ausblick

Der Zusammenhang von sharp waves im EEG und kognitiven Störungen wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht geprüft. Für zukünftige Studien wäre ein prospektives Studiendesign mit einem längeren Beobachtungszeitraum unter Einschluss neuropsychologischer Untersuchungen zur Bewertung des zeitlichen Verlaufs der Wirksamkeit von Sultiam wünschenswert. Die Überprüfung der neuropsychologischen Auswirkungen im Langzeitverlauf könnte insbesondere bei atypischen Verlaufsformen genetischer fokaler Epilepsien, welche häufig mit neuropsychologischen Defiziten einhergehen, von hoher klinischer Relevanz sein. Eine derartige Studie müsste allerdings multizentrisch erfolgen, um entsprechende Fallzahlen zu generieren.

5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation bestand darin, den Effekt von Sultiam auf die Anzahl der zentrotemporalen sharp waves (CTS) im EEG bei der benignen Partialepilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BECTS) im Kindesalter zu untersuchen. In einer retrospektiven Untersuchung wurden 85 EEGs von 39 Patienten ausgewertet, welche entweder eine Monotherapie mit Sultiam (Therapiegruppe mit 29 Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren) oder keine Therapie erhalten hatten (Kontrollgruppe mit 10 Patienten im Alter von 4 bis 9 Jahren). Kein Patient hatte eine Vor- oder Begleitmedikation erhalten. Die Ausgangs-EEGs zum Zeitpunkt T0 (vor Therapiebeginn beziehungsweise bei Erstuntersuchung) und die EEGs zum Zeitpunkt T1 (innerhalb von sechs Monaten danach) aller Patienten wurden getrennt für die Vigilanzstadien Wachphase und Schlafphase hinsichtlich der Anzahl der sharp waves analysiert.

Im Wach- und Schlaf-EEG wurde eine signifikante Reduktion der sharp waves zwischen Ausgangs-EEG und Verlaufs-EEG innerhalb von sechs Monaten nach Therapiebeginn mit Sultiam nachgewiesen, während in der Kontrollgruppe im Schlaf-EEG kein signifikanter Rückgang der sharp waves und im Wach-EEG eine Zunahme der epileptischen Aktivität zu beobachten war. Im Vergleich beider Gruppen ergab sich für das Vigilanzstadium Wachphase ein signifikanter Unterschied bezüglich der Differenz der zentrotemporalen sharp waves zugunsten der Therapiegruppe. Im Schlaf-EEG fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe.

Der Zusammenhang zwischen den sharp waves und dem Auftreten von kognitiven Störungen wird in der Literatur diskutiert, in der vorliegenden Untersuchung wurde dieser jedoch nicht geprüft. Für zukünftige Studien wäre ein prospektives Studiendesign mit einem längeren Beobachtungszeitraum unter Einschluss neuropsychologischer Untersuchungen zur Bewertung des zeitlichen Verlaufs der Wirksamkeit von Sultiam wünschenswert. Die Überprüfung der neuropsychologischen Auswirkungen im Langzeitverlauf könnte insbesondere bei atypischen Verlaufsformen genetischer fokaler Epilepsien, welche häufig mit neuropsychologischen Defiziten einhergehen, von hoher klinischer Relevanz sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Berg AT et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4):676-685.
2. Caputi F, Spaziante R, de Divitiis E, Nashold BS, Jr. Luigi Rolando and his pioneering efforts to relate structure to function in the nervous system. *J Neurosurg* 1995; 83:933-937.
3. Heijbel J, Blom S, Bergfors PG. Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: a study of incidence rate in outpatient care. *Epilepsia* 1975;16:657-664.
4. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980; 21:43-55.
5. Panayiotopolous CP, Michael M, Sanders S et al. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008;131:2264-2286.
6. Doose H. Gutartige Epilepsie mit zentrotemporalen sharp waves (Rolandische Epilepsie). In: *Epilepsien im Kindes- und Jugendalter*. Hamburg, Desitin Arzneimittel 1998;11:221-231.
7. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:407-412.
8. Weglage J, Demsky A, Pietsch M et al. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:646-651.
9. Doose H, Baier WK. A genetically determined basic mechanism in benign partial epilepsies and related non-convulsive conditions. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 4:113-118.
10. Doose H, Neubauer BA, Carlsson G. Children with benign focal sharp waves in the EEG-developmental disorders and epilepsy. *Neuropediatrics* 1996; 27:227-241.
11. Doose H, Baier WK. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 1989; 149:152-158.
12. Pan A, Luders HO. Epileptiform discharges in benign focal epilepsy of childhood. *Epileptic Disord* 2000; 2 Suppl 1:S29-S36.

13. Gibbs EL, Gibbs FA. Good prognosis of mid-temporal epilepsy. *Epilepsia* 1960;87:488-490.
14. Beaussart M. Benign epilepsy of children with rolandic (centrotemporal) paroxysmal foci. *Epilepsia* 1972;13:795-811.
15. Panayiotopolous CP. The epilepsies. Seizures, syndromes and management. Oxford: Bladon Medical Publishing 2005.
16. International League Against Epilepsy: Commission on classification and terminology. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
17. Baier WK, Doose H. Sulthiame. *The Medical Treatment of Epilepsy* 1992;419-422.
18. Kramer U, Zelnik N, Lerman-Sagie T et al. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Clinical characteristics and identification of patients at risk for multiple seizures. *J Child Neurol* 2002;17:17-19.
19. Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as Monotherapy in Children with Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes: A 6-Month Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Epilepsia* 2000;41(10):1284-1288.
20. Gross-Selbeck G. Treatment of Benign Partial Epilepsies of Childhood, Including Atypical Forms. *Neuropediatrics* 1995;26:45-50.
21. Kramer U et. al. Carbamazepine Versus Sulthiame in Treating Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes. *Journal of Child Neurology* 2002;17(12):914-916.
22. Engler F, Maeder-Ingvar M, Roulet E, Deonna T. Treatment with Sulthiame (Ospolot) in Benign Partial Epilepsy of Childhood and Related Syndromes: An Open Clinical and EEG Study. *Neuropediatrics* 2003;34:105-109.
23. Hughes JR. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): To treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav.* 2010;19(3):197-203.
24. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H K, Schäfer-Korting M.: Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2001;8:309-310.
25. Tanimukai H, Inui M, Hariguchi S, Kaneko Z. Antiepileptic properties in inhibitors of carbonic anhydrase. *Biochem Pharmacol* 1965;14:961-970.
26. Madeja M, Wolf C, Speckmann EJ. Reduction of voltage-operated sodium currents by the anticonvulsant drug Sulthiame. *Brain Res* 2001;900:88-94.
27. Desitin Fachinformation für Ospolot, Stand Februar 2008.

28. Olesen DV. Determination of sulthiame (Ospolot) in serum and urine by thin layer chromatography: Serum levels and urinary output in patients under long term treatment. *Acta Pharmacol Toxicol* 1968;26:22-28.
29. Diamond S, Levy L. Metabolic studies on a new antiepileptic drug, Riker 594. *Curr Ther Res* 1963;5:325-330.
30. Green JR, Troupin AS, Halpern, LM, Friel P, Kanarek P. Sulthiame: evaluation as an anticonvulsant. *Epilepsia* 1974;15:329-349.
31. Stephani U, Carlsson G. The spectrum from BCECTS to LKS: The Rolandic EEG Trait – Impact on Cognition. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:67-70.
32. Huppke P, Köhler K, Brockmann K et al. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:10-16.
33. Debus OM, Kurlemann G. Sulthiame in the primary therapy of West Syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline Pyridoxine medication. *Epilepsia* 2004;45(2):103-108.
34. Doose H, Baier WK, Ernst J-P, Tuxhorn I, Völzke E. Benign Partial Epilepsy – Treatment with Sulthiame. *Dev. Med. Child Neurol.* 30 (1988):683-684.
35. Zschocke S. *Klinische Elektroenzephalographie*. Springer 2002;2:178-185.
36. Bast T, Völp A, Wolf C, Rating D. The Influence of Sulthiame on EEG in Children with Benign Childhood Epilepsy with Centrottemporal Spikes (BECTS). *Epilepsia* 2003;44(2):215-220.
37. Gibbs EL, Gillen HW, Gibbs FA. Disappearance and migration of epileptic foci in childhood. *Am J Dis Child* 1954;88:596-603.
38. Courjon J, Cotte MR. Les decharges pseudorhythmiques localisees chez l'enfant et leur evolution à la puberté. In: XXII. Congrès de Pédiatrie de Langue Francaise. Montpellier: Dehan, 1959:247-250.
39. Lerman P. Benign partial epilepsy with centro-temporal spikes. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P. eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey Eurotext, 1984:153-162.
40. Doose H, Ehmsen U. Bericht über die Erfahrungen mit Ospolot bei der Behandlung kindlicher Epilepsien an der Universitäts-Kinderklinik Kiel. In: Selbach H, ed. *Internationales Kolloquium über das Antikonvulsivum Ospolot*. Kamp-Lintfort: Staufen-Verlag 1963:189-203.
41. Lerman P, Kivity S. Benign focal epilepsy of childhood. A follow-up study of 100 recovered patients. *Arch Neurol* 1975;32:261-264.

42. Danielsson J, Petermann F. Kognitive Defizite bei Kindern mit benigner Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spitzen. *Akt Neurol* 2009;36:126-135.
43. Ambrosetto G, Tassinari CA. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: Is it necessary? *Epilepsia* 1990;31(6):802-805.
44. Northcott E, Connolly AM, Berroya A et al. The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:924-930.
45. Deltour L, Quaglini V, Barathon M et al. clinical evaluation of attentional processes in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disord* 2007;9:424-431.
46. Croona C, Kihlgren M, Lundberg S et al. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:813-818.
47. Lindgren A, Kihlgren M, Melin L et al. Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:903-910.
48. Binnie CD, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia* 1992;33 (suppl 6):S11-17.
49. Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R, et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2001;57:1071-1079.
50. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003;2:725-730.
51. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, Maeder M, Mayor C, Roulet E. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:595-603.
52. Wolff M, Weiskopf N, Serra E et al. Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. *Epilepsia* 2005;46:1661-1667.
53. Riva D, Vago C, Franceschetti S et al. Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2007;10:278-285.
54. Dose H, Neuhäuser G. Gutartige Epilepsieformen und neuropsychologische Beeinträchtigungen bei erblichen Hirnreifungsstörungen. *Kindh Entwickl* 1997;6:48-58.
55. Wirrel E, Sherman EMS, Vanmastrigt R et al. Deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame. *J Child Neurol* 2008;23:14-21.

7 Anhänge

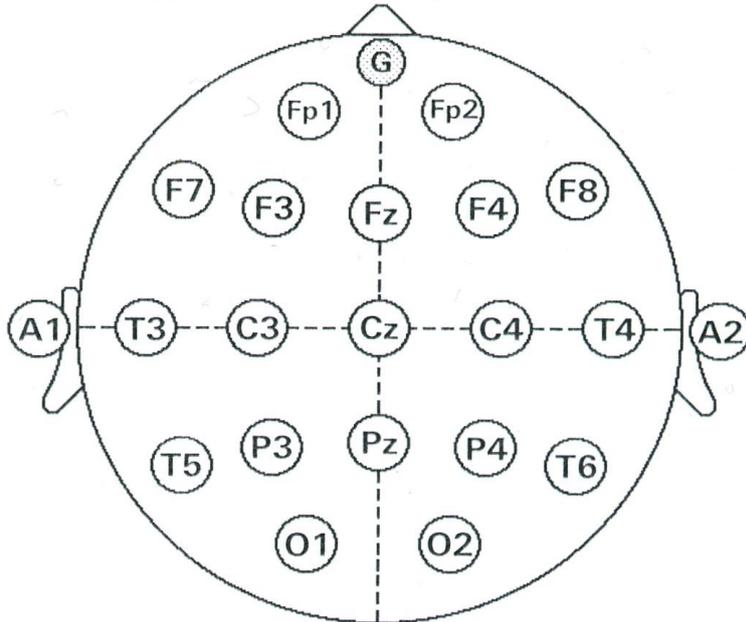
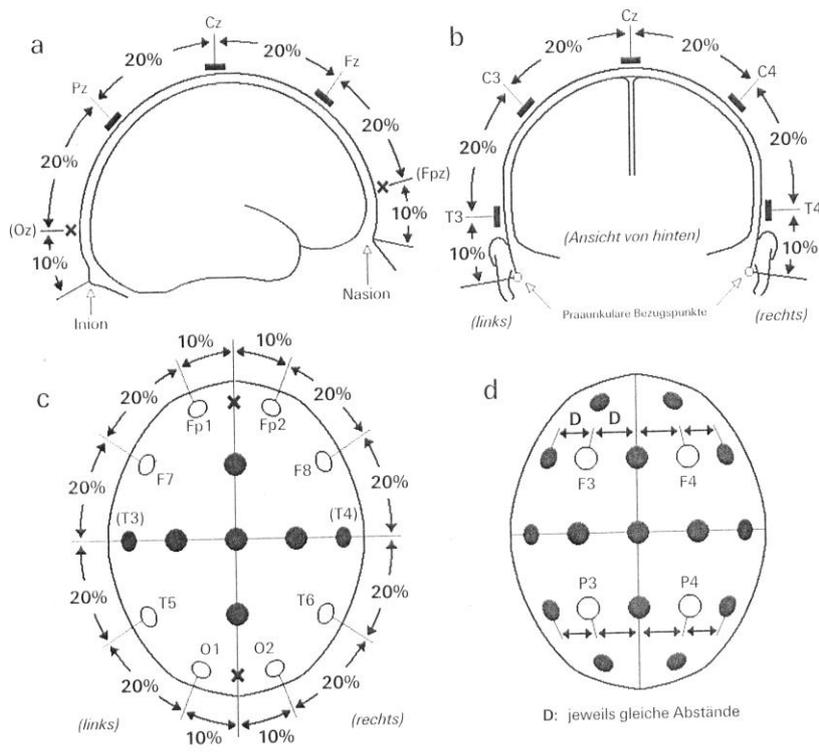
7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Morphologie typischer präzentraler sharp waves	4
Abbildung 2: Strukturformel Sultiam	7
Abbildung 3: Darstellung eines typischen Rolando-Fokus in BESA	12
Abbildung 4: Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe in der Wachphase	18
Abbildung 5: Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe in der Schlafphase	20
Abbildung 6: Intraindividueller Verlauf der Therapiegruppe in der Wachphase	22
Abbildung 7: Intraindividueller Verlauf der Therapiegruppe in der Schlafphase	22
Abbildung 8: Intraindividueller Verlauf der Kontrollgruppe in der Wachphase	24
Abbildung 9: Intraindividueller Verlauf der Kontrollgruppe in der Schlafphase	24

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgangsbedingungen zum Vergleich der Gruppen zum Zeitpunkt T0	15
Tabelle 2: Anzahl der vorhandenen EEGs	16
Tabelle 3: Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe in der Wachphase	17
Tabelle 4: Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe in der Schlafphase	19
Tabelle 5: Intraindividueller Verlauf für die Therapiegruppe	21
Tabelle 6: Intraindividueller Verlauf für die Kontrollgruppe	23

7.3 Darstellung der Ableitungstechnik nach dem 10-20-System



Die Verbindungslinie von Nasenwurzel (N: Nasion) und Protuberantia occipitalis (I: Inion) sowie diejenige zwischen den beiden vorderen Gehörgangöffnungen (A1 und A2) wird in 10-20-20-20-20-10 % aufgeteilt. Gleichermäßen werden die beiden Halbkreise NAI jeweils in 10-20-20-20-20-10 % aufgeteilt. Mit diesen Teilungseinheiten werden die Elektroden wie in der Abbildung angeordnet. Aus: Klinische Elektroencephalographie (35), mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags und von S. Zschocke.

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. Rainer Boor, Leiter des Norddeutschen Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche, für die Überlassung des Themas und die Betreuung im Rahmen der Arbeit.

Frau PD Dr. med. Hiltrud Muhle, Oberärztin der Klinik für Neuropädiatrie in Kiel, danke ich für die geduldige Unterstützung bei der Auswertung der EEGs und bei der weiteren Erstellung der Arbeit.

Herrn Professor Stephani danke ich für Anregungen und Korrektur bei der Fertigstellung der Arbeit. Desweiteren gilt mein Dank Frau Dr. rer. nat. Amke Caliebe, Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Informatik und Statistik, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials.

Ich danke meinem Mann Malte Bittner für seine Unterstützung und meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Birte Katrin Bittner, geb. Hümmelink
Geburtsdatum	15.03.1980
Geburtsort	Eckernförde
Anschrift	Simon-Wannewitz-Ring 16 22523 Hamburg
Familienstand	verheiratet

Schulbildung

1986 – 1990	Grundschule Felm
1990 - 1993	Gymnasium Altenholz
1993 – 1999	Elsensee-Gymnasium Quickborn
	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note 2,0)

Hochschulstudium

10/1999	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
03/2002	Ärztliche Vorprüfung (Note 3,0)
03/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0)
08/2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0)
12/2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0)

Dissertation

seit 2004	Thema: „Sultiam reduziert rolandische sharp waves im Elektroenzephalogramm bei benignen Partial-Epilepsien mit zentrotemporalen spikes (BECTS) des Kindesalters“, Klinik für Neuropädiatrie UKSH, Campus Kiel
-----------	---

Berufstätigkeit

03/2007 – 01/2008	Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie, Klinikum Itzehoe
01/2008 – 01/2009	Assistenzärztin in der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin, Klinikum Itzehoe
seit 01/2009	Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie, Klinikum Itzehoe
11/2012	Anerkennung als Fachärztin für Neurologie

Praktische ErfahrungenFamulaturen

07/2002 - 08/2002	Innere Medizin, Paracelsus-Klinik, Henstedt -Ulzburg
08/2003	Gerichtliche Medizin, Landesinstitut f. Gerichtliche Medizin, Berlin
02/2004 – 03/2004	Neurologie, Universitätsklinikum S-H, Campus Kiel
08/2004 – 09/2004	Pädiatrie, Kinderarztpraxis Fr. Dr. Schewior-Roland, Kiel

Praktisches Jahr

10/2005 – 02/2006	Chirurgie, Universitätsklinikum S-H, Campus Kiel (Prof. Dr. Kremer)
02/2006 – 05/2006	Innere Medizin, Universitätsklinikum S-H, Campus Kiel (Prof. Dr. Fölsch)
05/2006 – 09/2006	Neurologie, Universitätsklinikum S-H, Campus Kiel (Prof. Dr. Deuschl)

Zusätzliche Erfahrungen

10/2000 – 05/2005 seit 01/2010	Schmerzklinik Kiel (stud. Hilfskraft im Pflegedienst) Hygienebeauftragte der Klinik für Neurologie, Itzehoe
-----------------------------------	--

Hamburg, 12.08.2013