

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie,
Sozialpädiatrie)

**Differentialdiagnose von T2-Signalhyperintensitäten im
Tegmentum pontis bei Kindern und Jugendlichen mit
therapierefraktären Epilepsien**

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

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

vorgelegt von

Anderl, Julia Theresa Elisabeth

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Staudt

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Nägele

Tag der Disputation: 29.01.2020

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	1
2 Patienten und Methoden	5
2.1 Patientenkollektiv	5
2.2 MRT-Auswertung	5
2.2.1 MRT-Untersuchung.....	5
2.2.2 Umschriebene T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm ..	6
2.2.3 Weitere T2-Signalhyperintensitäten und MRT-Auswertungen	6
2.3 Erhebung und Auswertung der klinischen Daten.....	8
2.3.1 Vigabatrin-Status	8
2.3.2 Weitere klinische Daten	10
2.4 Gruppeneinteilung.....	14
2.5 Datendokumentation und Datenanalyse.....	15
3 Ergebnisse	16
3.1 MRT-Auswertung	16
3.1.1 T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tementalis centralis	16
3.1.2 Weitere T2-Signalhyperintensitäten	18
3.1.3 T2-Signalhyperintensitäten in der Diffusionswichtung.....	23
3.1.4 Myelinisierung.....	25
3.2 Vigabatrin und T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tementalis centralis.....	26
3.2.1 Vigabatrin-Tagesdosis	28
3.2.2 Kumulative Vigabatrin-Dosis.....	29
3.2.3 Vigabatrin-Einnahmedauer	29
3.2.4 Charakteristika der Kinder mit einer Vigabatrin-Einnahme außerhalb des eingeschlossenen Zeitraums	31

3.3 Weitere mögliche Einflussfaktoren auf T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tegmentalis centralis	33
3.3.1 Alter	33
3.3.2 Andere Antikonvulsiva	38
3.3.3 Grunderkrankungen	42
3.3.4 Charakteristika der Epilepsie	45
3.3.4.1 Epilepsie-Klassifikation	45
3.3.4.2 Dauer der Epilepsie	49
3.3.4.3 Prolongierte Krampfanfälle	51
3.3.4.4 EEG-Status	52
3.3.5 Metabolische Auffälligkeiten	53
3.4 Mögliche klinische Korrelate von T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tegmentalis centralis	56
3.4.1 Motorische Entwicklung	56
3.4.2 Bewegungsstörungen	61
3.4.3 Enzephalopathie	63
3.5 Ergebnisse bei Kindern mit Vigabatrin und mehreren MRTs.....	64
4 Diskussion.....	66
5 Zusammenfassung.....	116
6 Literaturverzeichnis	118
7 Anhang.....	130
7.1 Verlauf des Tractus tegmentalis centralis als Normalbefund und mit T2-Signalhyperintensitäten auf MRT-Aufnahmen und als schematische Darstellung.....	130
8 Erklärung zum Eigenanteil	131

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

ADC = apparent diffusion coefficient

ATPase = Adenosintriphosphatase

BNS-Anfall = Blitz-Nick-Salaam-Anfall

DWI = diffusion weighted imaging

EEG = Elektroenzephalografie

fMRT = funktionelles Magnetresonanztomogramm

g = Gramm

g/kg KG = Gramm pro Kilogramm Körpergewicht

GABA = Gamma-Aminobuttersäure

mg = Milligramm

mg/kg KG/d = Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag

MRT = Magnetresonanztomogramm

R. v. l. = Reihe von links

R. v. r. = Reihe von rechts

TTCSI = T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tegmentalis centralis

V.a. = Verdacht auf

VGB = Vigabatrin

Z.n. = Zustand nach

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Kategorisierung der MRT-Erstaufnahmen.....	14
Abbildung 2: Exemplarische Gegenüberstellung von diskontinuierlichen (links) und kontinuierlichen (rechts) T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tegmentalis centralis.....	17
Abbildung 3: Übersicht über alle T2-Signalhyperintensitäten.....	19
Abbildung 4: Exemplarische Gegenüberstellung von globalen (links) und sichelförmigen (rechts) T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber.....	22
Abbildung 5: Übersicht über die Kinder mit Signalabsenkungen in der ADC-Sequenz in den einzelnen Hirnstrukturen	24
Abbildung 6: Myelinisierungsstand nach Gruppen	25
Abbildung 7: Verteilung von kontinuierlichen und diskontinuierlichen Ausprägungen der T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis im Verhältnis zum VGB-Status	27
Abbildung 8: Verteilung der Höhe der VGB-Tagesdosen bei Kindern mit und ohne T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis.....	28
Abbildung 9: Verteilung der Höhe der kumulativen VGB-Dosen bei Kindern mit und ohne T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis	29
Abbildung 10: Verteilung der Länge der VGB-Einnahmedauer bei Kindern mit und ohne T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tegmentalis centralis	30
Abbildung 11: Übersicht über die VGB-Therapien bis zum Zeitpunkt des MRTs aller Kinder mit VGB-Einnahme innerhalb von 6 Jahren vor dem MRT	32
Abbildung 12: Altersverteilung nach Gruppen.....	33
Abbildung 13: Altersverteilung von Kindern mit (oben) und ohne (unten) VGB-Therapie im Altersbereich bis 10 Jahre	34

Abbildung 14: Darstellung der VGB-Einnahmedauer, Höhe der VGB-Tagesdosis und Ausprägung der T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tementalis centralis im Verhältnis zum Alter der Kinder.....	37
Abbildung 15: Anzahl eingenommener Antikonvulsiva zum Zeitpunkt des MRTs nach Gruppen.....	38
Abbildung 16: Eingenommene Antikonvulsiva zum Zeitpunkt des MRTs nach Gruppen (Mehrfachnennung möglich).....	40
Abbildung 17: Epilepsie-assoziiert verabreichte Substanzen zum Zeitpunkt des MRTs nach Gruppen (Mehrfachnennung möglich).....	41
Abbildung 18: Häufigkeit einzelner Diagnosen der Kinder nach Gruppen (Mehrfachnennung möglich).....	42
Abbildung 19: Anteil und Ausprägung der Entwicklungsauffälligkeiten nach Gruppen	43
Abbildung 20: Häufigkeit der Epilepsieformen nach Gruppen.....	45
Abbildung 21: Ätiologie der Epilepsie nach Gruppen (Mehrfachnennung möglich)	46
Abbildung 22: Häufigkeit der Anfallsformen nach Gruppen	48
Abbildung 23: Alter bei Beginn der Epilepsie nach Gruppen	49
Abbildung 24: Dauer der Epilepsie zum Zeitpunkt des MRTs nach Gruppen ..	50
Abbildung 25: Häufigkeit prolongierter Anfälle zwei Tage vor dem MRT nach Gruppen	51
Abbildung 26: Charakteristika der EEG-Status nach Gruppen.....	52
Abbildung 27: Erfolgte Stoffwechselfdiagnostik in Blut (und ggf. Urin) nach Gruppen	53
Abbildung 28: Stoffwechselfdiagnostik im Urin nach Gruppen.....	54
Abbildung 29: Stoffwechselfdiagnostik im Liquor nach Gruppen	54
Abbildung 30: Prozentualer Anteil altersgerecht erreichter Grenzsteine zum Zeitpunkt des MRTs nach Gruppen	56

Abbildung 31: Kinder mit nicht zeitgerecht erreichten Grenzsteinen (zum Zeitpunkt des MRTs): Ausmaß der Entwicklungsverzögerung als medianer Abstand in Monaten zwischen Alter der Kinder und der Grenzsteine.....	57
Abbildung 32: Prozentualer Anteil erreichter sowie physiologisch und pathologisch nicht erreichter Grenzsteine der motorischen Entwicklung nach Gruppen	59
Abbildung 33: Kinder mit nicht zeitgerecht erreichten Grenzsteinen (zum Zeitpunkt des MRTs): Altersdifferenzen zwischen Alter zum Zeitpunkt des MRTs und Alter des jeweiligen Grenzsteins nach Gruppen	60
Abbildung 34: Häufigkeit der verschiedenen Bewegungsstörungen nach Gruppen	62
Abbildung 35: Darstellung von T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis und in anderen Hirnstrukturen im Verlauf der VGB-Therapie bei Kindern mit MRT-Zweitenaufnahmen	65
Abbildung 36: Darstellung des Verlaufs des Tractus tegmentalis centralis als Normalbefund (1. R. v. l.), mit T2-Signalhyperintensitäten (2. R. v. l.) und schematisch mit Erläuterungen (2. R. v. r) unter Angabe der jeweiligen Höhe im Hirnstamm (1. R. v. r.)	130

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Grenzsteine der Motorischen Entwicklung nach Michaelis et al. [71]	13
Tabelle 2:	Übersicht über die Häufigkeit von T2- Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber, Substantia nigra und Thalamus bei MRT- Erstaufnahmen in den einzelnen Gruppen.....	20
Tabelle 3:	Anzahl der Kinder in den Gruppen nach Altersbeschränkung der Gruppe TTCSI-/VGB-.....	26

1 Einleitung

Durch die stetige Weiterentwicklung und Optimierung der technischen Möglichkeiten gelang in den letzten Jahrzehnten eine zunehmend präzisere Darstellung der anatomischen Strukturen des menschlichen Gehirns im MRT. Dadurch erhielten auch Gehirnareale, welche bislang aufgrund einer ungenauen Abbildung nur wenig beachtet wurden, immer mehr Aufmerksamkeit. So war lange der Hirnstamm ein im MRT wenig untersuchtes Gehirnareal, da hier eine Diskrepanz zwischen einer sehr komplexen Anatomie mit multiplen neuronalen Bahnen und Kerngebieten und der eingeschränkten Beurteilbarkeit auf niedrigauflösenden MRT-Bildern vorlag. In den letzten Jahren wird nun aber vermehrt von Patienten mit T2-Signalhyperintensitäten im Bereich des dorsalen Hirnstamms berichtet.

T2-Signalhyperintensitäten im Bereich des dorsalen Hirnstamms sind bereits von diversen (neuro-)metabolischen Erkrankungen bekannt. Zunehmend werden sie auch im Rahmen einer antikonvulsiven Medikation mit Vigabatrin (VGB) beobachtet [21; 25; 26; 43; 49; 72; 102; 132]. VGB ist ein strukturelles GABA-Analogon, welches durch irreversible GABA-Transaminase-Inhibition die GABA-Konzentration in Gehirn und Retina erhöht [60].

Unerwünschte Nebenwirkungen durch eine VGB-Medikation treten vor allem passager zu Beginn der Therapie auf, sind in der Ausprägung überwiegend mild und ähnlich häufig wie bei anderen antikonvulsiven Medikamenten [3; 5; 11; 14; 29; 44; 53; 56]. Am häufigsten werden bei Kindern allgemeine, mit anderen Antikonvulsiva vergleichbare Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Somnolenz, Irritabilität, Schlafstörungen, Hypotonie, gastrointestinale Symptome und Gewichtsveränderungen berichtet [3; 5; 14; 28-30; 38; 44; 53; 56; 58; 66; 77; 108; 113; 131; 132]. Zusätzlich weist VGB eine spezifische Retinotoxizität auf, welche zunächst zu nasalen und im Verlauf zu konzentrischen, bilateral symmetrischen peripheren Gesichtsfeldausfällen führen kann. Das Risiko für und die Schwere der Gesichtsfeldeinschränkung scheinen hierbei mit zunehmender Dauer [67; 87; 129; 136; 138; 139] sowie Höhe der Tages- [67; 87; 139] und Kumulativdosis [67; 87; 129; 138] zu steigen [33; 97]. Die Veränderungen sind überwiegend irreversibel, jedoch meist ohne klinisch relevante Beeinträchtigung [97] und scheinen

bei Kindern seltener als bei Erwachsenen aufzutreten [11; 33; 58; 67; 97; 129]. Trotz diverser Theorien bleibt der Pathomechanismus der Gesichtsfelddefekte durch VGB ungeklärt [53; 67; 87].

Im Gehirn fand man erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen VGB und einer neurotoxischen Wirkung in experimentellen Studien an Tieren, in welchen sich ein deutliches Potential zur Ausbildung von Mikrovakuolen abzeichnete. Dies entsprach histopathologisch Flüssigkeitsansammlungen zwischen den einzelnen Myelinschichten, welche zur Separation der äußeren Myelinschichten an der intraperiodischen Linie führte und deshalb auch als intramyelinisches Ödem bezeichnet wird [10; 34; 60]. Die Verteilung der Mikrovakuolen war immer auf das Zentralnervensystem begrenzt, bilateral und symmetrisch ausgeprägt, jedoch abhängig von der jeweiligen Tierart in unterschiedlichen Arealen der weißen Substanz zu beobachten. Bei Ratten waren insbesondere Kleinhirn [60], Tractus opticus und teilweise Pedunculi cerebri [9; 10] bzw. Hippocampus und Formatio reticularis [34] betroffen, während Mikrovakuolen bei Hunden vor allem in Fornix, Thalamus und Hypothalamus im Verlauf einer VGB-Medikation zu sehen waren [142].

Affen schienen die am wenigsten anfälligen Tiere zu sein und zeigten auch bei einer Dosis von bis zu 300 mg/kg KG/d über eine Dauer von bis zu 6 Jahren keine eindeutigen durch VGB-bedingten histopathologischen Veränderungen [34]. Ein Grund dafür könnte die geringe Resorption bei oraler Verabreichung von VGB im Vergleich zu den anderen Tierarten sein [34]. Hingegen waren bei Ratten und Hunden bei einer VGB-Medikation in hoher Dosis (Hunde 300 mg/kg KG/d; Ratten 275 mg/kg KG/d) bereits nach 4 (Hunde) [142] bis 6 (Ratten) [84] Wochen erste Vakuolisierungen sichtbar. In niedrigen Dosierungen (Hunde 50 mg/kg KG/d; Ratten 30 mg/kg KG/d) waren Vakuolisierungen der weißen Substanz erst nach 12 Monaten zu beobachten [34]. Sowohl die Häufigkeit von Mikrovakuolen, als auch die Intensität der Ausprägung war hierbei dosisabhängig [10; 34; 83; 142]. Zudem waren insbesondere bei hohen VGB-Dosen bei Ratten, nicht jedoch bei Hunden, auch Veränderungen außerhalb des Myelins mit geschwollenen Axonen, axonaler Degeneration [34] sowie reaktive Astrozytose und Mikroglia-

aktivierung [84] sichtbar. Im MRT entsprachen bei Ratten [84; 85] und Hunden [83; 134] die histopathologischen Veränderungen Signalanhebungen in der T2-Sequenz, teils auch T1-Signalthypointensitäten [134] und Diffusionsrestriktionen, welche etwas zeitversetzt nach Auftreten des intramyelinischen Ödems dargestellt werden konnten. Bei beiden Tierarten erreichten die Veränderungen nach 7 bis 12 Wochen [83; 134; 142] (Hunde) bzw. 6 Wochen [84] (Ratten) sowohl histopathologisch als auch radiologisch eine maximale Ausprägung, die nicht weiter fortschritt. Demyelinisierungen konnten jedoch nicht beobachtet werden.

Bei Hunden begannen sich die Veränderungen histopathologisch ab 1 [142] bis 4 [83] Wochen nach Absetzen von VGB zurückzubilden und waren nach 4 [83] bis 12 [134] Wochen kernspintomographisch sowie nach 16 Wochen histopathologisch vollständig reversibel [34; 83; 134; 142]. Hingegen waren die Veränderungen bei Ratten zwar nach Absetzen von VGB rückläufig, allerdings histopathologisch und kernspintomographisch nach bis zu 3 Monaten immer noch partiell vorhanden [34; 84; 85]. Insbesondere bei hohen VGB-Dosen waren während der VGB-Therapie zudem geschwollene Axone, axonale Ellipsen und mineralisierte Körperchen sichtbar, welche sich nur unvollständig zurückbildeten und teils sogar noch nach Absetzen weiter zunahmen [34].

Erhielten junge Ratten in einem Zeitraum, in welchem die Myelinisierung des Gehirns noch nicht abgeschlossen war, VGB in einer Dosis, die vergleichbar mit der zur Therapie von infantilen Spasmen ist, so zeigten sich bereits nach 4 Tagen regionale Myelinisierungsverzögerungen, axonale Degeneration, glialer Zelltod und reaktive Astrozytose [101] sowie bei längerer Gabe (2 Wochen) auch Vakuolisierungen der weißen Substanz [85], welche nach Absetzen von VGB nur partiell reversibel waren und im MRT wie auch bei erwachsenen Ratten mit T2-Signalanhebungen und Diffusionsrestriktionen korrelierten [85]. Die Veränderungen im Gehirn entwickelten sich schneller, waren ausgeprägter und neigten eher zur Persistenz als bei erwachsenen Ratten [85; 101]. Dies zeigt eine gewisse Vulnerabilität des unreifen Gehirns und des sich entwickelnden Myelins bei jungen Ratten an.

Bei erwachsenen Menschen konnte im Gegensatz zu Tieren in histopathologischen Untersuchungen weder in epilepsiechirurgischen Resektaten [1; 12; 37; 79; 104] noch im Rahmen von Autopsien [12; 18; 82; 104] ähnliche Veränderungen im Gehirn nach einer VGB-Therapie in Höhe von 2 bis 4 g pro Tag (entsprechend 25 bis 125 mg/kg KG/d [82]) bzw. 6 g pro Tag [35] nach einer Einnahmedauer zwischen 0,6 Monaten [18] und 9,6 Jahren [18] beobachtet werden [1; 12; 18; 35; 37; 82; 104]. Auch konnten bislang bei jugendlichen und erwachsenen Patienten keine Signalveränderungen im MRT im Verlauf einer VGB-Einnahmedauer zwischen 5 Monaten [54] und 12 Jahren [18] und einer Tagesdosis zwischen 2 und 4 g beobachtet werden [17; 18; 54; 128].

Allerdings häufen sich zunehmend Berichte von im Rahmen einer VGB-Medikation neu aufgetretenen Signalveränderungen bei Kindern und werden teilweise mit Bewegungsstörungen [3; 28; 31] und akut enzephalopathischen Zuständen [36] in Verbindung gebracht. Zudem wurde kürzlich der erste und bislang einzige Fall eines Kindes mit histopathologisch nachgewiesenen Vakuolisierungen der weißen Substanz in Zusammenhang mit einer VGB-Therapie beschrieben [46]. Die Vakuolisierung glich hierbei der bei Tieren beobachteten Veränderungen unter VGB-Therapie mit Aufspaltung der Myelinschichten an der intraperiodischen Linie. Es erscheint demnach nicht unwahrscheinlich, dass VGB auch beim Menschen eine alters- und entwicklungsabhängig unterschiedliche Wirkung auf das Gehirn haben könnte.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, einen Beitrag zur besseren Beurteilung und Einordnung von T2-Signahyperintensitäten insbesondere im dorsalen Hirnstamm zu leisten. Sowohl eine exakte anatomische Zuordnung als auch mögliche ätiopathologische Faktoren und klinische Korrelate sollten eruiert werden. Hierzu wurden retrospektiv alle im Rahmen einer präepilepsiechirurgischen Abklärung angefertigten hochaufgelösten Narkose-MRTs von Kindern und Jugendlichen, welche vom 17.04.2013 bis zum 27.02.2014 an der Schön Klinik Vogtareuth, Klinik für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie durchgeführt wurden sowie die zugehörigen Patientenakten evaluiert.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden retrospektiv alle präepilepsiechirurgischen hochaufgelösten Narkose-MRTs von Kindern und Jugendlichen evaluiert, die im Zeitraum vom 17.04.2013 bis 27.02.2014 in der Abteilung für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie der Schön Klinik Vogtareuth aufgenommen wurden. Insgesamt wurden 223 MRTs von 216 Patienten beurteilt, von denen sieben Patienten Zweitaufnahmen erhielten. Von den Erstaufnahmen waren 119 Patienten männlich (119/216; 55%) und 97 Patienten weiblich (97/216; 45%). Die Zweitaufnahmen umfassten zwei männliche Patienten und fünf weibliche Patienten.

Die Erhebung der klinischen und paraklinischen Daten erfolgte retrospektiv aus den vorhandenen Patientenakten. Alle durchgeführten Untersuchungen sind unabhängig und zeitlich gesehen vor der Studie durchgeführt worden. Eine Genehmigung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen lag vor.

2.2 MRT-Auswertung

2.2.1 MRT-Untersuchung

Alle Aufnahmen erfolgten an demselben Kernspintomographen (1,5-Tesla Siemens Symphony) und wurden als Teil eines „Epilepsie-Diagnostik-Programmes“ aufgenommen. Wegen der langen Untersuchungsdauer und zur Verbesserung der Bildqualität wurden sämtliche MRTs in Vollnarkose durchgeführt. Indikation für die MRT-Untersuchung war in der Regel die Evaluation einer epilepsiechirurgischen Therapieoption oder eine ätiologische Klärung der Epilepsie.

Die MRT-Auswertung der vorliegenden Studie erfolgte bei allen Kindern auf hochaufgelösten 3D T2-Sequenzen (Voxelgröße 0,6 x 0,6 x 0,6 mm³). Bei allen Kindern wurden die MRTs auf Vorliegen von T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm beurteilt. Bei Kindern mit T2-Signalhyperintensitäten des

dorsalen Hirnstamms und/oder VGB-Therapie erfolgte zusätzlich eine Evaluation von T2-Signalhyperintensitäten in anderen Hirnstrukturen.

2.2.2 Umschriebene T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm

Primär wurden alle MRT-Untersuchungen von einer Betrachterin (JA) bzgl. des Vorhandenseins von T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm beurteilt, diese hatte hierbei keinerlei Kenntnis über demographische oder medizinische Angaben der Patienten, insbesondere auch nicht über eine eventuelle VGB-Einnahme. Die Einteilung nicht eindeutig beurteilbarer MRT-Befunde erfolgte im Konsens mit einem zweiten Betrachter (MS). Die Zuordnung von T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm zur genauen anatomischen Struktur erfolgte mit Hilfe des photographischen Atlas „Structure of the human brain“ [20].

Nachdem die umschriebenen T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm eindeutig und bei allen Kindern dem Tractus tegmentalis centralis zugeordnet werden konnten (s. Ergebnisteil), wird an dieser Stelle die Abkürzung „TTCSI“ für T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis eingeführt, mit folgender Definition:

- **TTCSI+:**
auf mindestens vier aufeinanderfolgenden MRT-Schichten eindeutig sichtbare T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis
- **TTCSI-:**
keine T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis oder auf weniger als vier aufeinanderfolgenden MRT-Schichten eindeutig sichtbar

2.2.3 Weitere T2-Signalhyperintensitäten und MRT-Auswertungen

In einem zweiten Durchgang wurden alle Kinder mit TTCSI und/oder VGB-Einnahme auf weitere T2-Signalhyperintensitäten im MRT untersucht. Dies wurde aufgrund der Komplexität der Signalveränderungen des kindlichen Gehirns im Laufe der Entwicklung in einer Gruppe von drei Betrachtern (JA, MS und ein

erfahrener Kinderradiologe) gemeinsam diskutiert und entschieden. Die Beurteilung erfolgte ebenfalls ohne Kenntnis von demographischen Angaben und VGB-Status, lediglich der TTCSI-Status konnte nicht verblindet werden. Evaluiert wurden Thalamus, Globus pallidus und Nucleus dentatus, da Kombinationen von TTCSI mit T2-Signalhyperintensitäten in diesen Gehirnregionen in der Literatur am häufigsten beschrieben waren [26; 50; 72; 81; 137]. Des Weiteren wurden T2-Signalhyperintensitäten in Substantia nigra, Nucleus ruber und Hypothalamus erfasst, da sie während der Evaluation von TTCSI auffallend häufige Begleitbefunde darstellten.

Da bei T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tementalis centralis und in anderen Hirnstrukturen mit und ohne VGB-Therapie ein variables Diffusionsverhalten beschrieben wurde, erfolgte in der vorliegenden Studie zusätzlich eine Beurteilung der evaluierten Hirnstrukturen bezüglich des Signalverhaltens in der Apparent Diffusion Coefficient (ADC)-Sequenz. Waren Strukturen in der T2-Wichtung aufgrund von Veränderungen bedingt durch die jeweilige Grunderkrankung nicht beurteilbar, wurde eine Signalabsenkung in der ADC-Sequenz in derselben Struktur nicht als solche gewertet. Dies betraf die Zweitaufnahme von Kind #6. Die Beurteilung von Signalabsenkungen in der ADC-Sequenz erfolgte wie auch die Beurteilung der T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des dorsalen Hirnstamms im Konsens der bereits zuvor genannten drei Betrachter und ohne Kenntnis des VGB-Status oder sonstiger klinischer Parameter.

Bei einem Teil der Kinder (s.u.) flossen zusätzlich Informationen zum Stand der Myelinisierung ein. Dieser wurde den MRT-Befundungsberichten entnommen, die alle im Anschluss an die MRT-Untersuchung durch denselben Kinderradiologen geschrieben wurden und somit zu Beginn der Studie bereits abgeschlossen waren.

2.3 Erhebung und Auswertung der klinischen Daten

Für die Erhebung der klinischen Daten wurde auf die Patientenakten zurückgegriffen, aus denen vor allem Arztbriefe und Monitoring-Berichte von Aufenthalten der Kinder in Vogtareuth herangezogen wurden.

2.3.1 Vigabatrin-Status

Zunächst wurde ermittelt, ob die Patienten irgendwann in ihrem Leben VGB erhalten hatten oder es zum Zeitpunkt des Erst-MRTs noch einnahmen. Es wurde arbiträr festgelegt:

- **VGB+:**
Einnahme über mindestens 4 Wochen und letzter Tag der Einnahme maximal 6 Monate vor MRT-Aufnahme

- **VGB-:**
Keine Einnahme oder Einnahmedauer kürzer als 4 Wochen oder letzter Tag der Einnahme länger als 6 Monate vor MRT-Aufnahme

Kinder mit zwei MRTs nahmen VGB meist zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung noch ein, nur bei Kind #6 wurde VGB zwischen erstem und zweitem MRT angesetzt. Dieses Kind wurde dennoch (bei Erst-MRT) als „VGB-“ klassifiziert.

Bei fünf von 18 Kindern mit „VGB+“ Status bei Erstaufnahme des MRTs war in den Patientenakten ein exaktes Datum der ersten VGB-Einnahme notiert. Bei den meisten Kindern (12/18) waren Monatsangaben festgehalten, bei denen zur Berechnung jeweils der 15. des Monats verwendet wurde. Sieben der als „VGB+“ klassifizierten Kinder hatten die VGB-Medikation zum Zeitpunkt des MRTs bereits abgesetzt. Der Zeitpunkt der letzten VGB-Einnahme konnte bei zwei von sieben Kindern auf einen genauen Tag und bei vier von sieben Kindern auf einen Monat begrenzt werden. Bei einem Kind war lediglich bekannt, dass VGB in der Vergangenheit gegeben wurde, nicht jedoch in welchem Zeitraum. Dieses Kind wurde folglich von statistischen Berechnungen und graphischen Darstellungen zur Einnahmedauer ausgeschlossen.

Als Tagesdosis wurde die Menge an VGB verwendet, die vor der MRT-Untersuchung konstant pro Tag (Enddosis) verabreicht wurde. Dies entsprach meist der Tagesdosis am Aufnahmetag. Bei bereits abgesetzter VGB-Medikation wurde die Zieldosis aus dem entsprechenden Zeitraum herangezogen. Nicht berücksichtigt wurden die geringeren VGB-Dosen in der Ein- und Ausdosierungsphase sowie Gewichtsveränderungen der Kinder im Laufe der VGB-Therapie. Folglich überschätzen die errechneten VGB-Dosen höchstwahrscheinlich die tatsächlichen VGB-Dosen.

Zur Berechnung der körpergewichtsbezogenen Tagesdosis (= ermittelte Tagesdosis geteilt durch Körpergewicht) wurde das Gewicht vom Aufnahmetag berücksichtigt. Bei zurückliegenden und abgeschlossenen Therapieabschnitten wurde das Gewicht aus dem Zeitraum der Medikation herangezogen, welches den kürzesten Abstand zum MRT aufwies. Da Patient #27 während der VGB-Therapie in der Schön Klinik Vogtareuth nicht vorstellig war, musste bei diesem Patienten auf eine gemittelte Gewichtsangabe von Aufhalten vor und nach dem entsprechenden Zeitraum ausgewichen werden.

Die Kumulativ-VGB-Dosis wurde durch Multiplikation der zuvor ermittelten, körpergewichtsbezogenen Tagesdosis mit der erreichten Anzahl von Medikationstagen zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung errechnet. Die niedrigere Dosis in der Ein- und Ausdosierungsphase wurde hier ebenfalls nicht berücksichtigt. Auch wurde weder eine Gewichtszu- oder -abnahme der Kinder während des Therapiezeitraums noch eine eventuelle Dosisveränderung in die Berechnung miteinbezogen, sodass die errechnete Kumulativ-Dosis vermutlich auch über der tatsächlichen Gesamt-Dosis liegt.

Um mehr Informationen über den Zusammenhang zwischen einer VGB-Therapie und dem Auftreten von TTCsI zu erhalten, wurden zudem die Kinder (28), welche formal als „VGB-“ klassifiziert wurden, jedoch VGB außerhalb des eingeschlossenen Zeitraums oder kürzer eingenommen hatten, evaluiert. Ausgewertet wurden die Parameter, die bei den „VGB+“ Kindern mit dem Auftreten von T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm assoziiert waren (Alter, VGB-Tagesdosis und -Einnahmedauer). Es konnten Beginn und Ende der VGB-Therapie bei

23 dieser Kinder ermittelt werden. Bei fünf Kindern konnte jedoch kein Zeitraum ermittelt werden. Aufgrund der häufig lange zurückliegenden VGB-Medikation konnte meist keine Tagesdosis ermittelt werden.

2.3.2 Weitere klinische Daten

Alter zum Zeitpunkt des MRTs in Tagen:

Angaben zum Alter in Monaten wurden durch Division des Alters in Tagen durch 30,5, ein Alter in Jahren durch Division des Alters in Tagen durch 365 berechnet.

Anzahl und Arten epilepsie-assoziiert verabreichter Medikamente:

Hierzu wurden zum einen Antikonvulsiva im engeren Sinne berücksichtigt, zum anderen aber auch andere Medikamente, die aufgrund der Epilepsie zum Zeitpunkt des MRTs gegeben wurden (z.B. Kortikosteroide, ACTH, Vitamin B6, etc.). Aufgrund einer vorbeschriebenen möglichen Assoziation zu häufigerem Vorkommen von Bewegungsstörungen und akuter Enzephalopathie bei einer Ko-Medikation mit Kortikosteroiden und ACTH [50] wurde darüber hinaus eruiert, ob die Kinder in der Vergangenheit das Medikament erhalten hatten. Ebenso wurde das Vorliegen einer ketogenen Diät evaluiert, wobei zu diesem Aspekt sowohl die klassische Form der ketogenen Diät als auch die modifizierte Atkins-Diät berücksichtigt wurden.

Neuropädiatrische und allgemeinpädiatrische Erkrankungen:

Es wurden alle Erkrankungen der Kinder erfasst, welche zu Beginn dieser Studie bekannt waren. So wurden z.B. auch genetische oder metabolische Befunde berücksichtigt, welche erst nach dem MRT erhoben wurden. Es erfolgte keine selbstständige Erfassung der Erkrankungen, stattdessen wurden die Erkrankungen aus den Diagnoselisten der Arztbriefe übernommen. Explizit wurden dabei auch Bewegungsstörungen [25; 31] und (akut) enzephalopathische Zustände [31; 36; 46] erfasst, da beide vereinzelt in Zusammenhang mit einer VGB-Medikation und T2-Signalhyperintensitäten gebracht worden waren.

Charakteristika der Epilepsie:

Es erfolgte eine ätiologische Zuordnung der Epilepsien zu angeborenen Hirnfehlbildungen, erworbenen Läsionen, metabolischen, genetischen und unklaren

Ursachen. Die tuberöse Sklerose wurde ausschließlich in der Kategorie der genetischen Ursachen erfasst, auch wenn aufgrund der Tubera ebenfalls eine Zuordnung zu den strukturellen Epilepsien möglich gewesen wäre.

An Anfallstypen wurden lediglich solche berücksichtigt, welche in den 4 Wochen vor MRT aufgetreten waren. Dies wurde der Anamnese in den Arztbriefen, den stationären Anfallsprotokollen der Eltern und falls verfügbar den Monitoring-Berichten entnommen. Lediglich BNS-Anfälle bzw. ein West-Syndrom wurden auch erfasst, wenn sie bereits länger als 4 Wochen zurücklagen, da dies zum einen die Assoziation von TTCSI mit einem jungen Alter und einer VGB-Einnahme beeinflussen hätte können. Zum anderen wurde ein häufigeres Vorkommen von TTCSI bei Kindern mit West-Syndrom auch unabhängig von einer VGB-Therapie beschrieben [2]. Das West-Syndrom wurde nur als solches gewertet, wenn explizit die Diagnose gestellt worden war oder zusätzlich zu BNS-Anfällen auch eine Entwicklungsretardierung und Hypsarrhythmie im EEG beschrieben waren. Andernfalls wurden lediglich BNS-Anfälle ohne West-Syndrom vermerkt. Bei Kind #20 der Gruppe TTCSI-/VGB+ lag nur die Angabe zu BNS-Anfällen in der Vergangenheit, jedoch keine Informationen zur aktuellen Anfallssemiologie vor, so dass dieses Kind von der Auswertung zu letzterem ausgeschlossen wurde.

MRT-Veränderungen sind bis eine Woche nach konvulsivem Status epilepticus beschrieben [13], daher wurden auch prolongierte Anfälle erfasst. Prolongierte Anfälle wurden definiert als Anfälle mit einer Dauer von länger als 3 Minuten oder als Anfälle, bei denen eine Bedarfsmedikation verabreicht wurde. Die Erhebung der prolongierten Anfälle erfolgte anhand der von den Eltern im Rahmen des stationären Aufenthaltes geführten Anfallsprotokolle und den Medikationsbögen. Da der Zeitpunkt des MRTs während des stationären Aufenthaltes differierte, konnten lediglich prolongierte Anfälle 2 Tage vor MRT ausgewertet werden. Auch dann war noch bei insgesamt fünf Kindern keine Ermittlung prolongierter Anfälle möglich, da gar keine oder eine unschlüssige Anfallsprotokollierung erfolgt war (TTCSI+/VGB-: 1/8; TTCSI-/VGB+: 2/12; TTCSI-/VGB-: 2/16 Kindern). Des Weiteren wurde das Alter bei Beginn der Epilepsie und die Dauer der Epilepsie zum Zeitpunkt des MRTs erhoben.

Vorliegen eines EEG-Status:

Hierzu wurde je nach Verfügbarkeit entweder der Befund einer Langzeit-EEG-Ableitung (30) über mindestens 72 Stunden oder die beiden Wach- und Schlaf-EEGs (11) herangezogen, welche mit dem kürzesten Zeitabstand zum MRT abgeleitet worden waren (negative Werte zeigen zeitlich gesehen vor dem MRT und positive Werte nach dem MRT durchgeführte EEG-Ableitungen an; zur Verteilung in den Gruppen s. Abbildung 1):

- Abstand Wach-EEG zum MRT: Median: -3,0 Tage; Range: -18,0 - +14,0 Tage
- Abstand Schlaf-EEG zum MRT: Median: -1,0 Tage; Range: -38,0 - +21,0 Tage
- Abstand Langzeit-EEG-Ableitung zum MRT: Median: +2,0 Tage; Range: -5,0 - +16,0 Tage

Zwei Kinder hatten lediglich ein EEG erhalten, welches jedoch Wach- und Schlafphasen erfasst hatte. Bei einem Kind waren ausschließlich EEGs im Abstand von 3 Monaten verfügbar, sodass dieses Kind von der Auswertung zum EEG-Status ausgeschlossen wurde. Die Einteilung des EEG-Status in „kontinuierlich“ und „diskontinuierlich“ wurde bei Langzeit-Ableitungen direkt übernommen. Bei Routine-EEGs erfolgte die Bezeichnung „kontinuierlich“, wenn der EEG-Status in beiden Ableitungen dokumentiert war, andernfalls erfolgte die Zuordnung zu „diskontinuierlich“. Des Weiteren erfolgte eine Einteilung der Ausdehnung des EEG-Status in Anlehnung an die EEG-Klassifikation nach Lüders und Noachtar [65] in:

- Regional: < 3 Regionen
- Multiregional: ≥ 3 Regionen
- Mono- versus bi-hemisphärisch

Die Beschreibung „Epilepsie-typische Potentiale in statusartiger Häufung“ wurde ebenfalls als EEG-Status gewertet, andere Epilepsie-typische Potentiale hingegen wurden nicht berücksichtigt.

(Neuro-)metabolische Auffälligkeiten:

Auch im Rahmen von (neuro-)metabolischen Auffälligkeiten sind diverse T2-Signalhyperintensitäten im Gehirn beschrieben. Um dies als Ursache für T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis und in weiteren Hirnstrukturen bei den Kindern der vorliegenden Studie ausschließen zu können wurden die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen dokumentiert und ausgewertet.

Motorische Entwicklung:

Es wurde der motorische Entwicklungsstand der Kinder zum Zeitpunkt des MRTs erhoben. Anhand der Grenzsteine nach Michaelis et al. [71] (s. Tabelle 1) wurde unterschieden, ob die Kinder einen entsprechenden Grenzstein physiologisch (Kind hatte Fähigkeit zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahme noch nicht erlernt, war aber auch noch jünger als die 90. Perzentile des jeweiligen Grenzsteins) bzw. pathologisch nicht (Kind konnte Fähigkeit nicht und war älter als die 90. Perzentile des Grenzsteins) erreicht hatte. Zudem wurde zur Verdeutlichung des Ausmaßes der Entwicklungsverzögerung bei pathologisch nicht erreichten Grenzsteinen die Altersdifferenz zwischen Alter des Kindes zum Zeitpunkt des MRTs und Alter der 90. Perzentile des jeweiligen Grenzsteins berechnet. Hatte ein Kind einen Grenzstein zum Zeitpunkt des MRTs erreicht, wurde allerdings nicht untersucht, ob das Kind ihn (in der Vergangenheit) zeitgerecht oder verzögert erreicht hatte.

Tabelle 1: Grenzsteine der Motorischen Entwicklung nach Michaelis et al. [71]

Grenzsteine Grobmotorik	90. Perzentile (Alter in Monate)
Umdrehen in beide Richtungen	7,7
Freies Sitzen	8,8
Robben	9,5
Krabbeln	10,5
Stehen mit Festhalten	11,5
Gehen mit Festhalten	11,7
Freies Gehen	14,3

Insgesamt fehlten bei 29% der Kinder (12/42) Angaben zu mindestens einem Grenzstein, bei nur einem Kind (1/42) fehlten Angaben zu drei Grenzsteinen (Freies Sitzen, Stehen und Gehen mit Festhalten).

2.4 Gruppeneinteilung

Anhand des TTCSI- und VGB-Status wurden aus den 216 MRT-Erstaufnahmen vier Gruppen gebildet (s. Abbildung 1): Kinder mit TTCSI und VGB-Einnahme im entsprechenden Zeitraum („**TTCSI+/VGB+**“: 6), Kinder mit VGB-Medikation, aber ohne TTCSI („**TTCSI-/VGB+**“: 12) sowie Kinder ohne VGB-Therapie und ohne TTCSI („**TTCSI-/VGB-**“: 190) bzw. mit TTCSI („**TTCSI+/VGB-**“: 8). Ziel dieser Einteilung war eine Vergleichsmöglichkeit der einzelnen Gruppen bezüglich der untersuchten Aspekte zu schaffen und dadurch Hinweise auf Zusammenhänge zwischen den Aspekten und dem Vorhandensein von TTCSI zu gewinnen. Sieben Kinder erhielten im untersuchten Zeitraum Kontrolluntersuchungen mit ebenfalls hochaufgelösten MRTs (7/216; 3%). Für Berechnungen wurden ausschließlich die Erstaufnahmen der Kinder berücksichtigt. Lediglich in einzelnen Darstellungen wurden auch die Zweitaufnahmen der Kinder miteinbezogen, dies

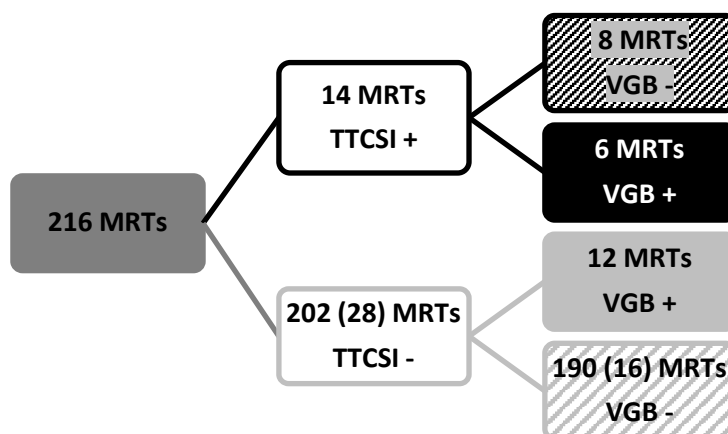


Abbildung 1: Kategorisierung der MRT-Erstaufnahmen

Anmerkung: Bei MRTs ohne VGB-Therapie sind ohne Klammern jeweils die Gesamtanzahl und in Klammern die Anzahl von näher ausgewerteten MRTs genannt.

Schwarz: TTCSI+, Grau: TTCSI-, ausgefüllt: VGB+, schraffiert: VGB-

wurde dann entsprechend markiert. Die Betrachtung der Verläufe der Kinder mit Kontrolluntersuchungen erfolgt separat in den Kapiteln 3.5 und 4.

Zunächst wurden nur die Kinder mit „TTCSI+“ und/oder „VGB+“ Status hinsichtlich aller anderen klinischen Daten (s. 2.3) evaluiert. War ein Kind mit mehr als einem MRT-Bild in diesen drei Gruppen vertreten, wurde immer nur die Erstaufnahme des entsprechenden Kindes in die Auswertung miteinbezogen.

Eine Auswertung aller Kinder der Gruppe TTCSI-/VGB- wäre zu umfangreich gewesen. Um dennoch eine Vergleichsmöglichkeit zu den Kindern mit TTCSI aber ohne VGB-Therapie zu haben, wurde eine alters- und geschlechtsge-
matchte Auswahl von je zwei Kindern dieser Gruppe getroffen. Folglich setzte sich die näher analysierte Gruppe TTCSI-/VGB- aus 16 Kindern zusammen. Die Abweichung des Alters zu den Kindern der Gruppe TTCSI+/VGB- betrug median +35 Tage (Range: -81 - +197 Tage; negative Werte entsprechen einem jüngeren Alter, positive Werte einem älteren).

2.5 Datendokumentation und Datenanalyse

Die Datendokumentation erfolgte pseudonymisiert teils mit Microsoft Excel 2010/2016 und teils handschriftlich. An die Dokumentation schloss sich die Datenanalyse an, in welcher die gebildeten Gruppen auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede hinsichtlich der beschriebenen klinischen und paraklinischen Parameter evaluiert wurden. Microsoft Excel wurde zusammen mit IBM SPSS Statistics 18/24 zur statistischen Auswertung verwendet. Statistische Signifikanzen wurden aufgrund der zahlenmäßig kleinen Gruppen mit nicht parametrischen Testverfahren berechnet. In der Regel wurden die Testverfahren zweiseitig, in Ausnahmefällen bei klarem Vorliegen einer Hypothese jedoch einseitig durchgeführt. Letzteres wurde dann entsprechend markiert. Als signifikant wurde ein Niveau von $p < 0,05$ angenommen. Zur Erhöhung der Sensitivität wurde bewusst auf eine Korrektur für multiple Vergleiche verzichtet. Die Literatur wurde mit Citavi verwaltet.

3 Ergebnisse

3.1 MRT-Auswertung

3.1.1 T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tegmentalis centralis

Alle untersuchten T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm konnten strukturell eindeutig dem Tractus tegmentalis centralis zugeordnet werden. Im Folgenden werden diese als TTCSI abgekürzt. TTCSI fanden sich auf 14 der 216 Erstaufnahmen (7%) und drei der sieben Zweitaufnahmen, sodass insgesamt auf 17 von 223 MRTs (8%) TTCSI beobachtet wurden. Der Verlauf des Tractus tegmentalis centralis ist im Anhang 7.1 veranschaulicht. Bei Betrachtung der TTCSI fielen Unterschiede in der Ausprägung von Intensität und Kontinuität auf, weshalb eine Einteilung in kontinuierliche und diskontinuierliche TTCSI erfolgte:

- **Kontinuierliche TTCSI:**

T2-Signalhyperintensitäten im gesamten Verlauf des Tractus tegmentalis centralis vom Nucleus ruber bis zur Endigung an der unteren Olive

- **Diskontinuierliche TTCSI:**

T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis nur auf einem Teil der MRT-Schichten sichtbar, mindestens aber auf vier aufeinanderfolgenden

Diskontinuierliche TTCSI (9/14; 64%) kamen fast doppelt so häufig wie kontinuierliche TTCSI (5/14; 36%) vor und stellten sich zusätzlich zur diskontinuierlichen Ausprägung auch schwächer hyperintens dar (s. Abbildung 2). Bei einigen Kindern mit TTCSI (5/14) bildeten sich auch die Ursprungsfasern des Tractus tegmentalis centralis aus dem Nucleus ruber hyperintens ab. Diese mussten von globalen T2-Signalhyperintensitäten des Nucleus ruber unterschieden werden (s. Abbildung 4). Bei Kindern ohne TTCSI konnten keine T2-Signalhyperintensitäten der Ursprungsfasern beobachtet werden. Hyperintense Ursprungsfasern des Tractus tegmentalis centralis waren meist bei kontinuierlichen TTCSI zu sehen (4/5; 80%), lediglich bei einem Kind (#12) waren sie auch bei diskontinuierlichen TTCSI sichtbar. Drei der fünf Kinder mit hyperintensiven Ursprungsfasern

des Tractus tegmentalis centralis hatten VGB im eingeschlossenen Zeitraum erhalten, die anderen beiden Kinder nicht. Bei einem Kind der Erstaufnahmen (und zwei Kindern der Zweitaufnahmen) mit kontinuierlichen TTCSI lagen globale T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber vor, sodass hier eine Hyperintensität der Ursprungsfasern des Tractus tegmentalis centralis nicht beurteilt werden konnte.

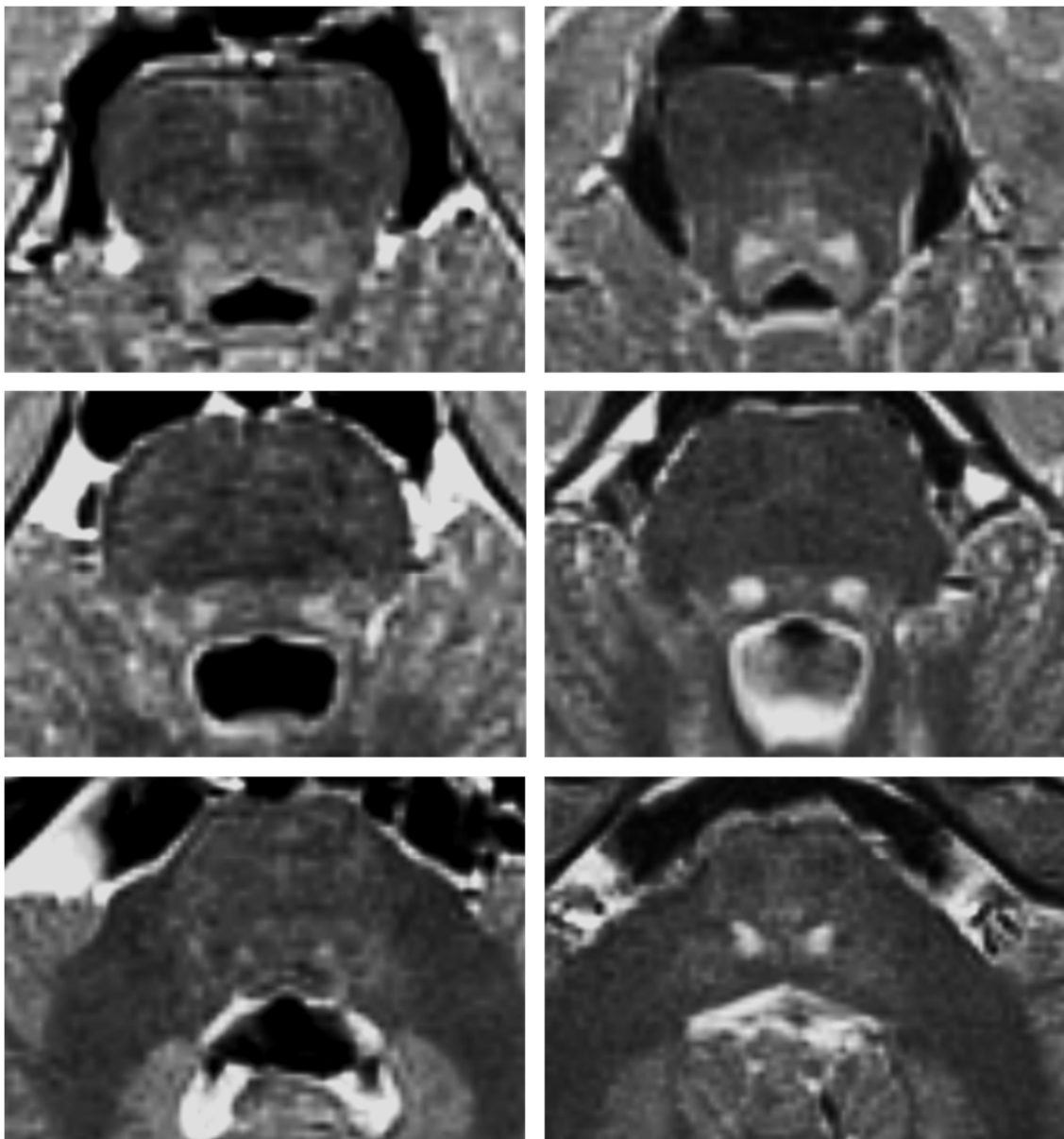


Abbildung 2: Exemplarische Gegenüberstellung von diskontinuierlichen (links) und kontinuierlichen (rechts) T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tegmentalis centralis

Die VGB-Tagesdosen der drei Kinder mit VGB-Einnahme und hyperintensen Ursprungsfasern des Tractus tegmentalis centralis (Median: 129 mg/kg KG/d; Range: 71 - 141 mg/kg KG/d) waren nicht höher als die VGB-Tagesdosen der Kinder mit TTCSI ohne hyperintense Ursprungsfasern des Tractus tegmentalis centralis (Median 127 mg/kg KG/d; Range: 71 - 142 mg/kg KG/d; s. auch 3.2). Eine Assoziation zwischen Vorliegen einer T2-Signalhyperintensität der Ursprungsfasern des Tractus tegmentalis centralis und besonders hohen VGB-Kumulativedosen oder einer langen VGB-Einnahmedauer konnte ebenfalls nicht beobachtet werden.

3.1.2 Weitere T2-Signalhyperintensitäten

T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tegmentalis centralis wurden nur bei Kindern mit TTCSI und/oder VGB-Therapie evaluiert. Es konnten bei zehn von 26 Kindern T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tegmentalis centralis gefunden werden und betraf ein bis fünf Hirnregionen je Kind. Eine Übersicht über Ausprägung und Verteilung von TTCSI und T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tegmentalis centralis in den einzelnen Gruppen gibt Abbildung 3. Insgesamt die häufigsten T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tegmentalis centralis waren im Bereich des Nucleus ruber zu sehen (5/26 Patienten; bzw. 7/29 MRTs), gefolgt von T2-Signalhyperintensitäten in Substantia nigra (4/26 Patienten; bzw. 5/29 MRTs), Thalamus und Nucleus dentatus (je 4/26 Patienten; bzw. 4/29 MRTs). Am seltensten waren T2-Signalhyperintensitäten in Globus pallidus und Hypothalamus (je 3/26 Patienten; bzw. 3/29 MRTs). Bei insgesamt fünf Kindern konnte ein Teil dieser Areale aufgrund von Veränderungen durch die Grunderkrankung (z.B. ausgeprägte Veränderungen nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen, Blutungen etc.) oder wegen Entfernung im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe nicht beurteilt werden. Dies betraf bei Kind #11 den Hypothalamus, bei Kind #17 Thalamus, Nucleus dentatus, Globus pallidus und Hypothalamus, bei Kind #20 den Thalamus und auf der Zweitaufnahme von Kind #6 den Nucleus ruber und die Substantia nigra. Bei Kind #21 konnten nur Nucleus dentatus und der Tractus tegmentalis centralis bezüglich eines Vorliegens von T2- Signalhyperintensitäten beurteilt werden.

Patienten-#	Tractus tegmentalis centralis	Nucleus ruber	Substantia nigra	Thalamus	Nucleus dentatus	Globus pallidus	Hypothalamus	
4	X							TTCSI+/ VGB+
6-2	X							
7-1	X	X						
8	X	X						
1	X				X	X		
2	X		X			X	X	
5-2	X	X	X		X			
7-2	X	X		X	X		X	
3	X		X	X	X	X	X	
9	X							
10	X							
13	X							
14	X							
15	X							
6-1	X	X						
11	X		X					
12	X			X				TTCSI-/ VGB+
17		X						
5-1		X	X	X				
16								
18								
19								
20								
21								
22								
24								
25								
26								
27								

Abbildung 3: Übersicht über alle T2-Signalhyperintensitäten

Anmerkung: #5-2, #6-2 und #7-2 sind Zweitaufnahmen.

X = T2-Signalhyperintensität in entsprechender Hirnstruktur vorhanden

X = kontinuierliche TTCSI

X = diskontinuierliche TTCSI

T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tegmentalis centralis fanden sich am häufigsten bei Kindern mit TTCSI und VGB-Einnahme (5/6 Erstaufnahmen), deutlich seltener hingegen bei Kindern mit TTCSI ohne VGB-Einnahme (3/8) oder bei Kindern mit VGB-Einnahme ohne TTCSI (2/12). Damit waren T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tegmentalis centralis signifikant häufiger bei Kindern mit TTCSI (8/14; 57%) als bei Kindern ohne TTCSI (2/12; 17%) zu finden (exakter Test nach Fisher: p (einseitig) = 0,042). Von allen Kindern mit TTCSI kamen T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tegmentalis centralis wiederum häufiger bei Kindern mit VGB-Einnahme (5/6 Erstaufnahmen, 83%; 2/3 Zweitaufnahmen, 67%) als bei Kindern ohne VGB-Therapie vor (3/8; 38%), dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (exakter Test nach Fisher: p = 0,138).

T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber, Substantia nigra und Thalamus konnten in allen drei Gruppen gefunden werden, waren jedoch am häufigsten bei Kindern mit TTCSI und VGB-Therapie zu finden (s. Tabelle 2). Ausschließlich bei Kindern mit TTCSI und VGB-Therapie traten T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus dentatus, Globus pallidus und Hypothalamus auf.

Tabelle 2: Übersicht über die Häufigkeit von T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber, Substantia nigra und Thalamus bei MRT-Erstaufnahmen in den einzelnen Gruppen

	Nucleus ruber	Substantia nigra	Thalamus
TTCSI+/ VGB+	33% 2/6	33% 2/6	17% 1/6
TTCSI+/ VGB-	13% 1/8	13% 1/8	13% 1/8
TTCSI-/ VGB+	17% 2/12	8% 1/12	8% 1/12

Bei Kindern mit TTCSI und VGB-Einnahme fanden sich T2-Signalhyperintensitäten in signifikant mehr Hirnstrukturen (Median: 1,5; Range: 0 - 5) als bei Kindern mit TTCSI ohne VGB-Einnahme (Median: 0, Range: 0 - 1; Mann-Whitney-U-Test: $U = 8,500$; $p = 0,043$). Die Hälfte der Kinder der Gruppe TTCSI+/VGB+ (3/6; bei Berücksichtigung der Zweitaufnahmen 5/9) zeigte mindestens zwei weitere hyperintense Hirnstrukturen, während sich bei den Kindern der Gruppe TTCSI+/VGB- je maximal eine Hirnstruktur außerhalb des Tractus tegmentalis centralis hyperintens darstellte.

Kinder ohne TTCSI unter VGB-Therapie zeigten nur selten T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tegmentalis centralis (2/12; 17%). Eine Ausnahme stellte Kind #5 dar, welches zum Zeitpunkt des ersten MRTs erst seit 5 Wochen mit VGB behandelt war und T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber, Substantia nigra und Thalamus, nicht jedoch im Tractus tegmentalis centralis zeigte. Der ausführliche Verlauf dieses Kindes ist im Kapitel 3.5 schematisch abgebildet und wird in der Diskussion näher beschrieben. Die anderen vier Kinder ohne TTCSI und nur kurzer VGB-Einnahmedauer (< 2 Monate) zeigten keine T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tegmentalis centralis, allerdings erhielten sie auch geringere Tagesdosen (Median: 61,5 mg/kg KG/d; Range: 11,8 - 100,0 mg/kg KG/d) als Kind #5 (140,4 mg/kg KG/d; s. auch 3.2.1).

Im Bereich des Nucleus ruber wurden zwei unterschiedlich ausgeprägte T2-Signalhyperintensitäten beobachtet (s. Abbildung 4). Im Nucleus ruber selbst traten T2-Signalhyperintensitäten meist in Verbindung mit einer VGB-Einnahme auf (4/5 Kindern, 80%; 6/7 MRTs, 86%). Von allen Kindern mit VGB-Therapie nahmen die Kinder mit T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber eine signifikant höhere VGB-Tagesdosis ein (Median: 120,9 mg/kg KG/d ein; Range: 89,9 - 141,5 mg/kg KG/d) als Kinder ohne T2-Signalhyperintensitäten des Nucleus ruber (Median: 59,5 mg/kg KG/d; Range: 8,7 - 140,6 mg/kg KG/d; Mann-Whitney-U-Test: $U = 11,000$; $p = 0,018$). T2-Signalhyperintensitäten im Bereich des Nucleus ruber waren nur bei einem Kind (#6-1) ohne VGB-Einnahme sichtbar (s. 3.5 und 4). Bezüglich der Einnahmedauer von VGB (Mann-Whitney-U-Test: $U = 46,500$; $p = 0,818$) oder der kumulativen VGB-Dosis (Mann-Whitney-U-Test:

U = 39,500; p = 0,488) konnten hingegen zwischen Kindern mit und ohne T2-Signalhyperintensitäten im Bereich des Nucleus ruber keine Unterschiede gefunden werden. Auch kamen T2-Signalhyperintensitäten im Bereich des Nucleus ruber nicht häufiger in Kombination mit kontinuierlichen TTCSI (1/3) als mit diskontinuierlichen TTCSI (2/3) vor.

Obwohl sich TTCSI bis zu einem Alter von 5,9 Jahren (Median: 2,5 Jahre; Range: 0,6 - 5,9 Jahre) zeigten, so waren T2-Signalhyperintensitäten im Bereich des Nucleus ruber ausschließlich bei Kindern im Alter von 4,9 Monaten bis 2 Jahren (Median: 0,8 Jahre) sichtbar. Kinder mit T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber waren signifikant jünger als Kinder ohne T2-Signalhyperintensitäten in dieser Hirnstruktur (Median: 2,8 Jahre; Range: 0,6 - 9,7 Jahre; Mann-Whitney-U-Test: U = 12,000; p = 0,006).

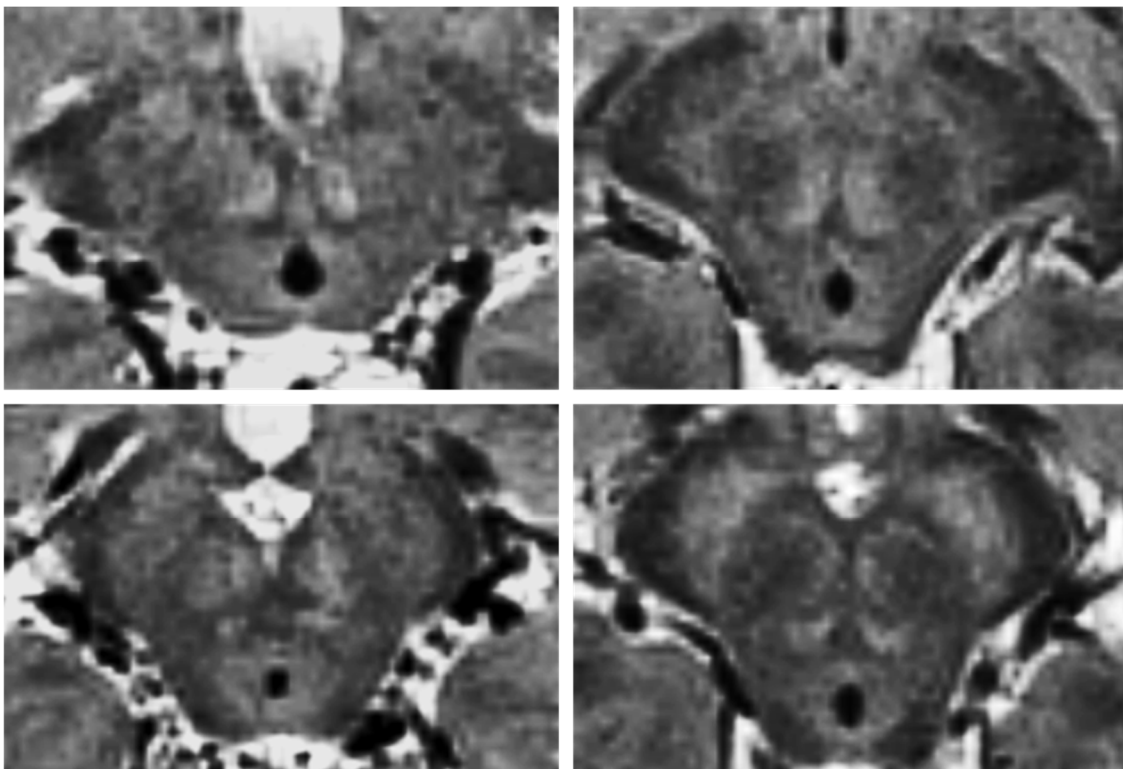


Abbildung 4: Exemplarische Gegenüberstellung von globalen (links) und sichelförmigen (rechts) T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber

Anmerkung: Globale T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber wurden als eigenständige Nucleus ruber T2-Signalhyperintensitäten gewertet. Sichelförmige T2-Signalhyperintensitäten im Bereich des Nucleus ruber, welche bei sagittaler und coronarer Betrachtung einer Kappe glichen (die dorso-medio-cranial dem Nucleus ruber auflag) und ohne Unterbrechung in den Tractus tegmentalis centralis übergingen, wurden gemäß Weisschedel [134] den Ursprungfasern des Tractus tegmentalis centralis und nicht dem Nucleus ruber selbst zugeordnet.

Kontinuierliche TTCSI korrelierten statistisch signifikant mit einer höheren Anzahl von T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tementalis centralis (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,498; $p = 0,010$). Alle Kinder mit kontinuierlichen TTCSI in Gruppe TTCSI+/VGB+ zeigten in mindestens einer weiteren Hirnstruktur T2-Signalhyperintensitäten (Median: 2,5; Range: 1 - 5). Isolierte kontinuierliche TTCSI ohne weitere T2-Signalhyperintensitäten traten nur bei einem Kind auf (#10), welches der Gruppe TTCSI+/VGB- zugehörig war. Bei diesem Kind bestand der Verdacht auf einen Tyrosinhydroxylase-Mangel (s. 3.3.5). Kein Kind mit mehreren T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tementalis centralis wies diskontinuierliche TTCSI auf. Das Kind (#3) mit den kräftigsten TTCSI hatte mit fünf weiteren hyperintensiven Hirnstrukturen auch die höchste Anzahl von T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tementalis centralis. Das älteste Kind (#4) mit TTCSI unter VGB-Therapie wies diskontinuierliche TTCSI auf und zeigte zudem als einziges Kind in seiner Gruppe keine weiteren T2-Signalhyperintensitäten (s. 3.3.1). Kein Kind mit diskontinuierlichen TTCSI in dieser Studie zeigte eine T2-Signalhyperintensität in mehr als einer Hirnstruktur außerhalb des Tractus tementalis centralis. T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus dentatus, Globus pallidus und Hypothalamus traten nur in Kombination mit kontinuierlichen TTCSI auf.

3.1.3 T2-Signalhyperintensitäten in der Diffusionswichtung

Bei vier Kindern (3/26 Kinder mit Erstaufnahmen; 1/3 Kinder mit Zweitaufnahmen) wurden abgesenkte Signale in der ADC-Sequenz in mindestens einer der untersuchten Hirnstrukturen beobachtet und waren in allen drei Gruppen vertreten (s. Abbildung 5). Insgesamt wurden sechsmal Signalabsenkungen in der ADC-Sequenz beobachtet, welche sich auf Tractus tementalis centralis, Nucleus ruber, Thalamus und Hypothalamus verteilten. Alle Hirnstrukturen mit Signalabsenkungen in der ADC-Sequenz zeigten in der T2-Sequenz Signalhyperintensitäten. Signalabsenkungen in der ADC-Sequenz im Bereich des Tractus tementalis centralis waren ausschließlich bei zwei Kindern mit TTCSI im Rahmen einer VGB-Therapie zu sehen. Beide wiesen in der T2-Sequenz kontinuierliche Signalhyperintensitäten des Tractus tementalis centralis sowie

die höchste beobachtete Anzahl von weiteren T2-Signalhyperintensitäten auf (#3: 5; #7-2: 4; s. 3.1.2). Kind #3 zeigte die kräftigsten TTCSI in dieser Studie (s. 3.1.1) und hatte als einziges Kind Signalabsenkungen in mehreren Hirnstrukturen (Tractus tegmentalis centralis, Thalamus und Hypothalamus).

Ein Zusammenhang zwischen Signalabsenkungen in der ADC-Sequenz und besonders hohen VGB-Tagesdosen (wie bei der Ausprägung der TTCSI) konnte nicht gefunden werden.

Patienten-#	Tractus tegmentalis centralis	Nucleus ruber	Substantia nigra	Thalamus	Nucleus dentatus	Globus pallidus	Hypothalamus	
3	ⓧ		X	ⓧ	X	X	ⓧ	TTCSI+/VGB+
7-2	ⓧ	X		X	X		X	
6-1	X	ⓧ						TTCSI+/VGB-
5-1		X	X	ⓧ				TTCSI-/VGB+

Abbildung 5: Übersicht über die Kinder mit Signalabsenkungen in der ADC-Sequenz in den einzelnen Hirnstrukturen

Anmerkung: #7-2 ist eine Zweitaufnahme.

- X = T2-Signalhyperintensitäten in entsprechender Hirnstruktur vorhanden
- ⓧ = kontinuierliche TTCSI
- ⓧ = diskontinuierliche TTCSI
- = abgesenkte ADC-Sequenz

3.1.4 Myelinisierung

Myelinisierungsverzögerungen zeigten sich bei insgesamt 14% der Kinder im untersuchten Kollektiv (5/36). Ein häufigeres Vorkommen von Myelinisierungsverzögerungen bei TTCSI mit oder ohne VGB-Therapie war nicht ersichtlich (s. Abbildung 6). Bei je zwei Kindern aus den Gruppen TTCSI+/VGB- (#11, #13), TTCSI-/VGB+ (#20, #27) und TTCSI-/VGB- (#30, #40) waren keine Angaben bezüglich des Standes der Myelinisierung getroffen, sodass diese Kinder in der Auswertung zur Myelinisierung nicht berücksichtigt wurden.

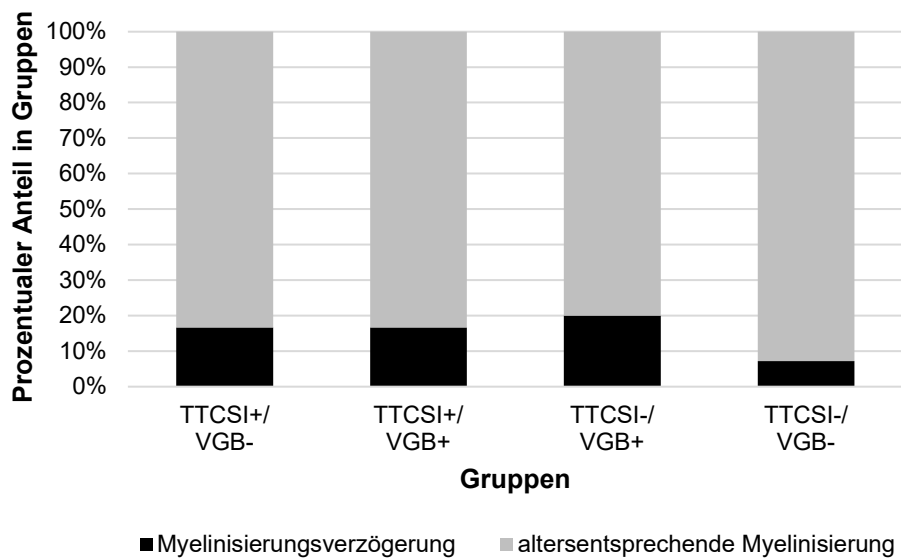


Abbildung 6: Myelinisierungsstand nach Gruppen

3.2 Vigabatrin und T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tegmentalis centralis

Da sich eine Altersabhängigkeit sowohl hinsichtlich der VGB-Therapie als auch der TTCSI herauskristallisierte (s. 3.3.1), ist im Folgenden die TTCSI-/VGB-Gruppe auf Kinder bis zu einem Alter von maximal 3524 Tagen reduziert worden (entsprechend dem Alter des ältesten Kindes aus Gruppe TTCSI-/VGB+). Eine Übersicht über die Gruppenverteilung gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Anzahl der Kinder in den Gruppen nach Altersbeschränkung der Gruppe TTCSI-/VGB-

		VGB-Status		Gesamt
		VGB+	VGB-	
TTCSI- Status	TTCSI+	6	8	14
	TTCSI-	12	102	114
Gesamt		18	110	128

TTCSI zeigten sich im untersuchten Kollektiv signifikant häufiger bei Kindern mit VGB-Therapie (6/18) als ohne (8/110; exakter Test nach Fisher: $p = 0,005$). Sechs Kinder der Gruppe TTCSI+/VGB- hatten VGB noch nie in ihrem Leben erhalten, die beiden anderen Kinder dieser Gruppe wurden hingegen mit VGB außerhalb des eingeschlossenen Zeitraums therapiert. Kind #12 hatte das Medikament über 13,0 Monate bis 31,0 Monate vor MRT-Aufnahme eingenommen (Dosis 150 mg/kg KG/d), bei Kind #14 wurde 9,8 Monate vor MRT ein Therapieversuch von wenigen Wochen (Dosis unbekannt) mit VGB unternommen (s. 3.2.4).

Wie bereits unter 3.1.1 beschrieben, konnten unterschiedliche Ausprägungen der TTCSI beobachtet werden, welche mit dem VGB-Status assoziiert waren (s. Abbildung 7). Mit einer Ausnahme (#10) waren TTCSI bei Kindern ohne VGB-Einnahme deutlich schwächer hyperintens und diskontinuierlich ausgeprägt. Im Gegensatz dazu waren TTCSI bei Kindern, die als „VGB+“ klassifiziert wurden, häufig sehr stark hyperintens, größer vom Durchmesser und durchgängig

sichtbar (4/6). Nur zwei Kinder mit TTCSI unter VGB-Therapie hatten diskontinuierliche TTCSI, wovon eines (#7) in der Kontrollaufnahme knapp 8 Monate später bei fortlaufender VGB-Therapie ebenfalls kontinuierliche TTCSI zeigte (s. 3.5). Das zweite Kind (#4) mit diskontinuierlichen TTCSI in Gruppe TTCSI+/VGB+ war das älteste Kind, bei dem TTCSI in Verbindung mit einer VGB-Therapie noch gesehen wurde (s. 3.3.1). Dieses Kind zeigte im Gegensatz zu den anderen Kindern seiner Gruppe auch keine T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tegmentalis centralis (s. 3.1.2).

Es fanden sich jedoch auch Kinder mit VGB-Therapie, welche keine TTCSI aufwiesen (12/18). Um mögliche begünstigende Faktoren für TTCSI bei einer VGB-Therapie zu finden, wurden die VGB-Tagesdosis, -Kumulativedosis und -Einnahmedauer genauer analysiert und werden im Folgenden dargestellt. Eine Übersicht über die VGB-Einnahmedauer und die Tagesdosis sowie den Abstand der letzten Einnahme zum MRT und der Ausprägung der TTCSI gibt Abbildung 11 (s. 3.2.3).

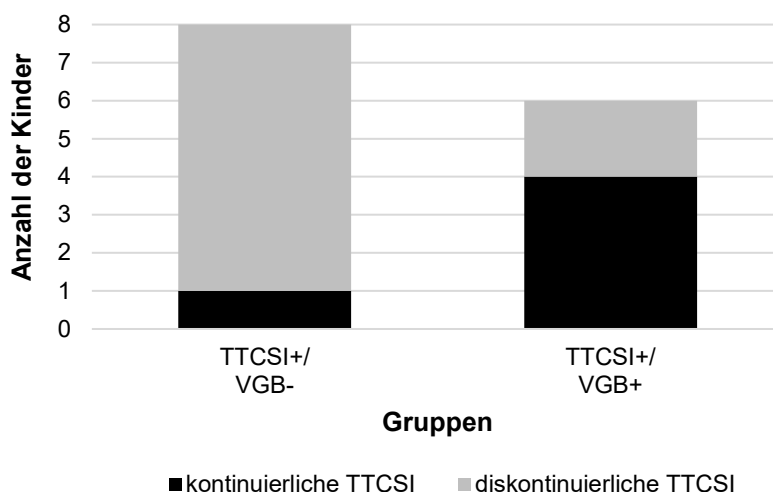


Abbildung 7: Verteilung von kontinuierlichen und diskontinuierlichen Ausprägungen der T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis im Verhältnis zum VGB-Status

3.2.1 Vigabatrin-Tagesdosis

Abbildung 8 stellt die Verteilung der Höhe der VGB-Tagesdosen bei Kindern mit VGB-Einnahme im Verhältnis zum TTCSI-Status dar. Kinder mit TTCSI unter VGB-Therapie erhielten median mehr als doppelt so hohe Tagesdosen bezogen auf das Körpergewicht (Median: 126,9 mg/kg KG/d; Range: 70,9 - 141,5 mg/kg KG/d) als Kinder ohne TTCSI bei VGB-Therapie (Median: 48,0 mg/kg KG/d; Range: 8,7 - 140,4 mg/kg KG/d). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test $U = 11,000$; $p = 0,027$). Nur zwei Kinder mit TTCSI unter VGB-Therapie hatten VGB-Tagesdosen von unter 125 mg/kg KG/d erhalten. Dies war zum einen Kind #2 mit einer VGB-Tagesdosis von 70,9 mg/kg KG/d und zum anderen Kind #7 mit 89,9 mg/kg KG/d.

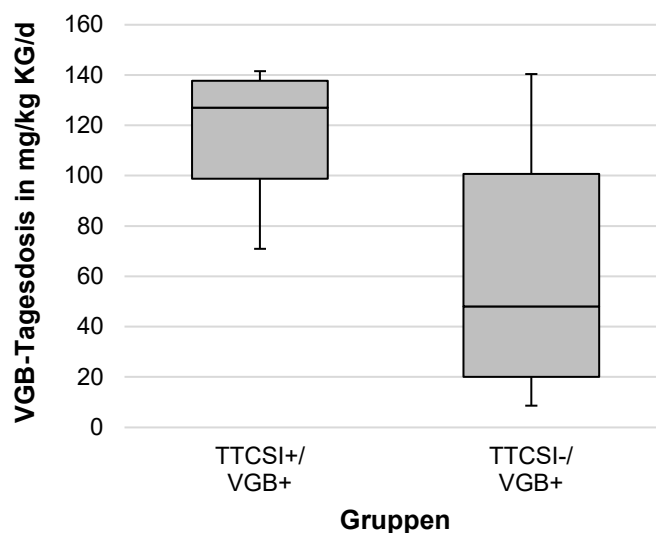


Abbildung 8: Verteilung der Höhe der VGB-Tagesdosen bei Kindern mit und ohne T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tementalis centralis

Eine höhere VGB-Tagesdosis korrelierte statistisch signifikant mit einer höheren Anzahl von T2-Signalhyperintensitäten in weiteren Hirnstrukturen (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,642; $p = 0,004$). Kontinuierliche TTCSI waren häufiger bei VGB-Therapie anzutreffen und korrelierten ebenfalls statistisch signifikant mit einer höheren VGB-Tagesdosis (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,582; $p = 0,011$).

3.2.2 Kumulative Vigabatrin-Dosis

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen höheren kumulativen VGB-Dosen und dem Vorhandensein von TTCSI konnte nicht nachgewiesen werden (Mann-Whitney-U-Test: $U = 18,000$; $p = 0,149$, s. Abbildung 9). Die kumulative VGB-Dosis korrelierte im Gegensatz zur Tagesdosis auch nicht mit der Anzahl von T2-Signalhyperintensitäten in weiteren Hirnstrukturen (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $0,165$; $p = 0,526$).

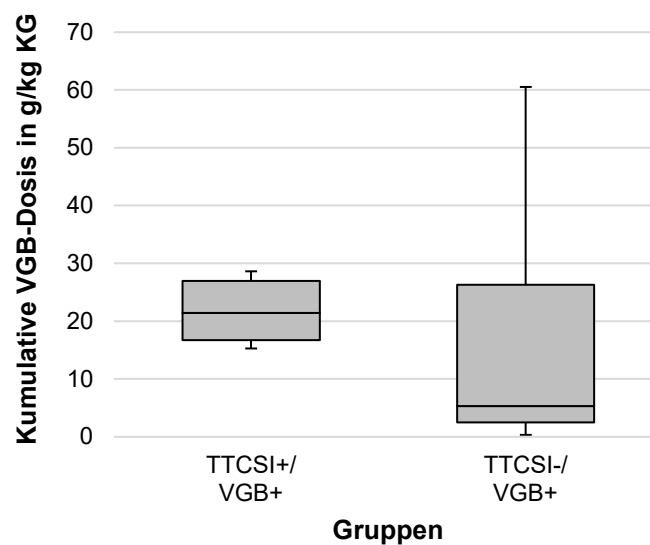


Abbildung 9: Verteilung der Höhe der kumulativen VGB-Dosen bei Kindern mit und ohne T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tectalis centralis

3.2.3 Vigabatrin-Einnahmedauer

Abbildung 10 stellt die Dauer der VGB-Einnahme bei Kindern mit TTCSI im Vergleich zu Kindern ohne TTCSI dar. Die exakte Dauer der VGB-Therapie der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt des MRTs ist Abbildung 11 zu entnehmen.

Die VGB-Einnahmedauer lag bei Kindern mit TTCSI in einem eng umschriebenen Abschnitt: Bei „VGB+“ klassifizierten Kindern konnten TTCSI nur in einem Einnahmezeitraum von 4,3 bis 7,7 Monaten (Median: 6,2 Monate) beobachtet werden. Auf Zweitaufnahmen waren TTCSI darüber hinaus bis zu einer Einnahmedauer von 12,2 Monaten sichtbar. Alle Kinder mit TTCSI bei VGB-Therapie

hatten das Medikament zum Zeitpunkt des MRTs noch eingenommen. Im Gegensatz dazu hatte mehr als die Hälfte der Kinder ohne TTCSI bei VGB-Therapie das Medikament bereits vor dem MRT abgesetzt (6/11). Der Abstand von der letzten VGB-Einnahme bis zum MRT betrug median 2,9 Monate (Range: 0,1 - 4,7 Monate). Zudem stellte die Medikation bei den Kindern ohne TTCSI unter VGB-Therapie häufig einen erfolglosen Therapieversuch dar, sodass die VGB-Einnahme in knapp der Hälfte (5/11) der Fälle kürzer als 2,0 Monate ange-dauert hatte. Bei drei von elf Kindern ohne TTCSI unter VGB-Therapie war die VGB-Einnahmedauer hingegen deutlich länger (Range: 16,9 - 48,9 Monate) als bei den Kindern mit TTCSI unter VGB-Therapie. Folglich blieben drei Kinder ohne TTCSI bei VGB-Therapie, welche eine vergleichbare VGB-Einnahmedauer zu den Kindern mit TTCSI unter VGB-Therapie aufwiesen (Range: 6,9 - 9,2 Monate).

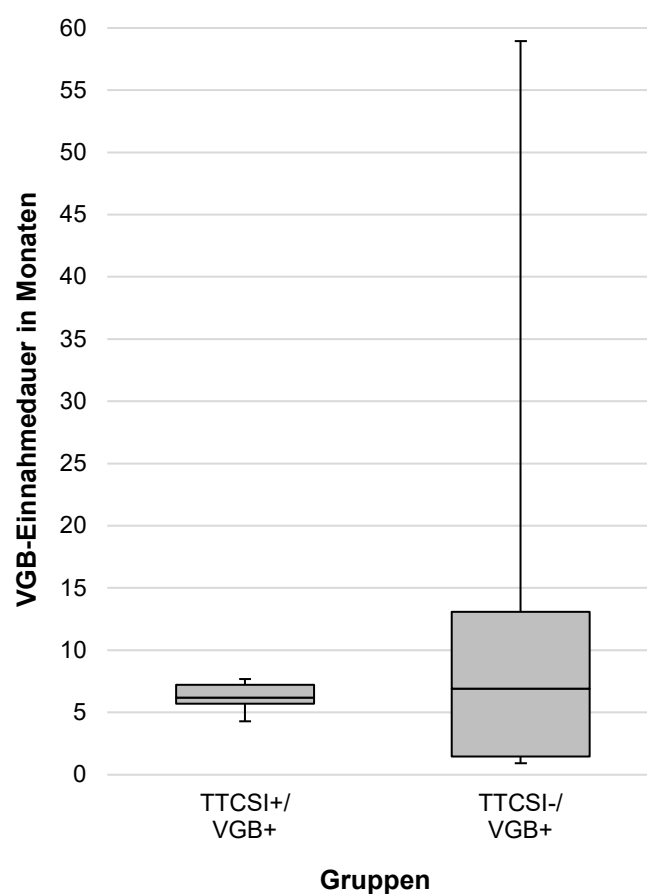


Abbildung 10: Verteilung der Länge der VGB-Einnahmedauer bei Kindern mit und ohne T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tegmentalis centralis

Hiervon hatten zwei Kinder (#22, #27) VGB bereits einige Zeit vor dem MRT abgesetzt (3,4 und 4,7 Monate). Das dritte Kind (#17) nahm VGB zum Zeitpunkt des MRTs noch ein, lag jedoch mit einer Einnahmedauer von 9,2 Monaten an der oberen Grenze, bei der TTCSI in der Gruppe TTCSI+/VGB+ noch zu verzeichnen waren (7,7 Monate bei Erstaufnahmen; 12,2 Monate bei Zweitaufnahmen).

Zusammengefasst zeigte der Großteil der Kinder mit VGB-Therapie keine TTCSI, sofern diese kürzer als 4,3 Monate oder länger als 12,2 Monate andauerte. Auch waren bei den meisten Kindern mit vor mehr als vier Wochen beendeter VGB-Therapie keine TTCSI zu sehen.

3.2.4 Charakteristika der Kinder mit einer Vigabatrin-Einnahme außerhalb des eingeschlossenen Zeitraums

Achtundzwanzig von 216 Kindern (13%) wurden als „VGB-“ klassifiziert, hatten VGB allerdings außerhalb des eingeschlossenen oder für einen kürzeren Zeitraum eingenommen. Diese Kinder waren bei MRT-Aufnahme median 6,0 Jahren alt (Range: 1,2 - 24,2 Jahre) und somit signifikant älter als die „VGB+“ klassifizierten Kinder (Median: 1,9 Jahre; Range: 0,4 - 9,7 Jahre; Mann-Whitney-U-Test: $U = 109,000$; $p = 0,001$).

Fast alle Kinder mit einer VGB-Einnahme außerhalb des eingeschlossenen Zeitraums wiesen keine TTCSI im MRT auf (26/28; 93%). Lediglich die Kinder #12 und #14 zeigten TTCSI (2/28; 7%) und waren entsprechend der Klassifikationskriterien (s. 2.3.1) der Gruppe TTCSI+/VGB- zugeteilt worden. Bei beiden Kindern lagen diskontinuierliche TTCSI vor. Kind #12 zeigte, wie auch ein Kind ohne TTCSI unter VGB-Einnahme (#5), zusätzlich T2-Signalhyperintensitäten im Thalamus (s. Abbildung 3). Das Ende der VGB-Einnahme der Kinder #12 und #14 lag noch länger zurück (31,0 Monate bzw. 9,8 Monate) als bei den Kindern ohne TTCSI unter VGB-Therapie (Median: 2,9 Monate; s. Abbildung 11). MRTs vor Beginn oder aus dem Zeitraum der VGB-Therapie waren bei diesen beiden Kindern nicht verfügbar.

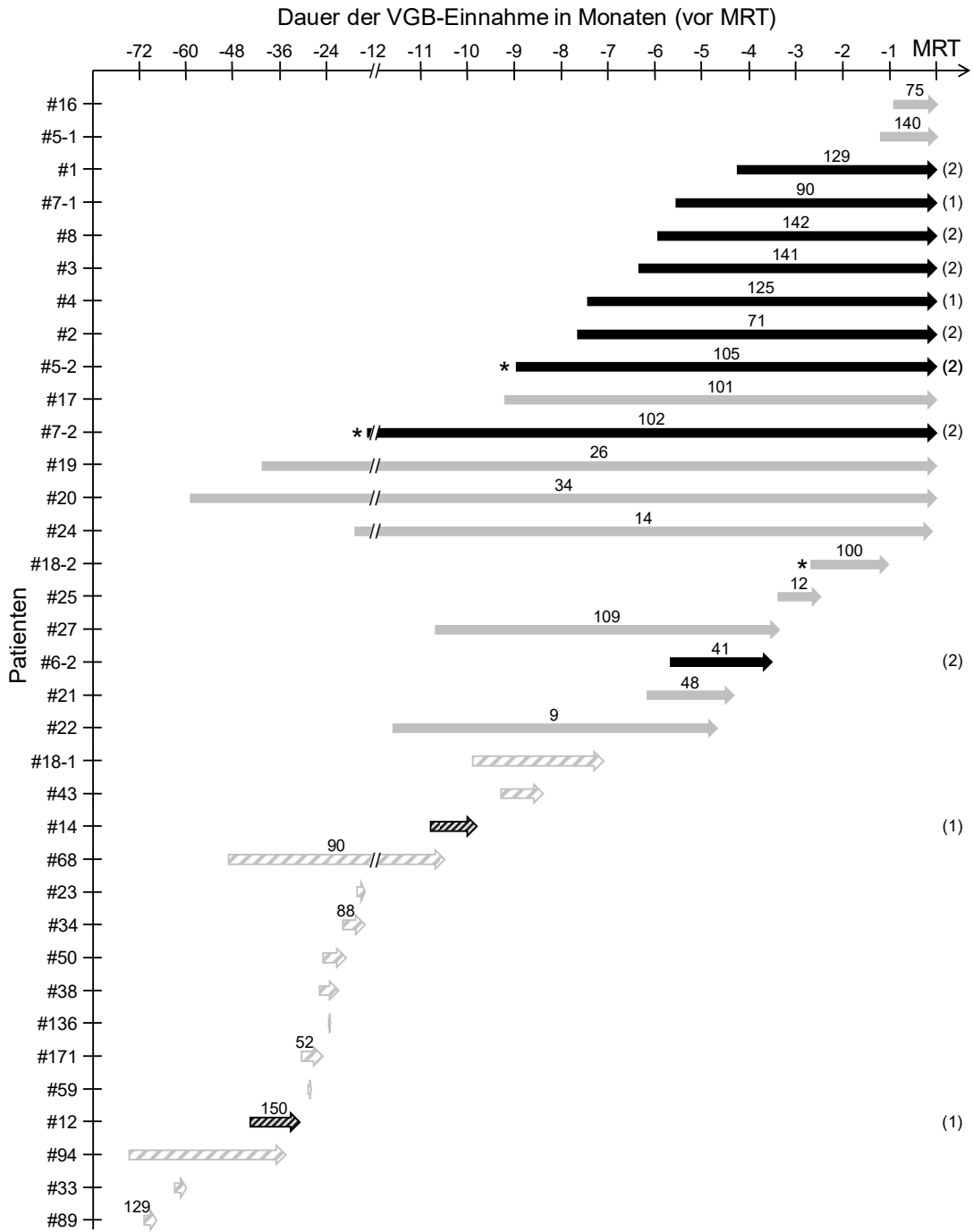


Abbildung 11: Übersicht über die VGB-Therapien bis zum Zeitpunkt des MRTs aller Kinder mit VGB-Einnahme innerhalb von 6 Jahren vor dem MRT

Anmerkung: Die Abbildung umfasst alle Kinder mit einer VGB-Einnahme, die nicht länger als 6 Jahre vor dem MRT zurücklag, folglich auch „VGB-“ klassifizierte Kinder (schraffiert). Folgende zwei Kinder sind nicht abgebildet: Kind #6-1 (noch keine VGB-Einnahme) und Kind #26 (keine Angabe über den Zeitraum der VGB-Einnahme verfügbar, s. 2.3.1).

▨ = TTCSI+/VGB- ■ = TTCSI+/VGB+ ▤ = TTCSI-/VGB+ ▤ = TTCSI-/VGB-

* = Zweitaufnahmen

Zahlen über den Pfeilen = VGB-Tagesdosis in mg/kg KG/d

(1) = diskontinuierliche TTCSI; (2) = kontinuierliche TTCSI

// = Zeitskalierung wechselt von 1 Monat auf 12 Monate

3.3 Weitere mögliche Einflussfaktoren auf T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tegmentalis centralis

3.3.1 Alter

In der Gruppe TTCSI-/VGB- war die Spannweite bezüglich des Alters der Kinder am größten, in dieser Gruppe befand sich sowohl das jüngste (5,1 Monate) als auch das älteste Kind (25,5 Jahre) der Studie. Die Kinder dieser Gruppe waren jedoch insgesamt am ältesten (Median: 8,9 Jahre). Im Gegensatz dazu war die Spannweite des Alters in der Gruppe TTCSI+/VGB+ am geringsten (Range: 0,6 - 3,4 Jahre) und die Kinder am jüngsten (Median: 1,1 Jahre; s. Abbildung 12). Des Weiteren waren Kinder mit TTCSI signifikant jünger (Median: 2,5 Jahre; Range: 7,2 Monate - 5,8 Jahre) als Kinder ohne TTCSI (Median: 8,6 Jahre; Range: 5,0 Monate - 25,5 Jahre; Mann-Whitney-U-Test: $z = -4,727$; $p = 0,000$).

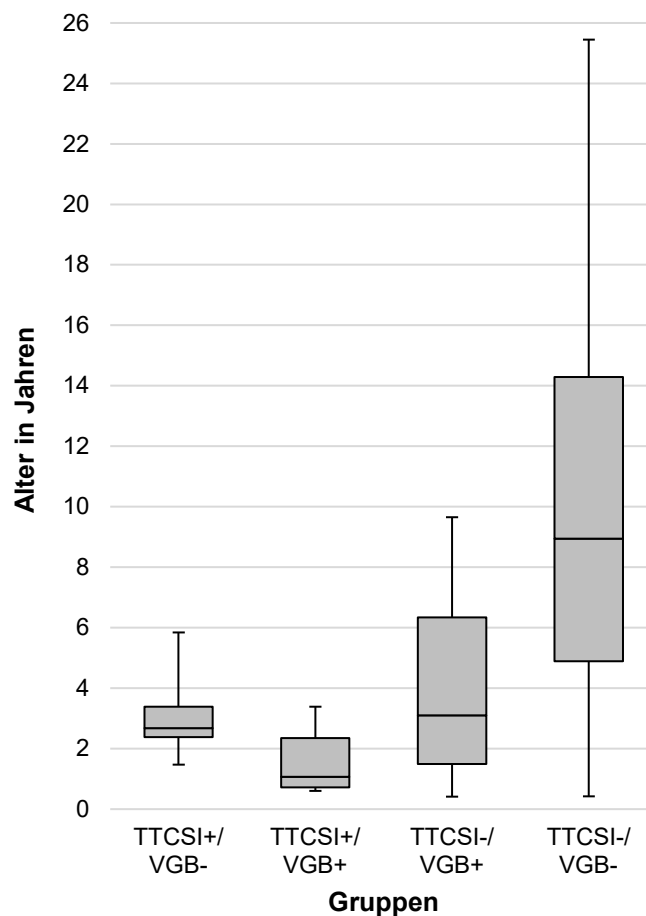


Abbildung 12: Altersverteilung nach Gruppen

TTCSI zeigten sich ausschließlich bei Kindern zwischen 0,6 und 5,9 Jahren, wobei TTCSI in Verbindung mit VGB eher bei Säuglingen und Kleinkindern (Median: 1,1 Jahre; Range: 0,6 - 3,4 Jahre) und TTCSI ohne VGB eher bei Kindergarten- und Vorschulkindern (Median: 2,7 Jahre; Range: 1,5 - 5,9 Jahre) vorkamen (s. Abbildung 13). Aber auch Kinder mit VGB-Einnahme waren signifikant jünger (Median: 22,6 Monate; Range: 5,0 Monate - 9,7 Jahre) als Kinder ohne VGB-Einnahme (Median: 8,8 Jahre; Range: 5,0 Monate - 25,5 Jahre; Mann-Whitney-U-Test: $z = -4,648$; $p < 0,001$). Ein junges Alter korrelierte signifikant mit einer höheren VGB-Tagesdosis (Korrelation nach Pearson: $-0,289$; $p < 0,001$).

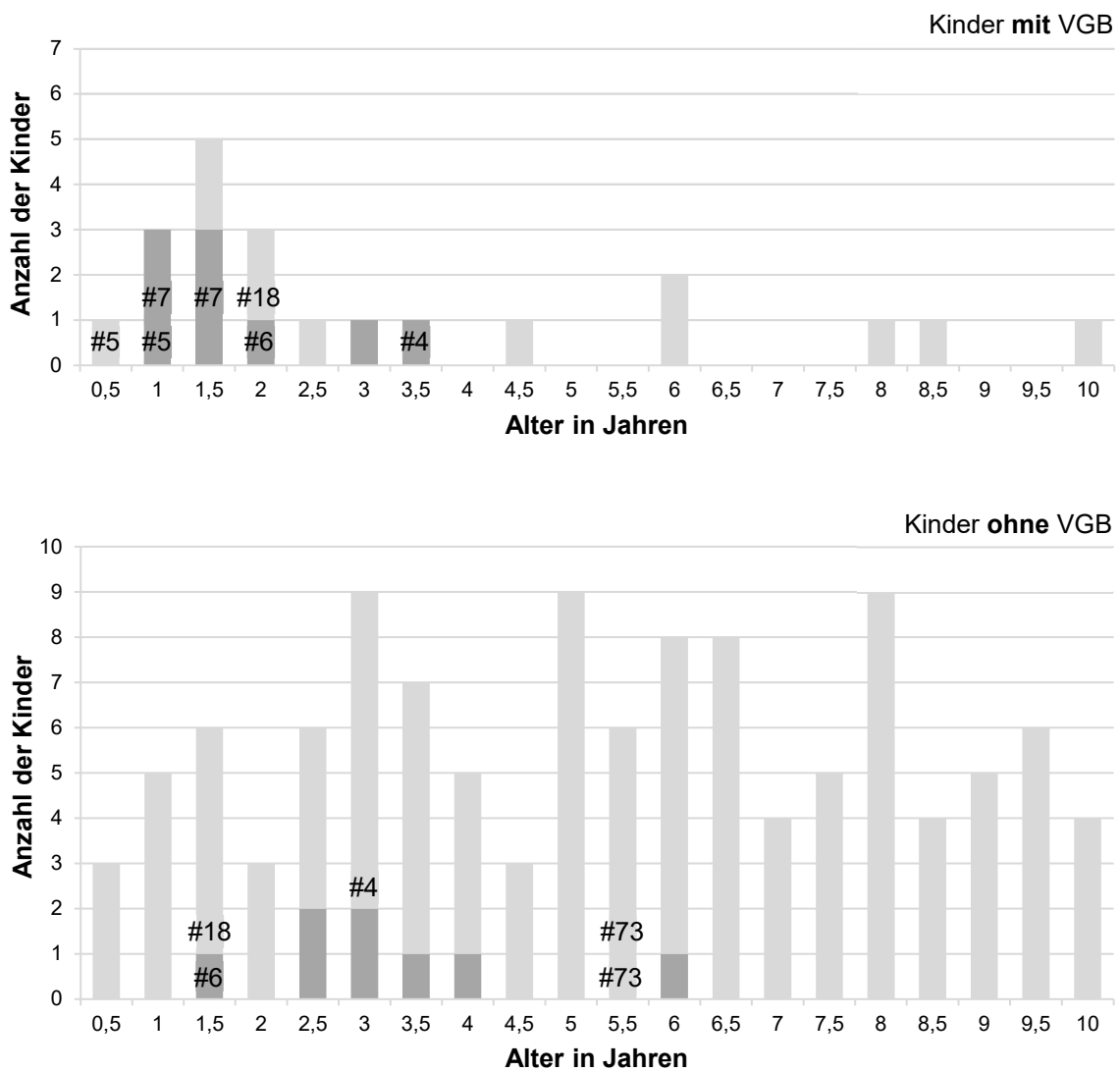


Abbildung 13: Altersverteilung von Kindern mit (oben) und ohne (unten) VGB-Therapie im Altersbereich bis 10 Jahre

Anmerkung: Kinder mit zwei MRTs sind entsprechend gekennzeichnet. Dunkelgrau = Kinder mit TTCSI

Ebenfalls waren Kinder mit TTCSI unter VGB-Therapie jünger (Median: 1,1 Jahre; Range: 0,6 - 3,4 Jahre) als Kinder ohne TTCSI unter VGB-Therapie (Median: 3,1 Jahre; Range: 0,4 - 9,7 Jahre), dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test: $U = 18,000$; $p = 0,102$).

Sowohl VGB (s. auch 3.2), als auch ein junges Alter waren folglich mit TTCSI assoziiert. Aber auch die VGB-Einnahme war mit einem jungen Alter assoziiert, sodass eine Moderatoren-Analyse angeschlossen wurde. Eine logistische Regressionsanalyse des Alters zeigte, dass sowohl das Modell als Ganzes (Chi-Quadrat = 28,784; $p < 0,001$; $n = 216$), als auch der Koeffizient der Variable signifikant waren ($p = 0,001$). Nahm das Alter um einen Monat zu, so nahm die relative Wahrscheinlichkeit für TTCSI um 4% ab. Das R-Quadrat nach Nagelkerke betrug 0,327, was nach Cohen einem starken Effekt entspricht.

Nachdem sich in den Voranalysen zeigte, dass TTCSI seltener bei bereits abgesetzter VGB-Therapie zu sehen waren, wurde bei Regressionsanalyse der VGB-Tagesdosis entgegen der vorherigen Einteilung in VGB+ und VGB- nur die Tagesdosis der Kinder gewertet, welche VGB zum Zeitpunkt des MRTs noch einnahmen und nicht bereits zuvor abgesetzt hatten. Die logistische Regressionsanalyse der VGB-Tagesdosis zeigte, dass ebenfalls das Modell als Ganzes (Chi-Quadrat = 23,724; $p = 0,000$; $n = 216$) und auch der Koeffizient der Variable signifikant waren ($p = 0,000$). Bei Erhöhung der VGB-Tagesdosis um 1 mg/kg KG/d nahm die relative Wahrscheinlichkeit für TTCSI um 2% zu. Das R-Quadrat nach Nagelkerke betrug 0,273, was nach Cohen ebenfalls einem starken Effekt entspricht.

Auch die logistische Regressionsanalyse von Alter und VGB-Tagesdosis (falls Einnahme bis MRT) ergab, dass sowohl das Modell als Ganzes (Chi-Quadrat = 37,827; $p < 0,001$; $n = 216$), als auch die einzelnen Koeffizienten der Variablen signifikant waren ($p = 0,007$; $p = 0,005$). Nahm das Alter eines Kindes um einen Monat zu, so nahm die relative Wahrscheinlichkeit für TTCSI um 3% ab. Wurde jedoch die VGB-Tagesdosis um 1 mg/kg KG/d erhöht, so nahm die relative Wahrscheinlichkeit für TTCSI um 2% zu. Das R-Quadrat nach Nagelkerke betrug 0,421, was nach Cohen wieder einem starken Effekt entspricht.

Eine logistische Regressionsanalyse von Alter und VGB-Tagesdosis mit Interaktionsterm zeigte, dass das Modell als Ganzes (Chi-Quadrat = 38,718; $p = 0,000$; $n = 216$) und auch der Koeffizient der Variable „Alter“ signifikant waren ($p = 0,007$). Allerdings waren sowohl der Koeffizient der Variable „VGB-Tagesdosis“ ($p = 0,275$) als auch der Koeffizient des Interaktionsterms dann nicht (mehr) signifikant ($p = 0,346$). Folglich stellten das Alter und die VGB-Tagesdosis unabhängige Variablen dar und der Effekt der VGB-Tagesdosis wurde nicht durch das Alter moderiert. Das R-Quadrat nach Nagelkerke betrug 0,430, was nach Cohen einem starken Effekt entspricht.

Abbildung 14 stellt die VGB-Einnahmedauer und -Tagesdosis sowie die Ausprägung der TTCSI in Abhängigkeit vom Alter der Kinder zum Zeitpunkt des MRTs dar. Kein Kind mit kurzer Einnahmedauer (bis zu 1,9 Monate) zeigte trotz teils hoher Tagesdosen (bis zu 140,4 mg/kg KG/d) TTCSI. Dauerte die VGB-Therapie in einer höheren Dosierung (mindestens 71 mg/kg KG/d) länger an, zeigten Kinder bis zu einem Alter von 3,4 Jahren TTCSI. Ältere Kinder und Kinder mit niedrigeren Tagesdosen hingegen zeigten keine TTCSI bei VGB-Therapie. Auch konnten TTCSI maximal bis zu einer Einnahmedauer von 12,2 Monaten beobachtet werden. Unter einem Alter von 7,2 Monaten wurden keine TTCSI gesehen. Alle Kinder mit TTCSI bis zu einem Alter von 16,0 Monaten hatten VGB eingenommen, ab einem Alter von 17,0 Monaten waren TTCSI häufiger ohne VGB vorzufinden.

Die Kinder mit Zweitaufnahmen werden separat unter 3.5 beschrieben. Darüber hinaus soll auf einige Kinder an dieser Stelle gesondert hingewiesen werden:

- Kind #17: Obwohl dieses Kind VGB zum Zeitpunkt des MRTs seit 9,2 Monaten in einer Höhe von 101,4 mg/kg KG/d einnahm und auch mit dem Alter (24,7 Monate) im Bereich der anderen Kinder lag, welche TTCSI unter VGB-Therapie zeigten, lagen bei diesem Kind keine TTCSI vor. Jedoch zeigte es T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber, welche ebenfalls häufig bei VGB-Therapie zu beobachten waren (s. 3.1.2). Die anderen Strukturen wurden aufgrund zu schwerer Allgemeinveränderung und dem Verdacht auf eine (neuro-)metabolische Grunderkrankung als nicht beurteilbar eingestuft.

- Kind #22: Trotz VGB-Einnahme über 6,9 Monate und jungem Alter (20,5 Monate) zeigte dieses Kind keine TTCSI im MRT. Dieses Kind erhielt nur eine sehr geringe VGB-Tagesdosis von 8,7 mg/kg KG/d und hatte das Medikament bereits 4,7 Monate vor dem MRT abgesetzt.
- Kind #27: Dieses Kind zeigte trotz einer höheren VGB-Tagesdosis von 108,7 mg/kg KG/d bei einer Einnahmedauer von 7,3 Monaten keine TTCSI. Das Alter des Kindes betrug zum Zeitpunkt des MRTs bereits 5,9 Jahre, allerdings war VGB auch schon 3,4 Monate vor dem MRT abgesetzt worden.

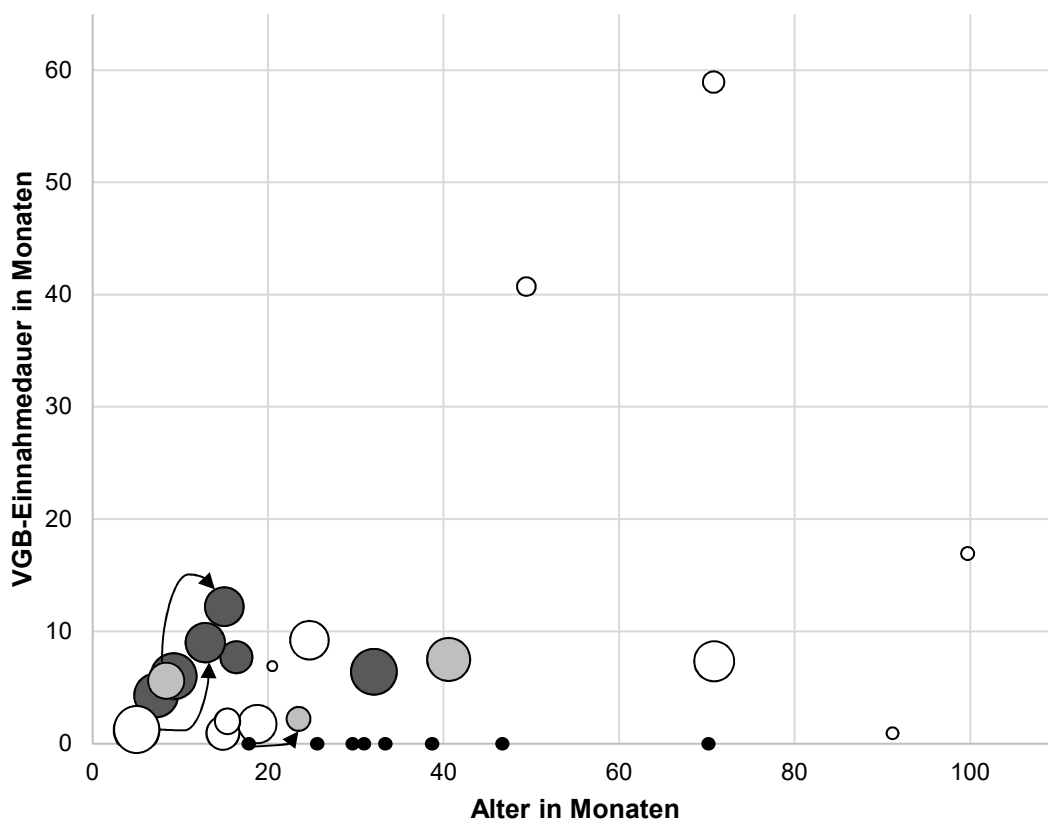


Abbildung 14: Darstellung der VGB-Einnahmedauer, Höhe der VGB-Tagesdosis und Ausprägung der T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tementalis centralis im Verhältnis zum Alter der Kinder

Anmerkung: Jeder Kreis stellt eine MRT-Aufnahme dar. Die Erst- und Zweitaufnahme der Kinder #5, #6 und #7 sind jeweils mit einem Pfeil verbunden.

Die Größe der Kreise stellt die Höhe der VGB-Tagesdosis in mg/kg KG/d dar, wobei gilt: je kleiner der Kreis, desto niedriger die VGB-Tagesdosis und je größer der Kreis, desto höher die VGB-Tagesdosis des jeweiligen Kindes.

○ = 100 mg/kg KG/d

Die Farbe der Kreise bildet den TTCSI-Status ab:
 ○ = diskontinuierliche TTCSI ● = kontinuierliche TTCSI
 ○ = keine TTCSI ● = TTCSI bei „VGB-“ Status

3.3.2 Andere Antikonvulsiva

Mit einer Ausnahme (Kind #41) erhielten alle Kinder (41/42; 98%) im untersuchten Kollektiv eine antikonvulsive Medikation. Fast alle Kinder (39/42; 93%) nahmen eine Kombination aus zwei bis vier verschiedenen Antikonvulsiva ein (Median: 2,5; Range: 0 - 4; s. Abbildung 15). Lediglich zwei Kinder (#22, #36) erhielten zum Zeitpunkt des MRTs eine antikonvulsive Monotherapie. Ein einziges Kind (#6-2) dieser Studie nahm fünf unterschiedliche Antikonvulsiva ein, da dies jedoch zum Zeitpunkt der Zweitaufnahme war, findet es keine Berücksichtigung in Abbildung 15. Dieses Kind nahm bei MRT-Erstaufnahme zunächst zwei Antikonvulsiva, aber kein VGB ein und zeigte bereits diskontinuierliche TTCSI. Auf der Zweitaufnahme mit einer fünffach antikonvulsiven Therapie zeigten sich weiterhin lediglich diskontinuierliche TTCSI.

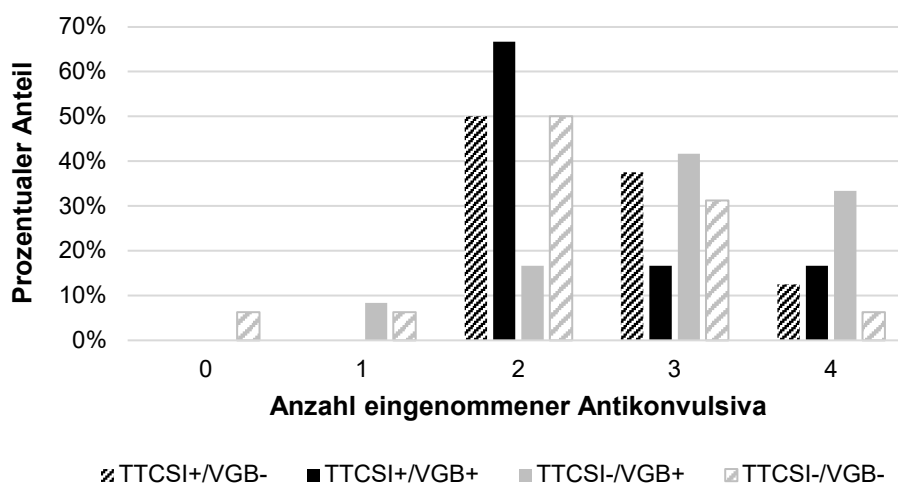


Abbildung 15: Anzahl eingenommener Antikonvulsiva zum Zeitpunkt des MRTs nach Gruppen

Kinder mit TTCSI nahmen zum Zeitpunkt des MRTs nicht mehr Antikonvulsiva (Median: 2; Range: 2 - 4) ein als Kinder ohne TTCSI (Median: 3; Range: 0 - 4; Mann-Whitney-U-Test: $z = -0,256$; $p = 0,798$). Auch bei Betrachtung nur der Kinder mit VGB-Einnahme erhielten die Kinder mit TTCSI keine höhere Anzahl von Antikonvulsiva (Median: 2; Range: 2 - 4) als Kinder ohne TTCSI (Median: 3; Range: 1 - 4; Mann-Whitney-U-Test: $U = 23,500$; $p = 0,250$). Ebenso war bei

Betrachtung nur der Kinder ohne VGB keine höhere Anzahl von Antikonvulsiva bei Kindern mit TTCSI (Median: 2,5; Range: 2 - 4) im Vergleich zu Kindern ohne TTCSI zu verzeichnen (Median: 2; Range: 0 - 4; Mann-Whitney-U-Test: $U = 51,000$; $p = 0,452$). Zudem nahmen Kinder mit kontinuierlichen TTCSI nicht mehr Antikonvulsiva ein (Median: 3; Range: 2 - 4) als Kinder mit diskontinuierlichen TTCSI (Median: 2; Range: 2 - 4; Mann-Whitney-U-Test: $U = 16,500$; $p = 0,438$). Auch korrelierte eine höhere Anzahl von Antikonvulsiva nicht mit einer höheren Anzahl von T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tementalis centralis (Korrelationskoeffizient nach Spearman = 0,309; $p = 0,125$).

Insgesamt am häufigsten wurde Valproat verabreicht (25/42), gefolgt von Topiramamat (18/42) und Levetiracetam (13/42). Andere Antiepileptika hingegen wurden deutlich seltener eingesetzt (s. Abbildung 16). Die Einnahme von Clobazam, Clonazepam, Ethosuximid, Oxcarbazepin, Perampanel und Phenobarbital zeigte sich in ähnlicher Häufigkeit bei Kindern mit und ohne TTCSI. Ein Kind zeigte TTCSI unter Zonisamid-Monotherapie. Die anderen sieben Kinder mit TTCSI ohne VGB-Therapie hatten allerdings kein Zonisamid zum Zeitpunkt des MRTs erhalten. In Verbindung mit der Einnahme von Carbamazepin, Lacosamid, Mesuximid, Phenytoin und Sultiam wurden keine TTCSI beobachtet.

Fast allen Kindern mit TTCSI ohne VGB-Therapie wurde Valproat verabreicht (7/8; 88%), allerdings erhielten auch 63% der Kinder (10/16) ohne TTCSI und ohne VGB Valproat zum Zeitpunkt des MRTs. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: $p = 0,621$). Ebenso nahmen die Kinder mit TTCSI ohne VGB-Therapie häufiger Levetiracetam zum Zeitpunkt des MRTs ein (5/8; 63%) als Kinder ohne TTCSI und ohne VGB-Therapie (3/16; 19%), doch auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: $p = 0,099$). Bei der Hälfte der Kinder mit TTCSI ohne VGB-Therapie wurden die beiden Medikamente zusammengegeben (4/8; 50%), dies war nicht signifikant häufiger als bei den Kindern ohne TTCSI und ohne VGB-Therapie (2/16; exakter Test nach Fisher: $p = 0,129$).

Kinder mit VGB-Einnahme erhielten signifikant häufiger Topiramate (10/18) als Kinder ohne VGB-Einnahme (5/24; exakter Test nach Fisher: $p = 0,027$). Allerdings unterschied sich die Häufigkeit der Topiramate-Einnahme innerhalb der Kinder mit VGB-Therapie nicht zwischen den Kindern mit TTCSI (3/6) und den Kindern ohne TTCSI (7/12; exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$).

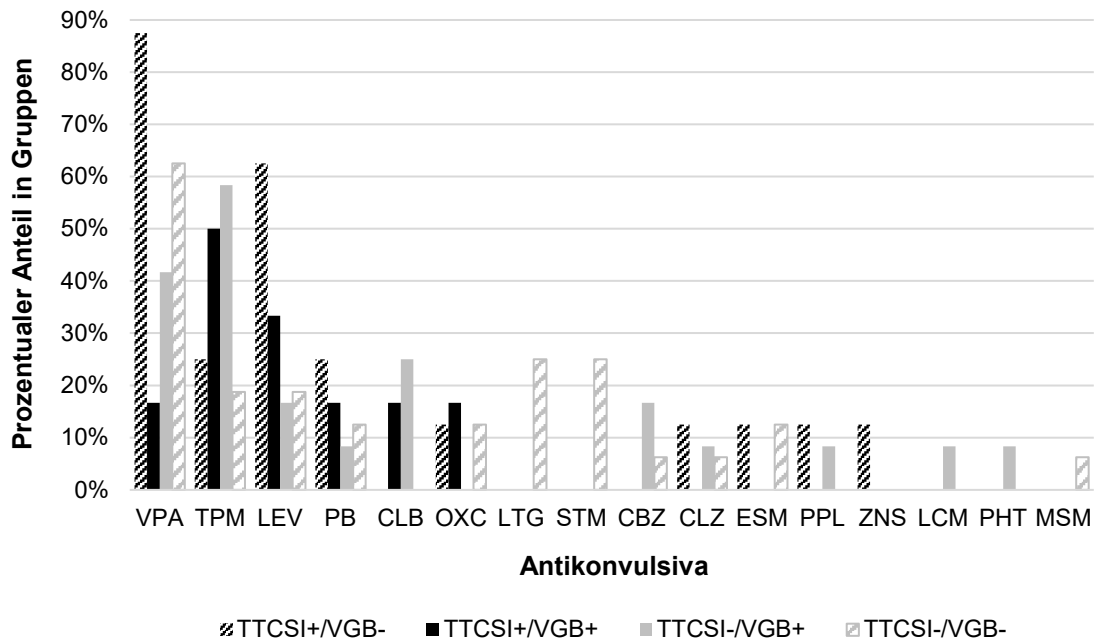


Abbildung 16: Eingenommene Antikonvulsiva zum Zeitpunkt des MRTs nach Gruppen (Mehrfachnennung möglich)

Anmerkung: Gruppe TTCSI-/VGB- umfasst nur die Kinder der gematchten Kontrollgruppe (s. 2.4). Die Einnahme von VGB ist nicht dargestellt.

CLB = Clobazam, CLZ = Clonazepam, ESM = Ethosuximid, LCM = Lacosamid, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, MSM = Mesuximid, OXC = Oxcarbazepin, PB = Phenobarbital, PHT = Phenytoin, PPL = Perampanel, STM = Sultiam, TPM = Topiramate, VPA = Valproat, ZNS = Zonisamid

Weitere epilepsie-assoziiert verabreichte Substanzen, welche über Antikonvulsiva im engeren Sinn hinausgehen, wurden bei insgesamt 19% der Kinder zum Zeitpunkt des MRTs angewendet (8/42; s. Abbildung 17). Dies betraf je drei Kinder der Gruppe TTCSI+/VGB- (3/8) und der Gruppe TTCSI-/VGB- (3/16) sowie zwei Kinder der Gruppe TTCSI+/VGB+ (2/6) und kein Kind der Gruppe TTCSI-/VGB+. Am häufigsten wurde die antikonvulsive Therapie um eine ketogene Diät und/oder um L-Carnitin ergänzt (jeweils 5/42). Die ketogene Diät wurde

nicht signifikant häufiger bei Kindern mit TTCSI durchgeführt (3/14) im Vergleich zu Kindern ohne TTCSI (1/28; exakter Test nach Fisher: $p = 0,100$). Zwei Kinder erhielten Vitamin-B6-Phosphat und beide waren der Gruppe TTCSI+/VGB+ zugehörig.

Kein Kind dieser Studie bekam zum Zeitpunkt des MRTs eine Steroid- oder ACTH-Therapie. Allerdings hatten in der Vergangenheit insgesamt 31% der Kinder eine Steroidtherapie (13/42) und 7% der Kinder eine ACTH-Therapie erhalten (3/42). Kinder ohne TTCSI hatten in der Vergangenheit häufiger eine Steroid- oder Hormontherapie erhalten (13/28) als Kinder mit TTCSI (3/14), dies war jedoch statistisch nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: $p = 0,180$). Über die in Abbildung 17 aufgelisteten Substanzen hinaus, war bei Kind #7 der Gruppe TTCSI+/VGB+ zum Zeitpunkt der Zweitaufnahme eine Taurin-Einnahme dokumentiert.

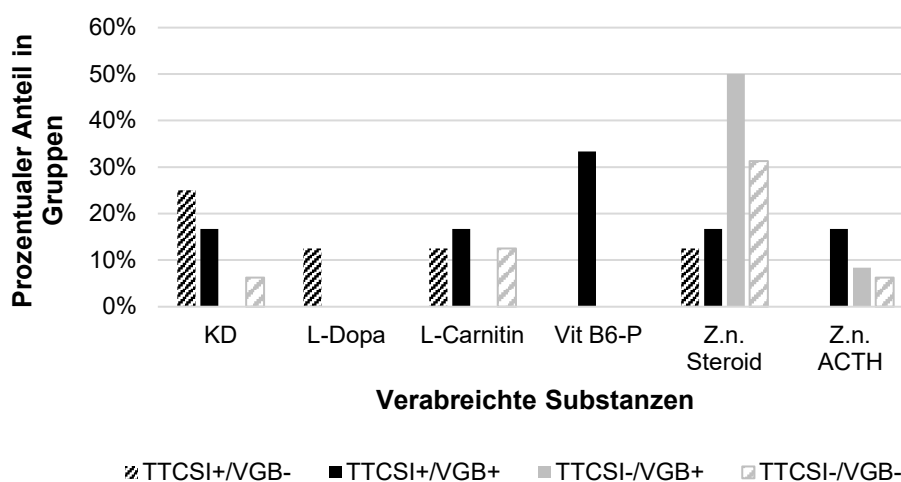


Abbildung 17: Epilepsie-assoziiert verabreichte Substanzen zum Zeitpunkt des MRTs nach Gruppen (Mehrfachnennung möglich)

Anmerkung: Die Taurin-Einnahme von Kind #7 ist nicht abgebildet, da dies erst zum Zeitpunkt der MRT-Zweitaufnahme verabreicht wurde.

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon, KD = ketogene Diät, L-Dopa = Levodopa, Vit B6-P = Vitamin B6 Phosphat

3.3.3 Grunderkrankungen

Wie Abbildung 18 zu entnehmen ist litten alle Kinder dieser Studie an einer Epilepsie, deren Charakteristika im Kapitel 3.3.4 genauer beschrieben werden. Bei 21% der Kinder (9/42) im untersuchten Kollektiv war darüber hinaus eine epileptische Enzephalopathie zu verzeichnen (s. 3.4.3). Bei 10% der Kinder war in der Vergangenheit ein epilepsiechirurgischer Eingriff vorgenommen worden.

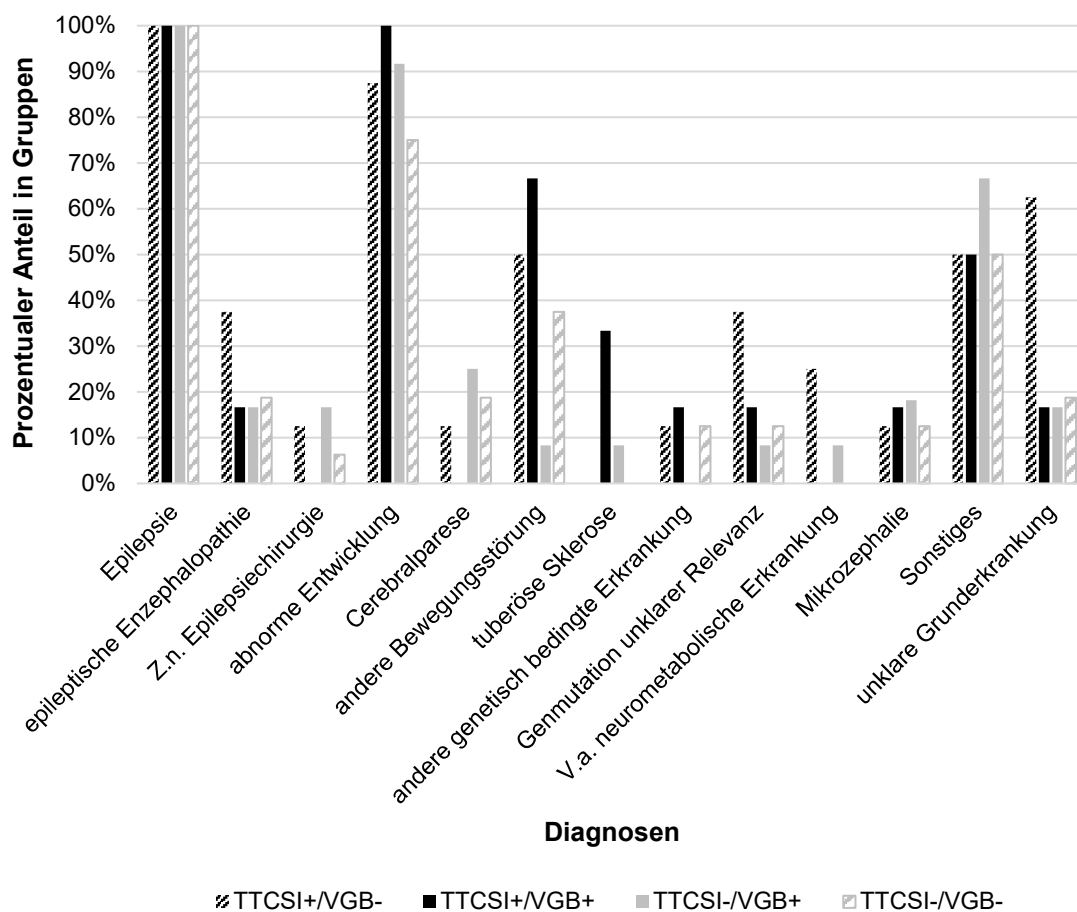


Abbildung 18: Häufigkeit einzelner Diagnosen der Kinder nach Gruppen (Mehrfachnennung möglich)

Die meisten Kinder zeigten Auffälligkeiten in der Entwicklung (36/42; s. Abbildung 19). Während das Ausmaß der Entwicklungsauffälligkeiten in der Gruppe TTCSI+/VGB+ variierte, waren alle Kinder in Gruppe TTCSI+/VGB- hingegen deutlich in ihrer Entwicklung beeinträchtigt im Sinne einer globalen Entwicklungsstörung. Das einzige Kind (#13) der Gruppe TTCSI+/VGB-, welches nicht die Diagnose einer Entwicklungsverzögerung/-störung erhalten hatte, zeigte zum

Zeitpunkt des MRTs einen allgemein und neurologisch schwerst beeinträchtigten Zustand im Rahmen einer akuten Enzephalopathie unklarer Genese und Verdacht auf FIRES-Syndrom (Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome). Bis zum Auftreten der akuten Symptomatik wenige Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt hatte das Kind eine regelrechte Entwicklung durchlaufen. In Gruppe TTCSI-/VGB- war der Anteil von Kindern, die eine normale kindliche Entwicklung durchlaufen hatten mit 25% am höchsten (4/16).

Kinder mit VGB-Einnahme zeigten nicht häufiger eine beeinträchtigte Entwicklung (17/18) als Kinder ohne VGB-Therapie (19/24; exakter Test nach Fisher: $p = 0,214$). Ebenso wiesen Kinder mit TTCSI nicht häufiger eine beeinträchtigte Entwicklung auf (13/14) als Kinder ohne TTCSI (23/28; exakter Test nach Fisher: $p = 0,645$). Insgesamt waren Entwicklungsauffälligkeiten bei Kindern mit TTCSI ohne VGB-Therapie (7/8) nicht häufiger als bei Kindern ohne TTCSI und ohne VGB-Therapie vertreten (12/16; exakter Test nach Fisher: $p = 0,631$). Von den Kindern ohne VGB-Therapie, litten Kinder mit TTCSI aber häufiger an einer ausgeprägten, globalen Entwicklungsstörung (7/8) als Kinder ohne TTCSI (7/16), dies erreichte keine statistische Signifikanz (exakter Test nach Fisher: $p = 0,079$).

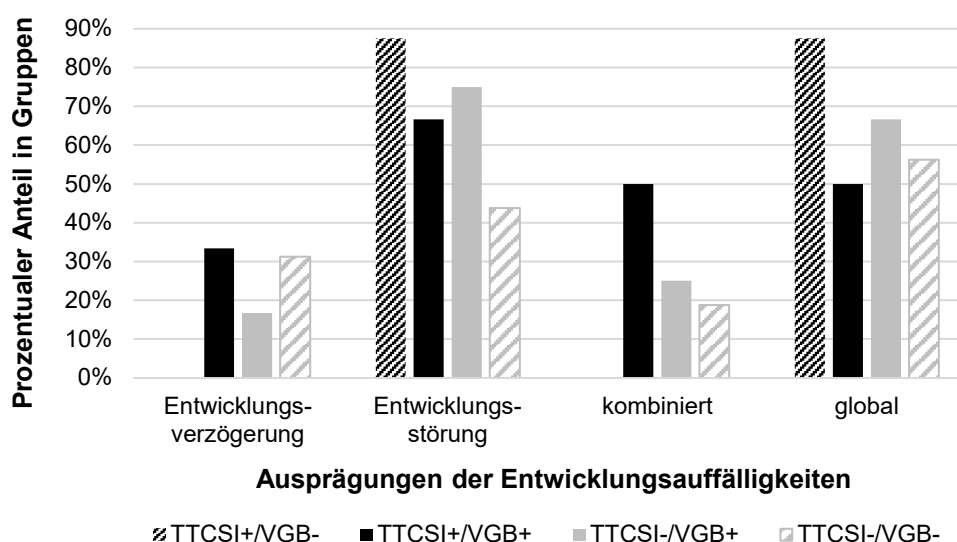


Abbildung 19: Anteil und Ausprägung der Entwicklungsauffälligkeiten nach Gruppen

Die Hälfte der Kinder im untersuchten Kollektiv zeigte Auffälligkeiten der Motorik (22/42). Davon litten 32% der Kinder an einer Cerebralparese (7/22) und 36% der Kinder an einer anderen Bewegungsstörung (15/22; s. 3.4.2). Die detaillierte Betrachtung der motorischen Entwicklung erfolgt in Kapitel 3.4.1.

Genetische Abklärungen waren bei insgesamt 55% der Kinder im untersuchten Kollektiv erfolgt (23/42). Am häufigsten wurden Karyogramme und Array-CGH Untersuchungen durchgeführt (je 13/42), gefolgt von gezielter Untersuchung einzelner Gene (11/42) und Panel-Diagnostik (8/42). Methylierungsanalysen wurden hingegen nur vereinzelt durchgeführt (2/42). Genetische Erkrankungen lagen bei insgesamt 17% (7/42) der Kinder vor, mit der tuberösen Sklerose als häufigste Erkrankung (3/42). Alle Kinder mit tuberöser Sklerose hatten zum Zeitpunkt des MRTs VGB erhalten, zwei dieser drei Kinder zeigten TTCSI. Des Weiteren wurde bei je einem Kind (1/42) eine pathogene Mutation im SCN2A- (#3) und STXBP1-Gen (#12), eine Duplikation 1q21.1 (#36) und ein Sturge-Weber-Syndrom (#40) identifiziert. Mutationen unklarer Relevanz wurden bei insgesamt 17% der Kinder gefunden (7/42) und betrafen je einmal das SCN1A- (#34), SCN9A- (#12), NRXN1- und TBCE-Gen (#14) sowie das MECP2- und TRESX1-Gen (#43). Die Mikrodeletion 16p12.2 (#9) sowie Duplikation Xp22.33 und Xp22.13 (#3) von ebenfalls je einem Kind wurden auch als genetische Aberration unklarer Relevanz eingeordnet.

Bei drei Kindern (3/42) bestand der Verdacht auf eine neurometabolische Grunderkrankung, ohne dass in den entsprechenden Untersuchungen eindeutige Hinweise auf eine spezifische Erkrankung gefunden werden konnten. Zwei dieser Kinder (#9, #10) waren der Gruppe TTCSI+/VGB- zugehörig, was mit 25% einen relativ hohen Anteil in dieser Gruppe darstellte (2/8). Das dritte Kind (#17) war der Gruppe TTCSI-/VGB+ zugehörig (1/12). Nähere Informationen zu diesem Kind finden sich in Kapitel 3.3.5.

Trotz ausführlicher Diagnostik war es bei insgesamt 26% der Kinder (11/42) nicht möglich die Symptomenkomplexe einer definierten Grunderkrankung zuzuordnen. Der Anteil war in Gruppe TTCSI+/VGB- höher (5/8) als in den anderen drei Gruppen (TTCSI+/VGB+: 1/6; TTCSI-/VGB+: 2/12; TTCSI-/VGB-: 3/16).

3.3.4 Charakteristika der Epilepsie

3.3.4.1 Epilepsie-Klassifikation

Alle Kinder im untersuchten Kollektiv litten an einer Epilepsie, davon lag bei 79% der Kinder eine fokale Epilepsie vor und war somit die häufigste Epilepsieform (33/42; s. Abbildung 20). Generalisierte Epilepsien waren lediglich bei vier Kindern und somit insgesamt sehr selten zu verzeichnen (4/42). Bei 12% der Kinder war die Epilepsieform unklar (5/42). Der Anteil der Kinder mit unklarer Epilepsieform war in Gruppe TTCSI+/VGB- mit 38% (3/8) mehr als doppelt so hoch als in den anderen Gruppen (TTCSI+/VGB+: 1/6; 17%; TTCSI-/VGB+: 1/12; 8%; TTCSI-/VGB-: 0).

Bei keinem Kind lag zum Zeitpunkt des MRTs ein West-Syndrom vor, allerdings war bei sieben Kindern in der Vergangenheit ein West-Syndrom diagnostiziert worden (7/42). Alle sieben Kinder hatten eine VGB-Therapie erhalten, zwei Kinder zeigten TTCSI im MRT (2/7), während bei fünf Kindern keine TTCSI im MRT zu beobachten waren (5/7). Dies entsprach etwa gleichen Anteilen in Gruppe TTCSI+/VGB+ (2/6) und Gruppe TTCSI-/VGB+ (5/12). Es gab kein Kind mit West-Syndrom in dieser Studie, welches ohne VGB TTCSI im MRT zeigte.

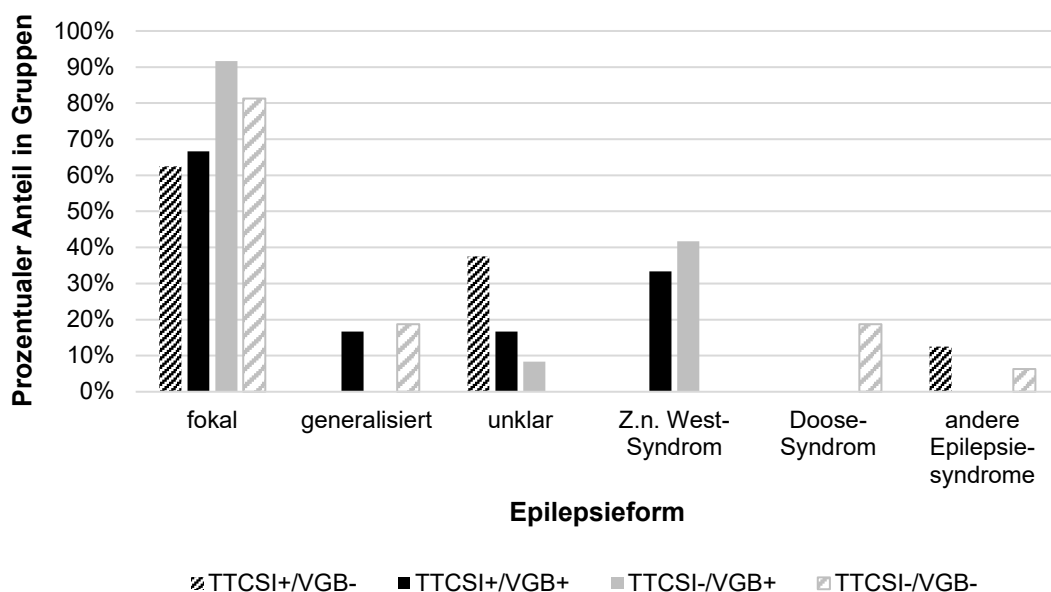


Abbildung 20: Häufigkeit der Epilepsieformen nach Gruppen

Andere Epilepsie-Syndrome waren insbesondere in Gruppe TTCSI-/VGB- zu verzeichnen. Neben drei Kindern mit (V.a.) Doose-Syndrom (3/16), bestand in dieser Gruppe bei einem weiteren Kind der Verdacht auf eine benigne infantile fokale Epilepsie (1/16). In Gruppe TTCSI+/VGB- wurde bei einem Kind ein FIRES-Syndrom („Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome“) vermutet.

Ätiologisch lagen der Epilepsie meist Hirnfehlbildungen zugrunde (23/42; s. Abbildung 21). Die häufigsten Hirnfehlbildungen waren fokale kortikale Dysplasien (14/42), gefolgt von Polymikrogyrien (8/42). Je zwei Kinder wiesen ektope graue Substanzen und (segmentale) Hemimegalenzephalien auf (2/42). Vereinzelt waren eine Hippocampus- und Mandelkernsklerose, eine Grau-Weiß-Differenzierungsstörung, eine milde kortikale Entwicklungsstörung mit (oligo-dendro-)glialer Hyperplasie, eine komplexe kortikale Malformation und typische Veränderungen bei Sturge-Weber-Syndrom zu beobachten (je 1/42). Bei 30% der Kinder mit Hirnfehlbildungen (7/23) lagen mindestens zwei unterschiedliche Arten von Hirnfehlbildungen vor.

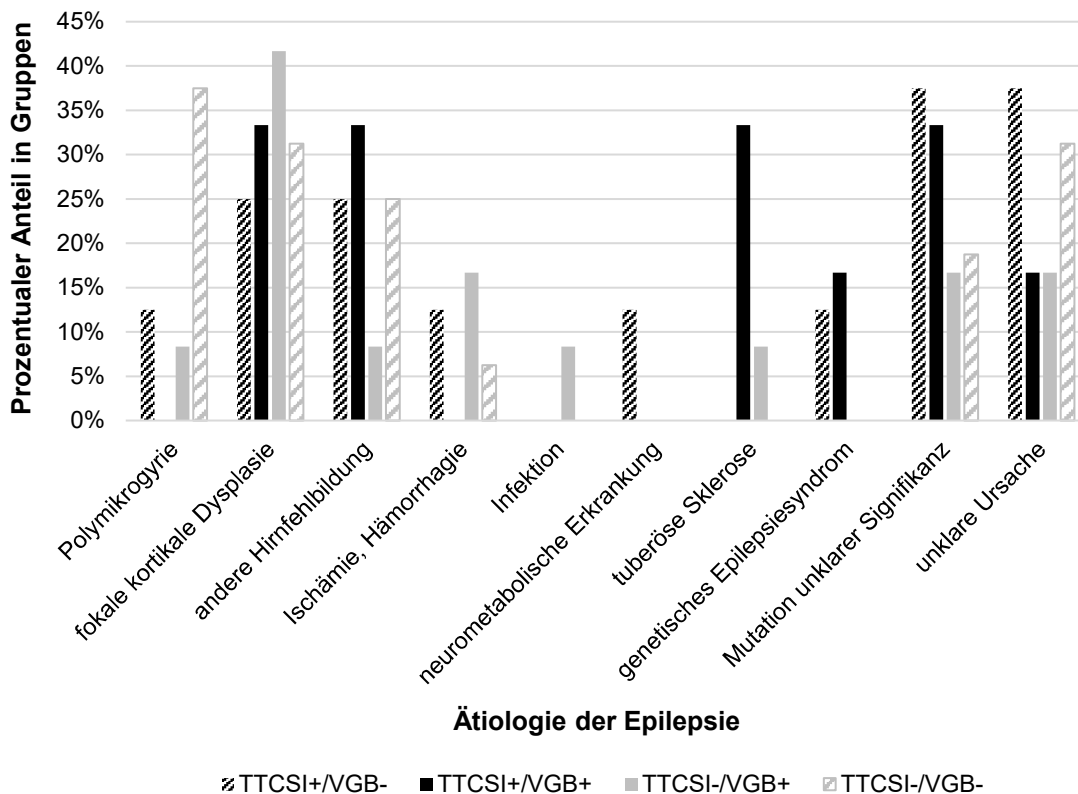


Abbildung 21: Ätiologie der Epilepsie nach Gruppen (Mehrfachnennung möglich)

Die zweithäufigste Ursache der Epilepsie stellte im untersuchten Kollektiv eine erworbene Hirnläsion dar (6/42). Genetische Faktoren waren folglich mit 12% die dritthäufigste Ursache der Epilepsie (5/42). Dies waren insbesondere Kinder mit tuberöser Sklerose (3/42), welche alle zum Zeitpunkt des MRTs VGB eingenommen hatten. Zwei der drei Kinder zeigten TTCSI wohingegen ein Kind keine TTCSI im MRT aufwies. Kinder mit tuberöser Sklerose zeigten unter VGB-Therapie nicht häufiger TTCSI als Kinder ohne tuberöse Sklerose unter VGB-Therapie (exakter Test nach Fisher: $p = 0,245$). Zudem zeigte sich bei genauerer Betrachtung, dass die beiden Kinder mit tuberöser Sklerose und TTCSI bei VGB-Therapie (#1 und #8) hohe VGB-Tagesdosen (128,9 und 141,5 mg/kg KG/d) über mehrere Monate (4,3 und 6,0 Monate) in jungem Alter (7,2 und 9,2 Monate) erhalten hatten. Hingegen war das Kind mit tuberöser Sklerose ohne TTCSI unter VGB-Therapie zum Zeitpunkt des MRTs deutlich älter (4,1 Jahre) und nahm das Medikament in sehr niedriger Tagesdosis (26,3 mg/kg KG/d) sowie seit langer Zeit (3,4 Jahre) ein. Kinder mit tuberöser Sklerose und TTCSI ohne VGB-Therapie waren in der vorliegenden Studie nicht vorzufinden. Die anderen genetischen Epilepsiesyndrome umfassten im untersuchten Kollektiv je ein Kind mit pathogener Mutation des SCN2A- und STXBP1-Gens (1/42). Beide Kinder zeigten TTCSI – Kind #3 mit SCN2A-Mutation unter VGB-Therapie, während Kind #12 mit STXBP1-Mutation keine VGB-Therapie zum Zeitpunkt des MRTs erhalten hatte.

Neurometabolische Erkrankungen als Ursache der Epilepsie waren am seltensten zu erheben. Lediglich bei einem Kind bestand der Verdacht auf das Vorliegen eines Tyrosinhydroxylasemangels mit entsprechend laborchemisch auffälligen Parametern, jedoch unauffälliger genetischer Untersuchung (s. 3.3.5).

Hinweise auf ein häufigeres Vorkommen von TTCSI mit oder ohne VGB-Therapie bei einer bestimmten Epilepsieform oder einer speziellen Ätiologie der Epilepsie zeigten sich somit nicht. Trotz ausführlicher Diagnostik war bei 27% der Kinder keine klare Ursache der Epilepsie zu identifizieren (11/42). Dieser Anteil war bei Kindern ohne VGB-Therapie doppelt so hoch (8/24) als bei Kindern mit VGB-Therapie (3/18), ein Unterschied zwischen den Kindern mit TTCSI (4/14) und ohne TTCSI (7/28) zeigte sich jedoch nicht (s. Abbildung 21).

Abbildung 22 gibt eine Übersicht über die Anfallsformen der Kinder in den jeweiligen Gruppen. Am häufigsten waren mit 49% tonische Anfälle zu verzeichnen (20/41), gefolgt von myoklonischen (14/41) und nicht klassifizierbaren Anfällen (13/41). Lediglich zwei Kinder dieser Studie hatten zum Zeitpunkt des MRTs BNS-Anfälle (2/42), während fast ein Drittel der Kinder im untersuchten Kollektiv in der Vergangenheit BNS-Anfälle aufgewiesen hatte (12/42). Fast alle Kinder mit Zustand nach BNS-Anfällen nahmen VGB zum Zeitpunkt des MRTs ein (10/12), die meisten zeigten jedoch keine TTCSI (7/10). Von den beiden Kindern ohne VGB-Therapie und mit Zustand nach BNS-Anfällen, zeigte ein Kind TTCSI (#12), das andere nicht (#38). Auch von den beiden Kindern mit BNS-Anfällen zum Zeitpunkt des MRTs, wies eines der beiden TTCSI im MRT auf, das andere Kind nicht. Kein Kind dieser Studie wies T2-Signalhyperintensitäten und BNS-Anfälle zum Zeitpunkt des MRTs ohne eine VGB-Therapie auf. Kinder mit TTCSI hatten in der Vergangenheit nicht häufiger BNS-Anfälle gehabt (4/14) als Kinder ohne TTCSI (8/27; exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$). Weitere Anfallstypen waren in absteigender Reihenfolge Abscencen (6/41), klonische (5/41), atone (4/41), tonisch-klonische (3/41), motorische und gelastische (2/41) sowie hypomotorische Anfälle (1/41).

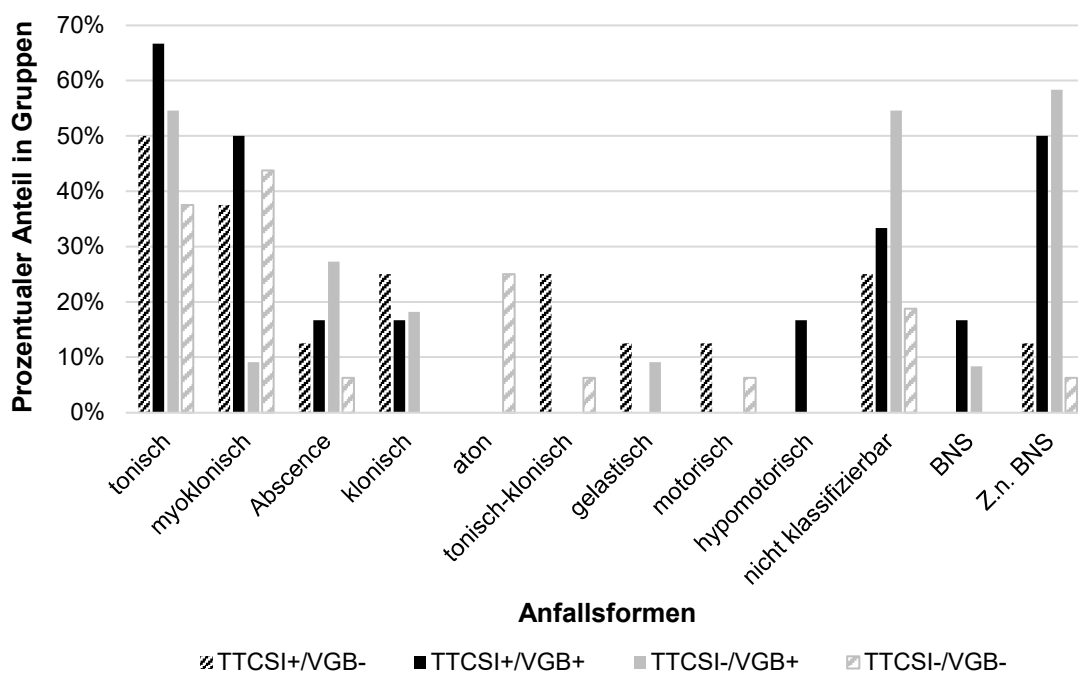


Abbildung 22: Häufigkeit der Anfallsformen nach Gruppen

3.3.4.2 Dauer der Epilepsie

Das Alter bei Beginn der Epilepsie variierte in dieser Studie vom ersten Lebens- tag bis zu einem Alter von 3,8 Jahren (Median: 5,3 Monate). Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Alters bei Beginn der Epilepsie zwischen Kindern mit TTCSI (Median: 4,3 Monate; Range: 0,1 - 45,0 Monate) und Kindern ohne TTCSI (Median: 5,8 Monate; Range: 0 - 39,0 Monate; Mann-Whitney-U-Test: $z = -0,936$; $p = 0,349$). Bei allen „VGB+“ klassifizierten Kindern manifestierte sich die Epilep- sie erstmalig innerhalb der ersten 21 Lebensmonate (Median: 4,8 Monate; Range: 0 - 21 Monate; s. Abbildung 23), wobei kein Unterschied zwischen den Kindern mit TTCSI (Median: 3,5; Range: 0,1 - 21 Monate) und den Kindern ohne TTCSI unter VGB-Therapie beobachtet werden konnte (Median: 4,8 Monate; Range: 0 - 21 Monate; Mann-Whitney-U-Test: $U = 28,500$; $p = 0,494$). Hingegen begann die Epilepsie bei „VGB-“ klassifizierten Kindern mitunter auch erst nach dem zweiten Geburtstag (Median: 5,5 Monate; Range: 0 - 45 Monate). Ein Unterschied bei Kindern ohne VGB-Einnahme bezüglich des Alters bei Beginn der Epilepsie konnte zwischen Kindern mit TTCSI (Median: 4,3 Monate; Range: 0,1 - 45 Monate) und Kindern ohne TTCSI (Median: 6,0 Monate; Range: 0 - 36 Monate) nicht festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test: $U = 50,000$; $p = 0,417$).

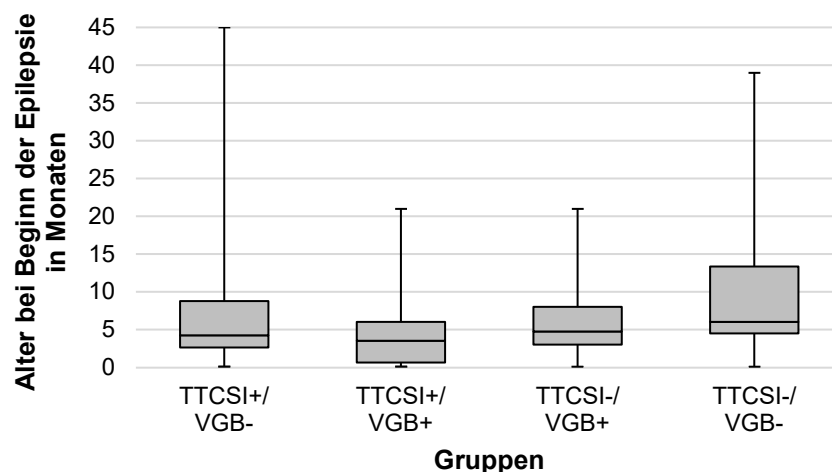


Abbildung 23: Alter bei Beginn der Epilepsie nach Gruppen

Ein höheres Alter bei Beginn der Epilepsie korrelierte statistisch signifikant mit einem höheren Prozentsatz erreichter Grenzsteine zum Zeitpunkt des MRTs (Korrelationskoeffizient nach Spearman = 0,335; $p = 0,030$; s. 3.4.1). Jedoch korrelierte ein junges Alter bei Beginn der Epilepsie weder mit der Intensität der TTCSI (Korrelationskoeffizient nach Spearman = -0,065; $p = 0,753$) noch mit einer höheren Anzahl von T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tementalis centralis (Korrelationskoeffizient nach Spearman = -0,202; $p = 0,322$).

Die Dauer der Epilepsie zum Zeitpunkt des MRTs reichte in der vorliegenden Studie von 1,5 Monaten bis 3,5 Jahre (Median: 22,0 Monate; s. Abbildung 24). Die Kinder der Gruppe TTCSI+/VGB+ wiesen die kürzeste Epilepsiezeitspanne auf mit einer Dauer von meist kürzer als einem Jahr zum Zeitpunkt des MRTs (Median: 9,8 Monate; Range: 6,8 - 34,7 Monate). Das einzige Kind (#4) dieser Gruppe, bei welchem die Epilepsie bereits länger bestanden hatte, zeigte die mildesten TTCSI der gesamten Gruppe mit diskontinuierlicher Ausprägung und keinen weiteren T2-Signalhyperintensitäten in anderen Hirnstrukturen. Im Gegensatz dazu dauerte die Epilepsie in den anderen Gruppen zum Zeitpunkt des MRTs meist bereits länger als ein Jahr an. Die Kinder mit der längsten Epilepsiedauer waren in Gruppe TTCSI-/VGB+ anzutreffen (Median: 35,4 Monate; Range: 1,6 - 107,9 Monate).

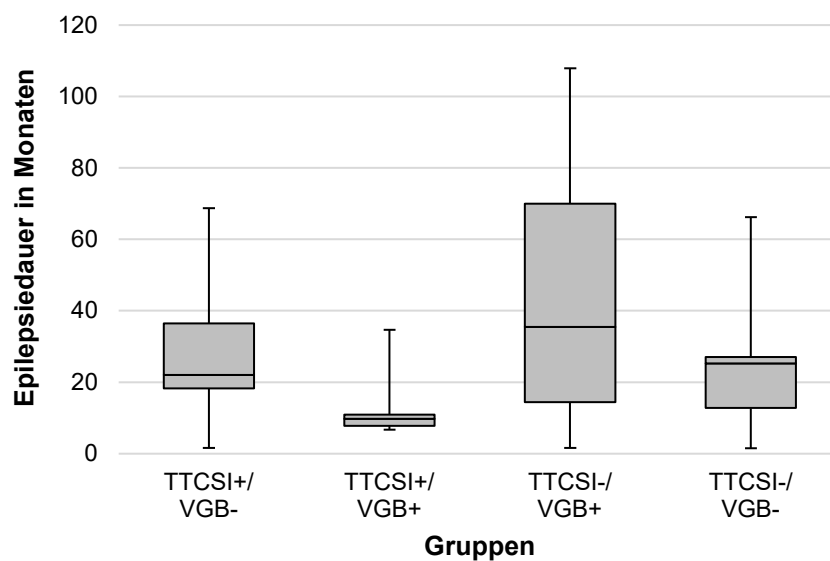


Abbildung 24: Dauer der Epilepsie zum Zeitpunkt des MRTs nach Gruppen

Kinder mit TTCSI unterschieden sich bezüglich der Dauer der Epilepsie zum Zeitpunkt des MRTs (Median: 16,8 Monate; Range: 1,6 - 68,8 Monate) nicht von Kindern ohne TTCSI (Median: 25,8 Monate; Range: 1,5 - 107,9 Monate; Mann-Whitney-U-Test: $z = -1,348$; $p = 0,178$). Bei ausschließlicher Betrachtung nur der „VGB+“ klassifizierten Kinder zeigte sich, parallel zum jüngeren Alter, auch eine kürzere Epilepsiedauer bei Kindern mit TTCSI (Median: 9,8 Monate; Range: 6,8 - 34,7 Monate) im Vergleich zu Kindern ohne TTCSI (Median: 35,4 Monate; Range: 1,6 - 107,9 Monate), was jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (Mann-Whitney-U-Test: $U = 15,000$; $p = 0,053$). Unter den „VGB-“ klassifizierten Kindern zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Epilepsiedauer zwischen Kindern mit TTCSI (Median: 22,0 Monate; Range: 1,8 - 68,6 Monate) und Kindern ohne TTCSI (Median: 25,2 Monate; Range: 1,5 - 66,3 Monate; Mann-Whitney-U-Test: $U = 59,000$; $p = 0,787$). Im Gegensatz zum Alter bei Beginn der Epilepsie korrelierte die Dauer der Epilepsie nicht mit dem Prozentsatz erreichter Grenzsteine zum Zeitpunkt des MRTs (Korrelationskoeffizient nach Spearman = $-0,015$; $p = 0,925$).

3.3.4.3 Prolongierte Krampfanfälle

Prolongierte Krampfanfälle waren in den zwei Tagen vor MRT bei insgesamt 11% der Kinder im untersuchten Kollektiv zu finden (4/37). Zwei der vier Kinder mit prolongierten Anfällen wiesen TTCSI ohne VGB-Therapie auf (s. Abbildung 25). Die anderen beiden Kinder mit prolongierten Anfällen zeigten keine TTCSI. Kein Kind mit TTCSI unter VGB-Therapie hatte prolongierte Krampfanfälle in den zwei Tagen vor MRT.

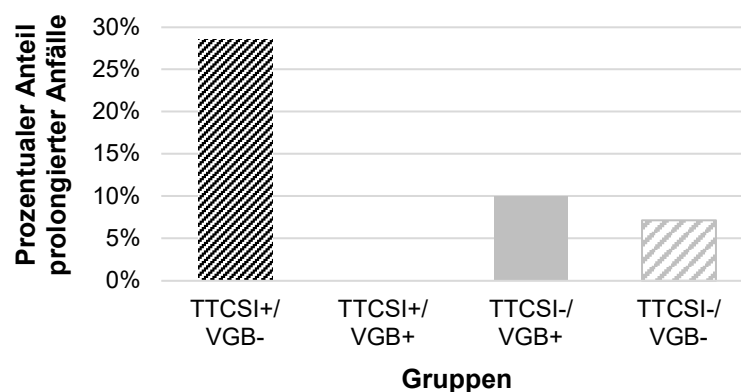


Abbildung 25: Häufigkeit prolongierter Anfälle zwei Tage vor dem MRT nach Gruppen

3.3.4.4 EEG-Status

Bei mehr als der Hälfte der Kinder dieser Studie war ein Statusbild in den abgeleiteten EEGs zu verzeichnen (22/41; 54%). Kinder mit TTCSI unter VGB-Therapie waren hiervon etwas häufiger betroffen (5/6; 83%) als die Kinder der anderen Gruppen, bei denen etwa die Hälfte ein Statusbild im EEG aufwies (TTCSI-/VGB+: 6/12; TTCSI+/VGB-: 4/8; TTCSI-/VGB-: 7/15). Die Ausprägung der EEG-Status war etwas häufiger kontinuierlich (12/22) als diskontinuierlich (10/22) mit einer gleichmäßigen Verteilung in den einzelnen Gruppen (s. Abbildung 26). Lediglich in Gruppe TTCSI+/VGB+ waren kontinuierliche EEG-Status etwas häufiger als in den anderen Gruppen zu verzeichnen (3/6).

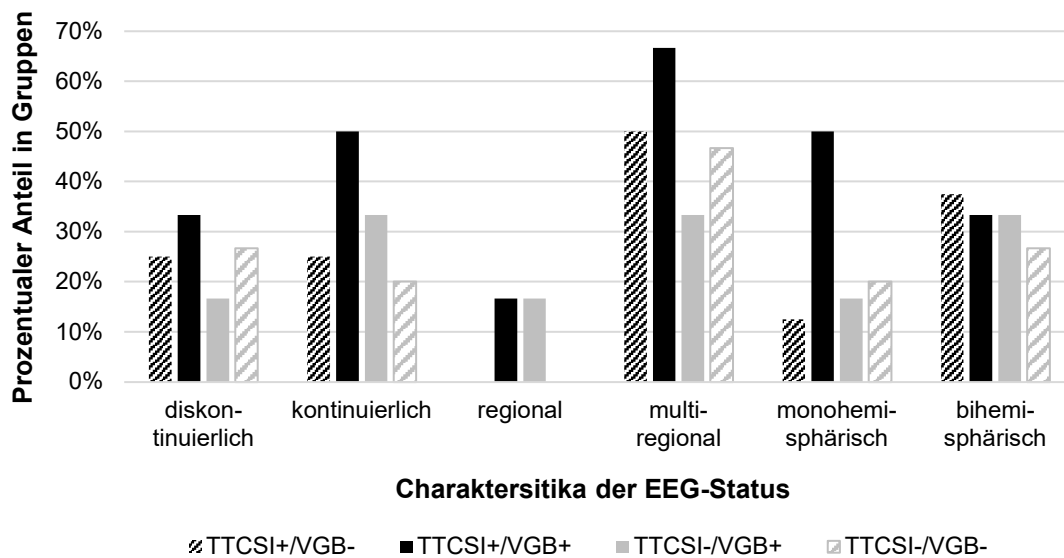


Abbildung 26: Charakteristika der EEG-Status nach Gruppen

3.3.5 Metabolische Auffälligkeiten

Untersuchungen zur Abklärung bzw. zum Ausschluss einer (neuro-)metabolischen Erkrankung wurden bei insgesamt 79% der Kinder durchgeführt (33/42). Die Häufigkeit der einzelnen (neuro-)metabolischen Untersuchungsmethoden in den Gruppen zeigen Abbildungen 27, 28 und 29. Die unter „Sonstiges“ in den Abbildungen zusammengefassten Untersuchungen waren im Blut die Bestimmung von Carnitin (3), Galaktose (1), Thioesterase (1), Ammoniak (1), lysosomalen Enzymen aus Leukozyten (1) und anti-neuralen Antikörpern (Anti-Hu, -Ri, -Yo, -Tr, -MAG, -Myelin, -Ma, -Ta, -GAD, -Amphiphysin, -Aquaporin-4, -Glutamat-Rezeptor (Typ NMDA und AMPA), -GABA (B)-Rezeptor, -Glycin-Rezeptor, -LGI1, -CASPAR2, je 1). Des Weiteren waren der Guthrie-Test (5) und gezielte Untersuchungen auf je ein Mal Mukopolysaccharidose Typ I und III, Morbus Pompe, Fabry und Gaucher durchgeführt worden.

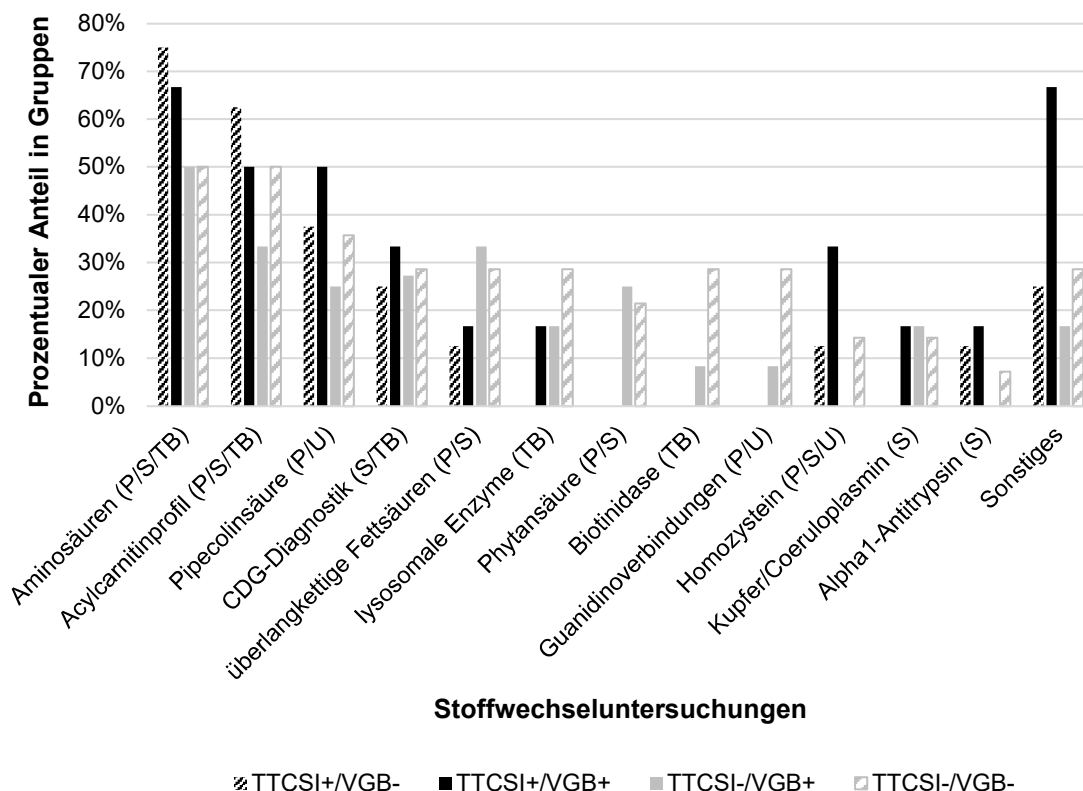


Abbildung 27: Erfolgte Stoffwechseldiagnostik in Blut (und ggf. Urin) nach Gruppen

Anmerkung: Zur besseren Übersichtlichkeit sind Substanzen, welche in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten bestimmt werden können, hier zusammengefasst dargestellt.

P = Plasma, S = Serum, TB = Trockenblut, U = Urin, CDG = Congenital Disorders of Glycosylation

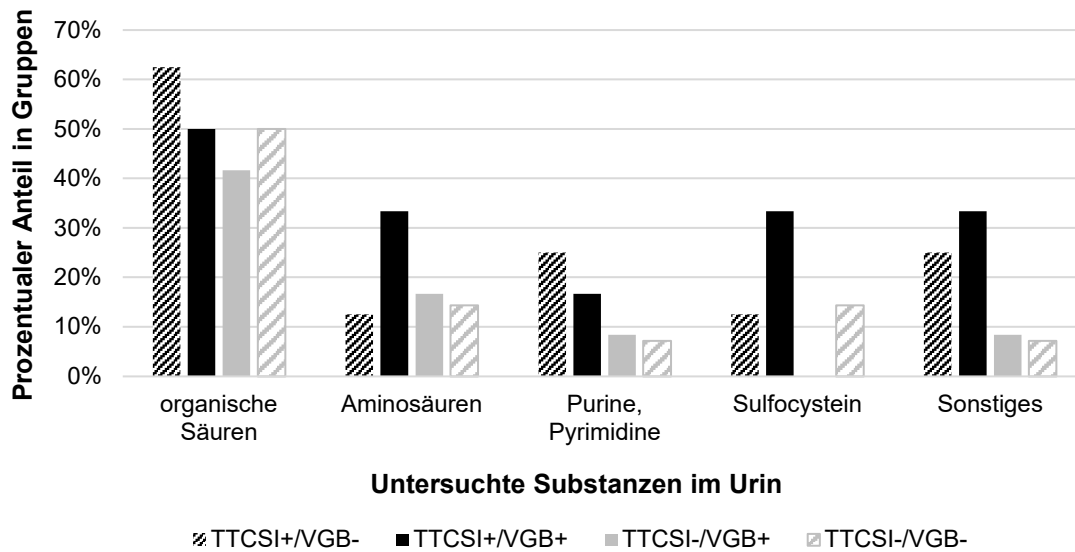


Abbildung 28: Stoffwechseldiagnostik im Urin nach Gruppen

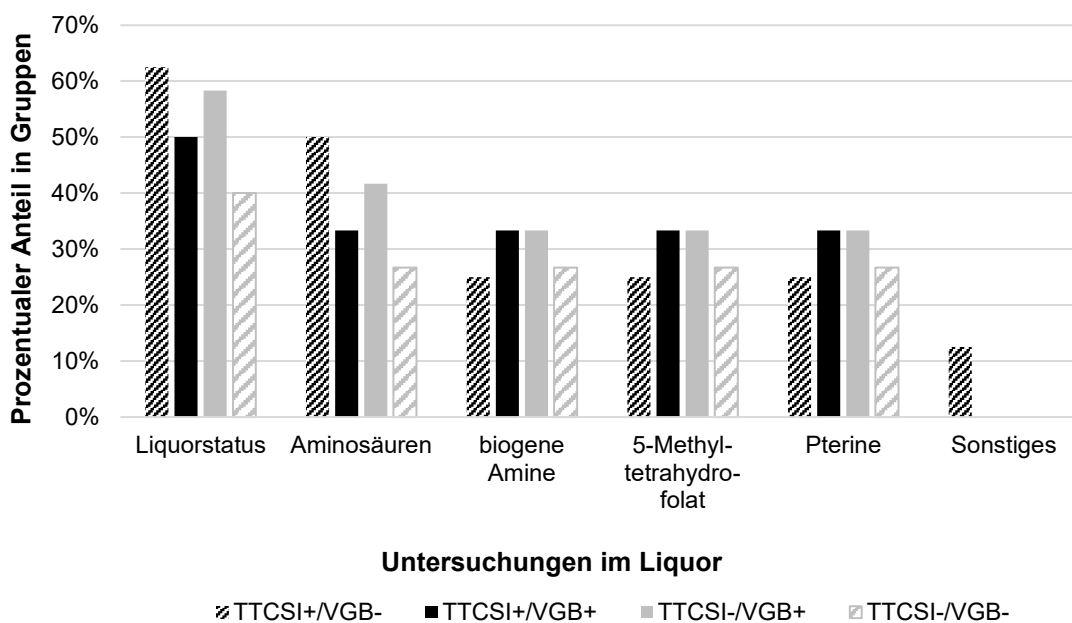


Abbildung 29: Stoffwechseldiagnostik im Liquor nach Gruppen

Im Urin war dies die Bestimmung von lysosomalen Enzymen (2), Glykosaminoglykanen (3), Oligosacchariden (2), Methylmalonsäure (1) und Katecholaminen (1). Im Liquor war zusätzlich bei einem Kind die Bestimmung von anti-neuralen Antikörpern erfolgt [Anti-Glutamat-Rezeptor (Typ NMDA, AMPA und metabotroper Glutamat-Rezeptor Subtyp 1 und 5), -GABA(B)-Rezeptor, -Glycin-Rezeptor, -LGI1, -Caspr2, -Hu, -Ma, -Ri, -Yo, -Amphiphysin, -CV2, -GAD, -Aquaporin-4, -Neuropil, -VGKC-Komplex].

Zusätzlich wurde bei insgesamt drei Kindern (3/41), je einem Kind der Gruppen TTCSI+/VGB- (1/8), TTCSI-/VGB+ (1/12) und TTCSI-/VGB- (1/15) eine Muskelbiopsie durchgeführt.

Die meisten Untersuchungsbefunde im Rahmen der Stoffwechselabklärungen waren unauffällig. Bei der Hälfte der Kinder mit erfolgter Stoffwechselabklärung (17/32; 53%) war mindestens ein Ergebnis außerhalb des Normbereichs, die vom Labor aber überwiegend als unspezifisch gewertet wurden. Nur bei zwei Kindern der Gruppe TTCSI+/VGB- ergaben sich in den Stoffwechseluntersuchungen Befunde, welche als pathologisch eingeordnet wurden:

- Bei Kind #10 wurde der Verdacht auf einen Tyrosinhydroxylase-Mangel geäußert bei isoliert niedriger Homovanillinsäure, normaler 5-Hydroxyindolessigsäure, erniedrigtem Quotienten und normalen Pterinen im Liquor. Differentialdiagnostisch wurde eine schwere Enzephalopathie als sekundäre Ursache der laborchemischen Veränderungen in Betracht gezogen, welche ebenfalls bei dem Kind vorlag und letztendlich die wahrscheinlichere Ursache ist, da die direkte Sequenzierung der Tyrosinhydroxylase einen unauffälligen Befund ergab. Ein Therapieversuch mit Levodopa wurde zunächst als positiv gewertet, im weiteren Verlauf schien dieser Effekt jedoch nicht mehr sicher zu bestehen. Da das Kind dann aber nicht mehr in Vogtareuth vorstellig war, lagen keine weiteren Informationen vor.
- Kind #13 zeigte eine Störung der Blut-Hirn-Schranke mit milder Eiweiß-Erhöhung und mäßiger Pleozytose mit neutrophilen Granulozyten und wenigen Lymphozyten, welche den Zustand einer Virusmeningitis durch Enteroviren widerspiegelte.

Zusammengefasst sprachen bei keinem Kind im untersuchten Kollektiv die Ergebnisse der erfolgten Stoffwechseluntersuchungen für das Vorliegen einer (neuro-)metabolischen Erkrankung. Einige Kinder zeigten unspezifische Abweichungen von den Normwerten in einzelnen Untersuchungen, hier zeigte sich jedoch keine Häufung bestimmter Auffälligkeiten bei Kindern mit TTCSI.

3.4 Mögliche klinische Korrelate von T2-Signalhyperintensitäten des Tractus tegmentalis centralis

3.4.1 Motorische Entwicklung

Nahezu alle Kinder dieser Studie durchliefen eine insgesamt verzögerte bis stark eingeschränkte Entwicklung (s. 3.3.3), im Folgenden soll genauer auf die grob-motorische Entwicklung eingegangen werden. Der Prozentsatz von tatsächlich zu normalerweise im entsprechenden Alter erreichten Grenzsteinen der grob-motorischen Entwicklung zum Zeitpunkt des MRTs in den einzelnen Gruppen ist in Abbildung 30 und detailliert nach einzelnen Grenzsteinen in Abbildung 32 zu finden. Von den Kindern mit (zum Zeitpunkt des MRTs) nicht zeitgerecht erreichten Grenzsteinen wurde der mediane Abstand vom tatsächlichen Alter zum Zeitpunkt des MRTs zum Alter in dem die Grenzsteine normalerweise erreicht werden berechnet. Dies ist nach Gruppen zusammengefasst dargestellt in Abbildung 31 sowie nach einzelnen Grenzsteinen in Abbildung 33.

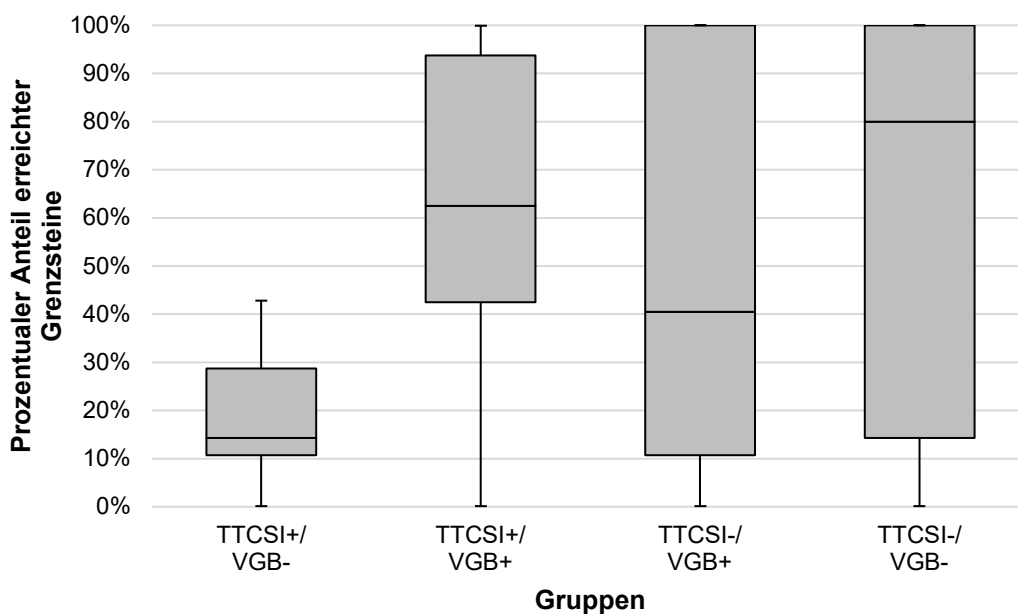


Abbildung 30: Prozentualer Anteil altersgerecht erreichter Grenzsteine zum Zeitpunkt des MRTs nach Gruppen

Die Gruppe TTCSI+/VGB- war die einzige Gruppe, in der kein Kind die entsprechend seines Alters normalen Grenzsteine zum Zeitpunkt des MRTs beherrschte. Im Gegensatz dazu hatten in Gruppe TTCSI-/VGB- die verhältnismäßig meisten Kinder alle Grenzsteine, welche im entsprechenden Alter zu erwarten gewesen wären, erreicht (8/16). Unter den Kindern mit VGB-Einnahme hatten 33% der Kinder mit TTCSI (2/6) und 25% der Kinder ohne TTCSI (3/12) alle Grenzsteine, die im entsprechenden Alter der Kinder zu erwarten gewesen wären erreicht.

Hinsichtlich des Prozentsatzes der erreichten Grenzsteine zum Zeitpunkt des MRTs unterschieden sich Kinder mit TTCSI (Median: 33%; Range: 0 - 100%) nicht von Kindern ohne TTCSI (Median: 63%; Range: 0 - 100%; Mann-Whitney-U-Test: $z = -1,042$; $p = 0,297$). Ebenso wiesen Kindern mit TTCSI und nicht erreichten Grenzsteinen keine längeren medianen Abstände zwischen dem Alter zum Zeitpunkt des MRTs und dem Alter der (nicht erreichten) Grenzsteine (Median: 16,2 Monate; Range: 0 - 58,5 Monate) auf als Kindern ohne TTCSI (Median: 2,8 Monate; Range: 0 - 101,6 Monate; Mann-Whitney-U-Test: $z = -1,251$; $p = 0,211$).

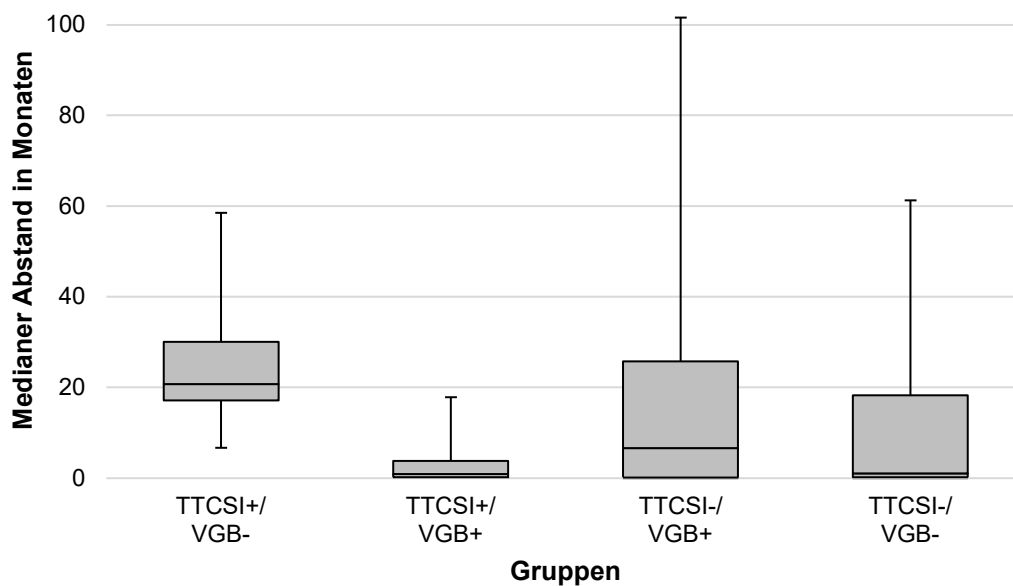


Abbildung 31: Kinder mit nicht zeitgerecht erreichten Grenzsteinen (zum Zeitpunkt des MRTs): Ausmaß der Entwicklungsverzögerung als medianer Abstand in Monaten zwischen Alter der Kinder und der Grenzsteine

Auch unterschieden sich Kinder mit VGB-Therapie (Median: 58%; Range: 0 - 100%) nicht von Kindern ohne VGB-Therapie (Median: 27%; Range: 0 - 100%) hinsichtlich des Prozentsatzes der erreichten Grenzsteine zum Zeitpunkt des MRTs (Mann-Whitney-U-Test: $z = -0,340$; $p = 0,734$). Abschließend konnte auch kein signifikanter Unterschied bezüglich des medianen Abstands zwischen Alter der Kinder zum Zeitpunkt des MRTs und dem Alter der (nicht erreichten) Grenzsteine zwischen Kindern mit VGB-Therapie (Median: 3,3 Monate; Range: 0 - 101,6 Monate) und Kindern ohne VGB-Therapie (Median: 15,2 Monate; Range: 0 - 61,3 Monate) festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test: $z = -0,777$; $p = 0,437$).

Von den Kindern ohne VGB-Therapie hatten jedoch die Kinder mit TTCSI tendenziell einen geringeren Prozentsatz an Grenzsteinen zum Zeitpunkt des MRTs erreicht (Median: 14%; Range: 0 - 43%) als die Kinder ohne TTCSI (Median: 80%; Range: 0 - 100%), dies war jedoch statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $U = 35,000$; $p = 0,081$). Allerdings war unter den Kindern ohne VGB-Therapie der mediane Abstand zwischen dem Alter der Kinder zum Zeitpunkt des MRTs und dem Alter der (nicht erreichten) Grenzsteine bei den Kindern mit TTCSI signifikant größer (Median: 20,7 Monate; Range: 6,7 - 58,5 Monate) als bei den Kindern ohne TTCSI (Median: 1,0 Monate; Range: 0 - 61,3 Monate; Mann-Whitney-U-Test: $U = 27,000$; $p = 0,023$).

Bei den Kindern mit VGB-Therapie wiesen die Kinder mit TTCSI (Median: 63%; Range: 0 - 100%) vergleichbare Prozentsätze an erreichten Grenzsteinen zum Zeitpunkt des MRTs wie die Kinder ohne TTCSI auf (Median: 41%; Range: 0 - 100%, Mann-Whitney-U-Test: $U = 31,000$; $p = 0,682$). Auch zeigte sich unter den Kindern mit VGB-Einnahme und nicht erreichten Grenzsteinen kein signifikanter Unterschied der medianen Abstände vom Alter der Kinder zum Zeitpunkt des MRTs und dem Alter der (nicht erreichten) Grenzsteine zwischen Kindern mit TTCSI (Median: 0,9 Monate; Range: 0 - 17,8 Monate) und Kindern ohne TTCSI (Median: 6,6 Monate; Range: 0 - 101,6 Monate; Mann-Whitney-U-Test: $U = 26,000$; $p = 0,385$).

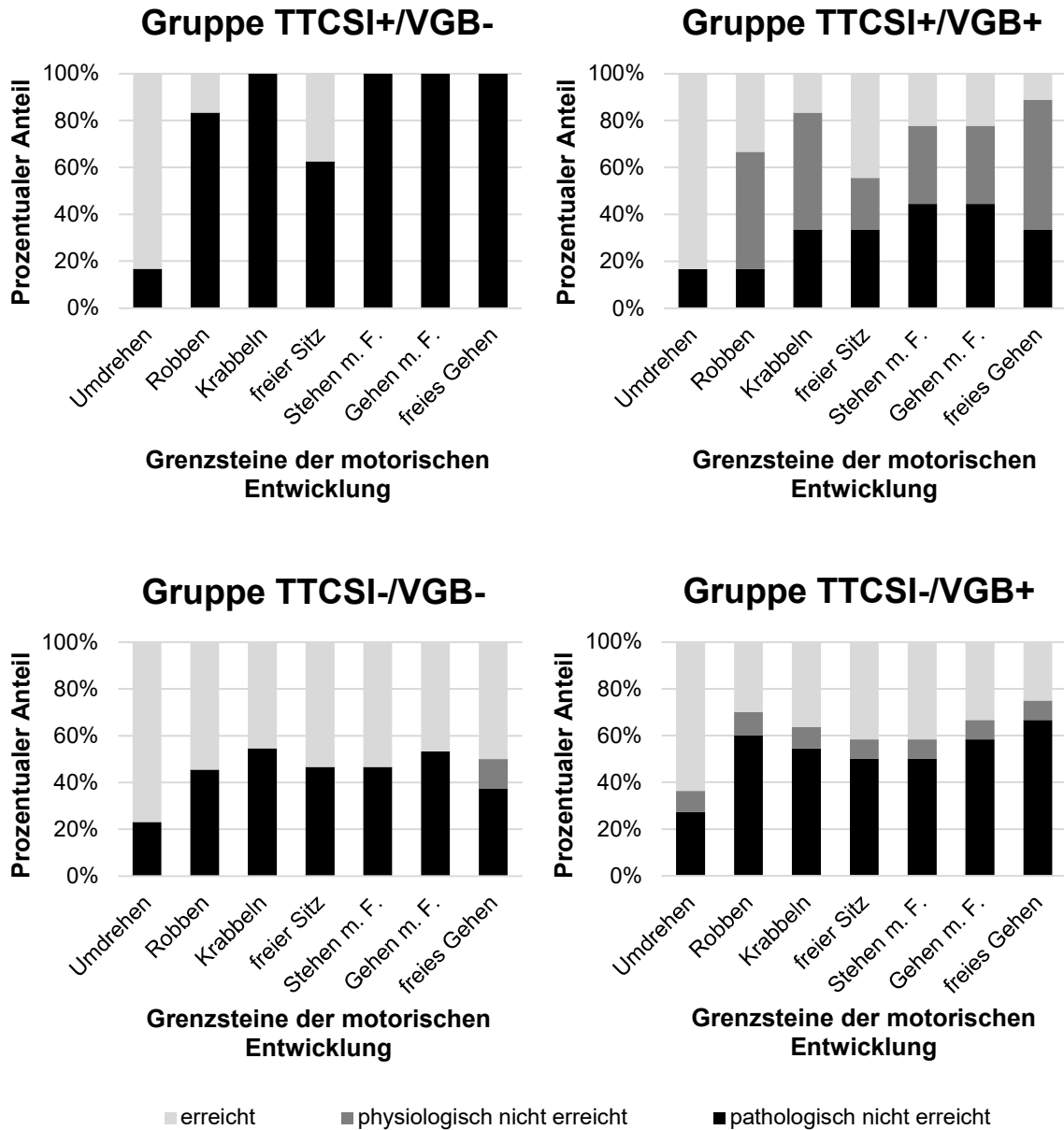


Abbildung 32: Prozentualer Anteil erreichter sowie physiologisch und pathologisch nicht erreichter Grenzsteine der motorischen Entwicklung nach Gruppen

Anmerkung: m. F. = mit Festhalten

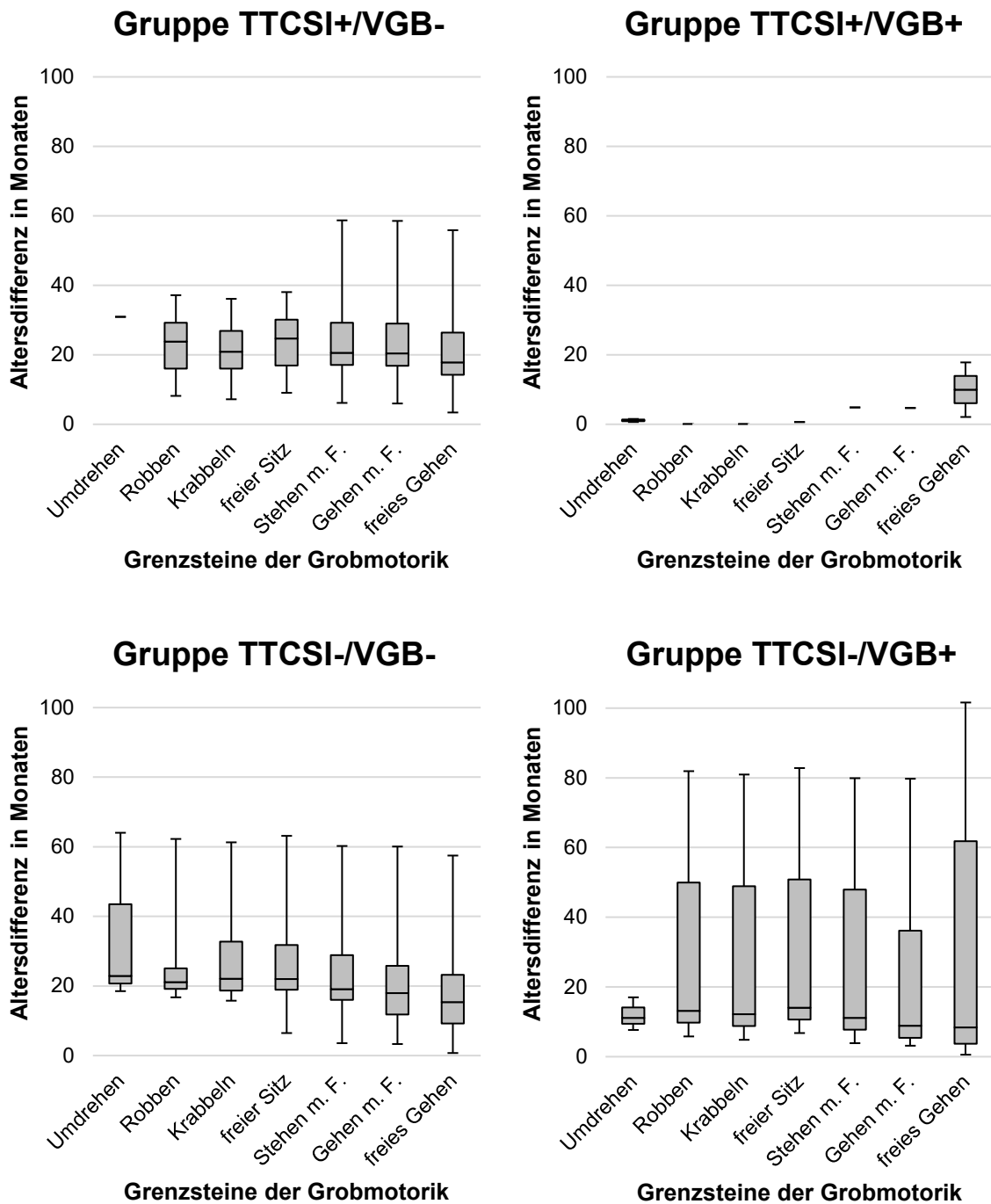


Abbildung 33: Kinder mit nicht zeitgerecht erreichten Grenzsteinen (zum Zeitpunkt des MRTs): Altersdifferenzen zwischen Alter zum Zeitpunkt des MRTs und Alter des jeweiligen Grenzsteins nach Gruppen

Anmerkung: m. F. = mit Festhalten

Ein klarer Zusammenhang zwischen der Intensität der TTCSI bzw. der Anzahl von weiteren T2-Signalhyperintensitäten mit der Ausprägung des motorischen Entwicklungsstandes zum Zeitpunkt des MRTs konnte nicht beobachtet werden. Die Kinder mit TTCSI ohne VGB-Therapie hatten trotz eines medianen Alters von 32,1 Monaten (Range 17,7 - 70,2 Monate; s. auch 3.3.1) bis zum MRT keine Steh- oder Gehfähigkeit erlangt und zeigten mit einer Ausnahme diskontinuierliche TTCSI und meist keine weiteren T2-Signalhyperintensitäten. Die Kinder mit TTCSI unter VGB-Therapie zeigten in der Regel kontinuierliche TTCSI mit häufig weiteren T2-Signalhyperintensitäten (s. 3.1.2) und hatten zum Zeitpunkt des MRTs mit einer Ausnahme ebenfalls keine freie Steh- und Gehfähigkeit erreicht. Allerdings war auch nur die Hälfte der Kinder dieser Gruppe in einem Alter, in dem normalerweise freies Stehen und Gehen beherrscht wird (3/6; 50%). Das einzige Kind dieser Gruppe, das frei gehen konnte (#4) hatte diskontinuierliche TTCSI. Kind #3 aus derselben Gruppe zeigte wiederum die ausgeprägtesten TTCSI und die höchste Anzahl von weiteren T2-Signalhyperintensitäten und konnte zum Zeitpunkt des MRTs nicht mehr frei Stehen und Gehen. Dieses Kind konnte zum Zeitpunkt des vorherigen MRTs frei gehen und hatte weder TTCSI gezeigt noch VGB erhalten. In der Kontroll-Aufnahme konnte das Kind wieder frei gehen, zeigte jedoch gleichbleibend intensiv ausgeprägte TTCSI und erhielt VGB in unveränderter Dosierung (s. auch 3.4.2).

Bedingt durch das junge Alter zeigte sich bei den Kindern mit TTCSI unter VGB-Therapie im Gegensatz zu den anderen Gruppen ein hoher Anteil an physiologisch nicht erreichten Grenzsteinen (s. Abbildung 30) und bei nicht erreichten Grenzsteinen nur eine sehr geringe Differenz zum Alter, in dem der Grenzstein normalerweise erreicht wird (s. Abbildung 31).

3.4.2 Bewegungsstörungen

Bewegungsstörungen fanden sich bei insgesamt 52% der Kinder im untersuchten Kollektiv (22/42, s. 3.3.3). Die häufigste Form war mit 17% die Cerebralparese (7/42). Andere Bewegungsstörungen waren bei insgesamt 36% der Kinder zu finden (15/42). Die Cerebralparese lag eher seltener bei Kindern mit TTCSI (1/14) als bei Kindern ohne TTCSI vor (6/28; exakter Test nach Fisher: $p = 0,392$).

Andere Bewegungsstörungen waren am häufigsten in Gruppe TTCSI+/VGB+ zu verzeichnen (4/6). Kinder mit TTCSI zeigten doppelt so häufig andere Bewegungsstörungen (8/14) wie Kinder ohne TTCSI (7/28; exakter Test nach Fisher: p (einseitig) = 0,045). Kinder mit VGB-Therapie zeigten hingegen eher seltener andere Bewegungsstörungen (5/18) als Kinder ohne VGB-Therapie (10/24; exakter Test nach Fisher: p = 0,517).

Hinsichtlich der Form der Bewegungsstörung war die Spastik insgesamt die häufigste Ausprägung (s. Abbildung 34): 7% der Kinder litten an einer spastischen Hemiparese (3/42) und 14% der Kinder an einer spastischen Tetraparese (6/42). Beide Krankheitsbilder waren nicht in Gruppe TTCSI+/VGB+ zu verzeichnen. Ebenfalls häufig lag mit 14% eine Ataxie vor, welche häufiger bei Kindern mit TTCSI (4/14) als bei Kindern ohne TTCSI (2/28) zu finden war, ohne dass dies eine statistische Signifikanz erreichte (exakter Test nach Fisher: p = 0,155). Bei Kindern mit VGB-Therapie konnte im Gegensatz dazu nicht häufiger als bei Kindern ohne VGB-Therapie eine ataktische Bewegungsstörung beobachtet werden (2/18 vs. 4/24; exakter Test nach Fisher: p = 0,685).

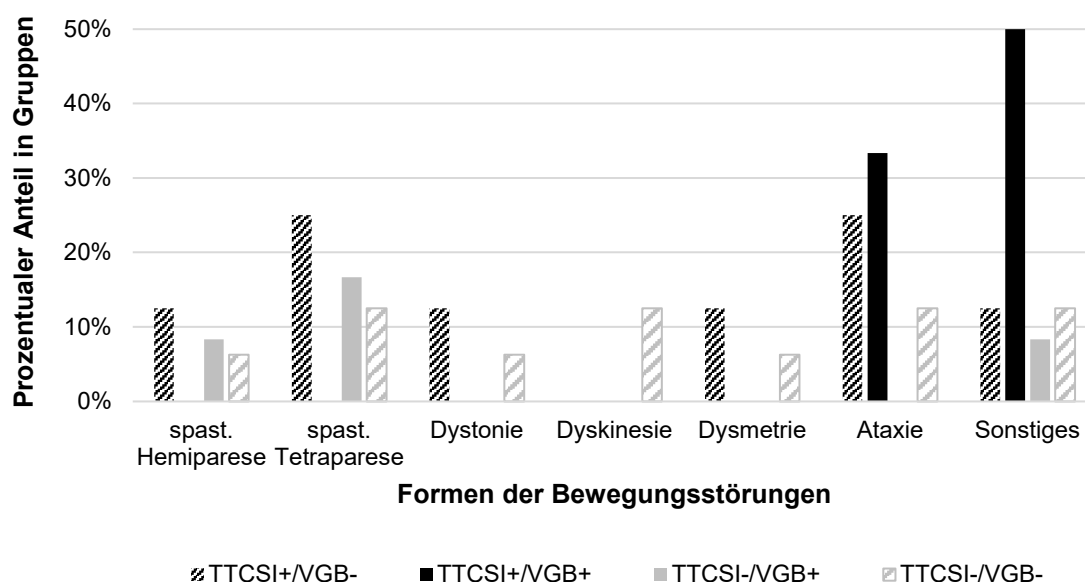


Abbildung 34: Häufigkeit der verschiedenen Bewegungsstörungen nach Gruppen

Dystonie, Dysmetrie und Dyskinesie (je 2/42) wurden ausschließlich bei Kindern ohne VGB-Therapie beobachtet. Sie wurden sowohl bei Kindern mit als auch bei Kindern ohne TTCSI gefunden, mit Ausnahme der Dyskinesie, welche lediglich bei zwei Kindern (#33, #34) der Gruppe TTCSI-/VGB- vorlag. Ein klarer Zusammenhang mit häufigerem Vorkommen bei TTCSI konnte bei diesen drei Formen der Bewegungsstörung nicht gefunden werden. Weitere beobachtete Bewegungsstörungen waren die schlaffe Hemiparese (#7-1, #8, #26, #40), die spastische Monoparese (#12) und der Intentionstremor (#3, #35).

3.4.3 Enzephalopathie

Im untersuchten Kollektiv war bei 21% der Kinder (9/42) eine epileptische Enzephalopathie zu verzeichnen (s. 3.3.3 und Abbildung 18). Weder eine Assoziation zu TTCSI noch zu einer VGB-Therapie konnte bei den epileptischen Enzephalopathien gefunden werden. Bei allen Kindern lag dem enzephalopathischen Zustand eine schwere, medikamentös therapieschwierige Epilepsie zugrunde, die bereits früh in der Kindheit begonnen hatte.

Bei den meisten Kindern war ab Beginn der Epilepsie eine über die Zeit weitgehend konstante Entwicklungsstagnation oder sogar -regression zu verzeichnen. Bei keinem der Kinder war ein neu aufgetretener akut enzephalopathischer Zustand nach Beginn einer VGB-Therapie zu beobachten, ebenso in der Regel auch keine akute Verschlechterung einer bereits vorbestehenden Enzephalopathie. Im Gegenteil zeigte sich nach Beginn der VGB-Therapie bei Kind #16 und #18 sogar eine Besserung der Symptomatik.

Gewisse Ausnahme hiervon bildet Kind #3 der Gruppe TTCSI+/VGB+ mit passagerer Beeinträchtigung nach konvulsivem Status epilepticus (s. 3.4.2). Des Weiteren soll an dieser Stelle kurz auf Kind #13 der Gruppe TTCSI+/VGB- eingegangen werden. Dieses Kind durchlief bis zum Alter von 3,8 Jahren eine normale Entwicklung und entwickelte dann innerhalb weniger Tage einen hochakuten, schwer enzephalopathischen Zustand mit therapieschwierigen Status epilepticus und Verlust nahezu aller Fähigkeiten [Verdacht auf FIRES-Syndrom („Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome“)]. Einen Monat nach Beginn der

Symptomatik befand sich das Kind zum Zeitpunkt des MRTs weiterhin in einem neurologisch deutlich beeinträchtigten Zustand und eingeschränkter Vigilanz, bei jedoch auch hochdosierter intravenöser Dreifach-Antikonvulsivtherapie und regelmäßigen anfallsunterbrechenden Bedarfsgaben. Im MRT zeigten sich TTCSI, das Kind hatte aber bis dahin noch nie VGB erhalten. Im weiteren Verlauf erholte sich das Kind nur unvollständig und hatte auch 1,5 Jahre danach nicht wieder sein Ausgangsniveau erreicht.

3.5 Ergebnisse bei Kindern mit Vigabatrin und mehreren MRTs

Fünf der sieben Kinder mit Zweitaufnahmen waren auf mindestens einer MRT-Aufnahme „VGB+“ klassifiziert worden. Der zeitliche Zusammenhang von Dauer und Höhe einer VGB-Therapie sowie ggf. Vorhandensein und Ausprägung von T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tementalis centralis und in anderen Hirnstrukturen bei diesen Kindern ist in Abbildung 35 dargestellt und wird im Diskussionsteil näher beschrieben.

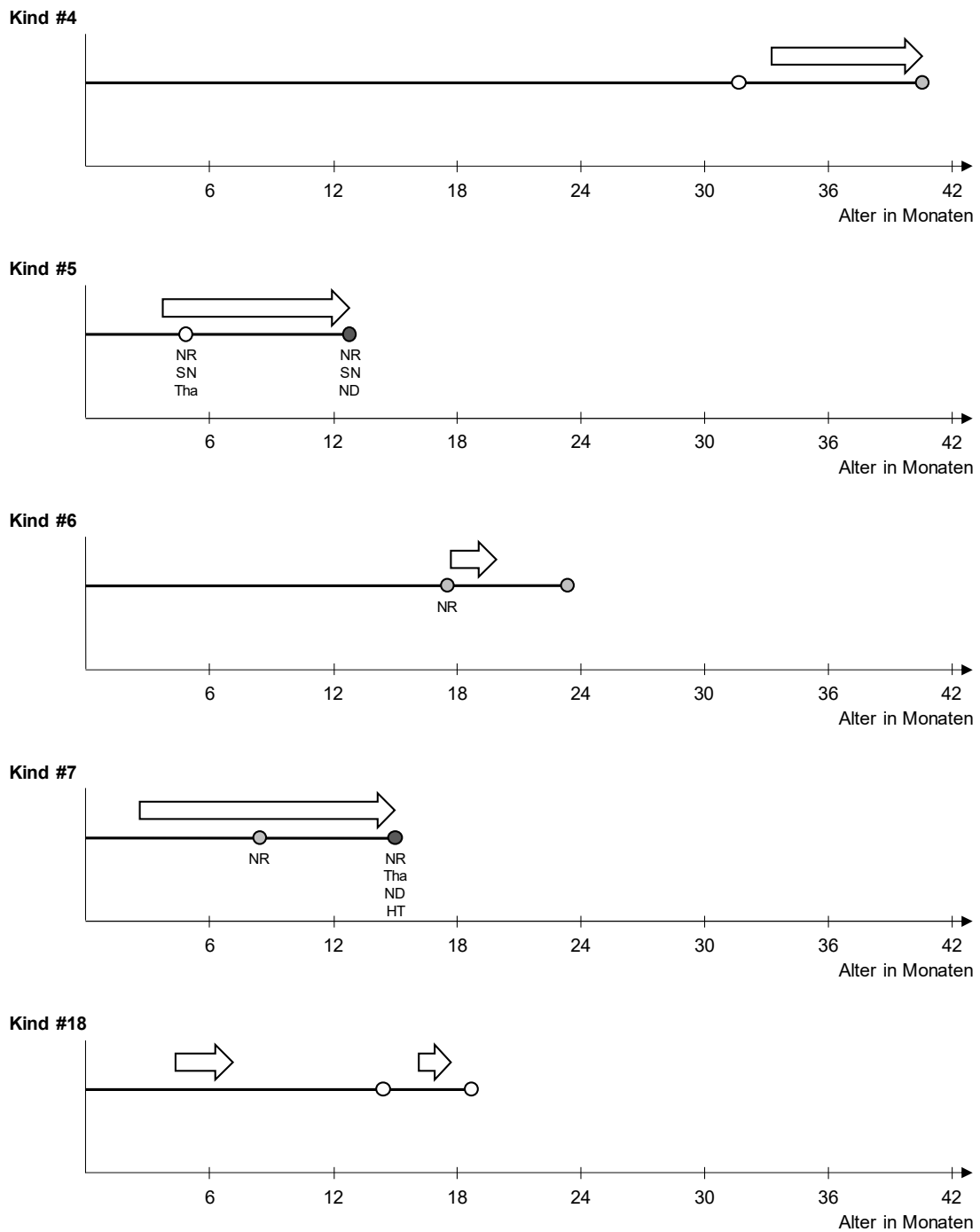


Abbildung 35: Darstellung von T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis und in anderen Hirnstrukturen im Verlauf der VGB-Therapie bei Kindern mit MRT-Zweitenaufnahmen

Anmerkung: Je ein Kreis symbolisiert eine MRT-Aufnahme, die Farbe gibt entsprechend den TTCSI-Status wieder:

○ = keine TTCSI ● = diskontinuierliche TTCSI ● = kontinuierliche TTCSI

➡ = Dauer der VGB-Einnahme

T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tegmentalis centralis sind unter den Kreisen mit folgenden Abkürzungen gekennzeichnet: NR = Nucleus ruber, SN = Substantia nigra, Tha = Thalamus, ND = Nucleus dentatus, HT = Hypothalamus

4 Diskussion

T2-Signalhyperintensitäten im Tegmentum pontis sind bei Kindern mit therapieresistenten Epilepsien kein seltener Befund: bei insgesamt 14 von 216 Kindern und 17 von 223 MRT-Aufnahmen (7% bzw. 8%) wurden TTCSI gefunden. Solche T2-Signalhyperintensitäten wurden auch in anderen Studien bei 3% [52] bis 19% [52] der Kinder eines neuropädiatrischen Kollektivs beobachtet [2; 143]. In der vorliegenden Studie fiel auf, dass insbesondere Kinder mit VGB-Therapie signifikant häufiger TTCSI aufwiesen als Kinder ohne VGB-Therapie. So zeigte ein Drittel aller VGB-therapierten Kinder TTCSI, während TTCSI bei Kindern ohne VGB-Therapie lediglich bei 4% bzw. 7% bei Beschränkung auf das Alter des ältesten Kindes mit VGB-Einnahme (9,7 Jahre) zu beobachten waren. Im Folgenden werden das anatomische Korrelat der beobachteten T2-Signalhyperintensitäten, die Assoziation zur VGB-Therapie sowie zum Alter und möglichen weiteren Faktoren diskutiert. Nachfolgend wird auf die Darstellung im MRT, mögliche Pathomechanismen und klinische Korrelate sowie auf die Verläufe der Kinder mit mehreren MRTs eingegangen. Abschließend werden Empfehlungen für den klinischen Alltag ausgesprochen und die Limitationen der vorliegenden Studie dargelegt.

Tractus tegmentalis centralis

Die Analysen erfolgten ausschließlich an hochaufgelösten (0,6 mm³) MRT-Aufnahmen, was eine exakte anatomische Zuordnung ermöglichte: Alle beobachteten, umschriebenen T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm konnten eindeutig dem Tractus tegmentalis centralis zugeordnet werden. Der Tractus tegmentalis centralis ist eine der wichtigsten extrapyramidal-motorischen Bahnen beim Menschen [96]. Der Hauptanteil seiner vor allem efferenten Fasern entspringt dorsomedial von der Pars parvocellularis des Nucleus ruber, verläuft von dort im Tegmentum pontis nach kaudal, um am Oberrand des ipsilateralen Nucleus olivaris inferior zu enden [76; 130; 135]. Des Weiteren erhält der Tractus tegmentalis centralis Fasern von Kleinhirn, Globus pallidus und Thalamus [96] und es wird vermutet, dass ein geringer Faseranteil der Bahn auch aus der Formatio reticularis entspringt und an ihr endet [76; 130; 135]. Als Teil des

Guillain-Mollaret-Dreiecks ist diese Bahn maßgeblich an der Kontrolle von Haltung und Bewegung beteiligt [69]. Das Guillain-Mollaret-Dreieck setzt sich zusammen aus den Fibrae cerebellorubralis, welche vom Nucleus dentatus im Kleinhirn über den Pedunculus cerebellaris superior zum kontralateralen Nucleus ruber ziehen, dem Tractus tegmentalis centralis als Verbindung zwischen Nucleus ruber und dem Nucleus olivaris inferior sowie den Kletterfasern, welche vom Nucleus olivaris inferior über den Pedunculus cerebellaris inferior zurück zum Kleinhirn ziehen [75; 96]. Es wird so nicht nur ein anatomisches Dreieck, sondern auch eine funktionelle Einheit zur Feinregulation der Bewegung gebildet.

Häufig werden in der Literatur T2-Signalhyperintensitäten im (dorsalen) [21; 23; 25; 43; 49; 72; 102] Hirnstamm [26; 31; 47] nur als solche benannt und keiner genauer definierten anatomischen Struktur zugeordnet [21; 23; 25; 26; 31; 47; 49; 72; 102]. Auf den abgebildeten MRT-Aufnahmen anderer Studien könnten die als „T2-Signalhyperintensitäten im (dorsalen) Hirnstamm“ bezeichneten Auffälligkeiten teilweise T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis entsprechen [21; 47; 49; 72; 106]. Selten wurden T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm auch dem Fasciculus longitudinalis medialis zugeschrieben, auch wenn die veröffentlichten Abbildungen eher dem Tractus tegmentalis centralis entsprochen hätten [57; 81]. Grund für die ungenaue oder fehlende exakte anatomische Zuordnung könnte eine geringere Auflösung und größere Schichtdicke von 3 [102] bis 5 mm [26] der MRT-Aufnahmen in den anderen Studien sein [2; 26; 102]. Da der Verlauf des Tractus tegmentalis centralis eine absolut gesehen geringe Länge insbesondere bei Kindern hat, ist vor allem in diesem Patientenkollektiv eine Darstellung mit möglichst geringem Abstand zwischen den einzelnen Schnittebenen zur zweifelsfreien Zuordnung zu einer Bahn hilfreich. Bislang sind meines Wissens T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm noch nie auf 3D T2-Sequenzen mit einer Auflösung von 0,6 mm³ untersucht worden. Dies ermöglichte eine exakte Identifikation des Tractus tegmentalis centralis als anatomisches Korrelat aller beobachteten T2-Signalhyperintensitäten in dieser Studie. T2-Signalhyperintensitäten anderer Bahnen im Hirnstamm, wie z.B. des Lemniscus medialis oder Fasciculus longitudinalis medialis waren in der vorliegenden Studie nicht zu erkennen.

Assoziation zu Vigabatrin

Bislang wurden T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis (TTCSI) und anderen Hirnstrukturen im Verlauf einer VGB-Therapie vor allem bei Kindern mit West-Syndrom beschrieben [2; 21; 26; 47; 49; 50; 57; 80; 81; 102; 106; 111; 112; 137; 141]. T2-Signalhyperintensitäten wurden hier bei 20% [80] bis 32% [81] der Kinder mit VGB-Therapie beobachtet und waren somit häufiger als bei Kindern mit West-Syndrom ohne VGB-Therapie vorzufinden, bei denen nicht durch die Grunderkrankung erklärbare T2-Signalhyperintensitäten in 0% [26; 81] bis 12% [2] berichtet wurden [137]. Nur vereinzelt sind bislang speziell TTCSI beschrieben [2; 22], wurden aber ebenfalls häufiger bei Kindern mit VGB-Therapie (4/17; 24%) im Vergleich zu Kindern ohne VGB-Therapie (4/34; 12%) gefunden. Auch wenn dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war – möglicherweise bedingt durch die geringe Fallzahl – so war dennoch eine Tendenz zum häufigeren Vorkommen von TTCSI bei VGB-Therapie erkennbar [2]. Weder die Höhe der Tagesdosis noch die Einnahmedauer von VGB zum Zeitpunkt des MRTs sind in der Studie von Aguilera-Albesa et al. [2] berücksichtigt oder genannt. Da beide Faktoren in der vorliegenden Studie einen entscheidenden Einfluss auf das Vorhandensein und auch die Ausprägung der TTCSI hatten, könnten niedrige Tagesdosen oder eine sehr kurze Einnahmezeit eine Abweichung von den Ergebnissen der vorliegenden Studie erklären.

Vigabatrin-Tagesdosis

In der Literatur konnten bestimmte Parameter der VGB-Therapie identifiziert werden, welche das Auftreten von T2-Signalhyperintensitäten zu begünstigen scheinen. So ist insbesondere eine hohe VGB-Tagesdosis als Risikofaktor beschrieben. Dies konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden, in welcher Kinder mit TTCSI VGB-Tagesdosen zwischen 70,9 und 141,5 mg/kg KG/d aufwiesen. Mit median 126,9 mg/kg KG/d war die VGB-Tagesdosis der Kinder mit TTCSI signifikant höher als der Kinder ohne TTCSI unter VGB-Therapie, welche nur eine mediane VGB-Tagesdosis von 48,0 mg/kg KG/d erhalten hatten.

In der Literatur lagen bei Kindern mit T2-Signalhyperintensitäten im Verlauf einer VGB-Therapie ebenfalls signifikant höhere mediane Tagesdosen von 146 mg/kg KG/d bis 170 mg/kg KG/d im Vergleich zu Kindern ohne T2-Signalhyperintensitäten während einer VGB-Therapie vor [50; 81]. Ebenso beobachteten Wheless et al. [137] häufiger (30%) T2-Signalhyperintensitäten bei einer VGB-Therapie mit Tagesdosen von mehr als 125 mg/kg KG/d als bei Tagesdosen darunter (13%), auch wenn dies keine statistische Signifikanz erreichte. Des Weiteren sind die Kinder in den Einzelfallberichten über T2-Signalhyperintensitäten während einer VGB-Therapie ebenfalls nahezu immer mit einer Tagesdosis von mindestens 100 mg/kg KG/d behandelt worden [23; 25; 43; 102; 106; 112; 141]. Wenn auch nur selten, so sind neu aufgetretene T2-Signalhyperintensitäten dennoch auch bei geringeren VGB-Dosierungen in Höhe von 27 mg/kg KG/d [50], 50 mg/kg KG/d [57] und 83 mg/kg KG/d [81] beschrieben. Ebenso waren in der vorliegenden Studie zwei Kinder mit TTCSI bei VGB-Tagesdosen von 70,9 mg/kg KG/d und 89,9 mg/kg KG/d vorzufinden.

Kumulative Vigabatrin-Dosis

Die Wahrscheinlichkeit, T2-Signalhyperintensitäten auf einer MRT-Aufnahme vorzufinden, scheint hingegen nicht mit steigender Kumulativdosis von VGB zuzunehmen. Dies konnte bereits von Hussain et al. [50] gezeigt werden und wird in der vorliegenden Studie noch einmal bestätigt. Kinder mit TTCSI der vorliegenden Studie wiesen kumulative VGB-Dosen zwischen 15,3 und 28,6 g/kg KG auf. Kinder ohne TTCSI während einer VGB-Therapie hatten hingegen meist geringere oder höhere kumulative VGB-Dosen erhalten. Die beiden Kinder mit den höchsten kumulativen VGB-Dosen der vorliegenden Studie zeigten keine T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tementalis centralis oder in anderen Hirnstrukturen, welche nicht durch die Grunderkrankung bedingt waren. Milh et al. [72] konnten nur innerhalb der ersten sechs Therapiemonate eine signifikante Korrelation zwischen einem höheren „brain hyperintensity score“ und einer höheren kumulativen VGB-Dosis aufweisen, über diesen Zeitraum hinaus jedoch nicht mehr. Dies spiegelt die Ergebnisse der vorliegenden Studie wider und stützt die Hypothese, dass VGB lediglich in einem bestimmten Zeitfenster zu T2-Signalhyperintensitäten führt (s.u.).

Vigabatrin-Einnahmezeitraum

Als weiterer beeinflussender Faktor kann der Zeitpunkt der MRT-Aufnahme in Bezug zur VGB-Therapie angenommen werden. So scheint eine gewisse Einnahmedauer erforderlich zu sein bis sich T2-Signalhyperintensitäten auf MRT-Aufnahmen bei einer VGB-Therapie entwickeln. Nach einer VGB-Einnahme in Höhe von 75,0 mg/kg KG/d über vier Wochen konnten in der vorliegenden Studie keinerlei T2-Signalhyperintensitäten beobachtet werden (#16). Ein anderes Kind (#5) zeigte nach einer VGB-Einnahme in nahezu doppelt so hoher Dosis (140,4 mg/kg KG/d) über gut fünf Wochen (1,2 Monate) noch keine TTCSI, aber bereits T2-Signalhyperintensitäten in anderen Hirnstrukturen (Nucleus ruber, Substantia nigra, Thalamus). Auf einem Kontroll-MRT nach insgesamt 7,8 Monaten VGB-Therapie in unveränderter Dosierung waren bei diesem Kind dann auch TTCSI zu sehen. TTCSI wurden in der vorliegenden Studie bei Kindern mit einer VGB-Einnahme zwischen 4,3 und 12,2 Monaten gesehen (Median: 6,4 Monate). Kinder mit einer länger als 12,2 Monate andauernden VGB-Einnahme zeigten hingegen keine TTCSI (#19, #20, #24), allerdings könnte dies auch am höheren Alter (4,1 bis 8,3 Jahre) sowie der gleichzeitig niedrigeren VGB-Dosierung in Höhe (13,9 bis 33,8 mg/kg KG/d) dieser Kinder gelegen haben.

Der zeitliche Verlauf von TTCSI während einer VGB-Therapie wurde nach vorliegendem Kenntnisstand bislang noch nicht genauer von anderen Autoren untersucht. T2-Signalhyperintensitäten im Allgemeinen wurden bei sehr hohen VGB-Dosierungen (anhand verfügbarer Angaben geschätzt > 160 mg/kg KG/d) frühestens 15 [72] bis 17 [31; 102] Tage nach Beginn der Medikation berichtet. Meist wurden T2-Signalhyperintensitäten aber erstmalig auf MRT-Aufnahmen nach drei bis vier Wochen dauernder VGB-Einnahme beobachtet [43; 49; 57; 72; 102; 106; 111; 112; 141]. Passend zu der Beobachtung der vorliegenden Studie, dass bei höherer VGB-Tagesdosis tendenziell auch früher T2-Signalhyperintensitäten zu sehen sind, beschrieb Wheless et al. [137] eine Darstellung von T2-Signalhyperintensitäten nach median 11 Einnahmemonaten bei Kindern mit hochdosierter VGB-Therapie (> 125 mg/kg KG/d) und median 24 Einnahmemonaten bei niedrigdosierter VGB-Therapie (< 125 mg/kg KG/d). Milh et al. [72] sahen T2-Signal-

hyperintensitäten signifikant häufiger, in signifikant mehr Arealen und mit intensiverer Ausprägung zwischen dem vollendeten ersten und zwölften Einnahmemonat mit zusätzlichem Peak vom dritten bis zum sechsten Einnahmemonat. Im ersten und nach dem zwölften Einnahmemonat traten T2-Signalhyperintensitäten nur schwach, vereinzelt und ähnlich häufig wie vor Beginn der VGB-Therapie auf [72]. T2-Signalhyperintensitäten konnten in dieser Studie [72] bis zu einer Einnahmedauer von 20 Monaten beobachtet werden, was länger als in der vorliegenden Studie ist. Allerdings betrug das Alter der Kinder mit T2-Signalhyperintensitäten bei VGB-Therapie auch nur maximal 24,6 Monate (Median: 13,3 Monate) [72], während die Kinder der vorliegenden Studie mit länger andauernder VGB-Therapie bereits älter als vier Jahre waren. Angaben zur Höhe der VGB-Tagesdosen wurden in der Studie von Milh et al. [72] nicht getroffen, eine höhere eingenommene VGB-Dosis dieser Kinder im Vergleich zu denen der vorliegenden Studie wäre folglich ein weiterer potentieller Grund für die noch länger sichtbaren T2-Signalhyperintensitäten.

In der Studie von Pearl et al. [81] lag die VGB-Einnahmedauer von Kindern mit T2-Signalhyperintensitäten bei median 3 Monaten (Range: 1 - 11 Monate), gleichzeitig befanden sich alle Kinder in einem Altersbereich von 9 bis 18 Monaten (Median: 11 Monate). Hingegen betrug die VGB-Einnahmedauer von Kindern ohne T2-Signalhyperintensitäten der genannten Studie median 12 Monate (Range: 1 Monat - 3,7 Jahre), die Kinder waren aber mit median 5 Jahren (Range: 11 Monate - 18 Jahre) auch deutlich älter. Kinder ohne T2-Signalhyperintensitäten unter VGB-Therapie bis zu einem Alter von 24 Monaten (entspricht dem Alterspeak von T2-Signalhyperintensitäten während einer VGB-Therapie) hatten in dieser Studie VGB teilweise, aber nicht immer in einer niedrigeren Dosierung (≤ 65 mg/kg KG/d) und/oder erst seit kürzerer Zeit (3 Monate) eingenommen [81].

Andererseits gab es in der Studie von Pearl et al. [81] auch Kinder, welche VGB in hoher Dosierung (≥ 110 mg/kg KG/d) über lange Zeit (5,0 Monate - 2,2 Jahre) eingenommen hatten und keine T2-Signalhyperintensitäten aufwiesen, obwohl sie zum Zeitpunkt des MRTs im gleichen Altersbereich lagen ($< 3,3$ Jahre) wie die Kinder mit TTCSI bei VGB-Therapie der vorliegenden Studie. Auch zeigte ein

Kind (#17) in der vorliegenden Studie keine TTCSI, obwohl es VGB ebenfalls in hoher Dosis (101,4 mg/kg KG/d) über längere Zeit (9,2 Monate) in einem relevanten Altersabschnitt (2,1 Jahre) zum Zeitpunkt des MRTs eingenommen hatte. Dieses Kind wies allerdings ausgedehnte T2-Signalhyperintensitäten in Thalamus, Globus pallidus, Nucleus dentatus, Hypothalamus und Nucleus ruber auf, wobei bis auf letztere alle eher als Veränderungen im Rahmen der unklaren, möglicherweise (neuro-)metabolischen Grunderkrankung gewertet wurden (s. 3.3.5). Da jedoch trotz multipler Untersuchungen keine definitive (neuro-)metabolische Erkrankung bei diesem Kind diagnostiziert werden konnte, kann die VGB-Therapie als ursächlicher Faktor der T2-Signalhyperintensitäten auch nicht sicher ausgeschlossen werden. Einige Kinder scheinen aber selbst bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren keine T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie zu entwickeln [26; 81], die Gründe hierfür sind allerdings noch völlig unklar.

Zusammenfassend können T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie vor allem ab einer Einnahmedauer von einem Monat sowie bei Tagesdosen von über 100 mg/kg KG/d beobachtet werden, wobei Ausnahmen hierzu bestehen. Die kumulative VGB-Dosis scheint hingegen keinen Einfluss zu haben.

Treten T2-Signalhyperintensitäten im Verlauf einer VGB-Therapie auf, so scheinen sie in der Regel reversibel zu sein. Bereits in vielen Studien konnte eine vollständige Rückbildung der im Rahmen einer VGB-Therapie entstandenen T2-Signalhyperintensitäten ab frühestens drei Wochen [26] nach Absetzen der VGB-Medikation in Kontroll-MRTs belegt werden [21; 23; 43; 47; 50; 57; 72; 80; 81; 112; 137]. Bei kurzem Abstand (18 Tage [81] bis 1 Monat [26; 72; 141]) zwischen Absetzen von VGB und Kontroll-MRT wurde manchmal ein deutlich rückläufiger Befund mit aber noch leichten, residualen T2-Signalhyperintensitäten erhoben. Auch bei T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis konnte nach Absetzen von VGB eine vollständige Rückbildung beobachtet werden [2]. Nur Wheless et al. [137] berichten, dass bei 25 bis 30% der Kinder keine Rückbildung der T2-Signalhyperintensitäten nach Absetzen von VGB in Kontroll-Aufnahmen beobachtet werden konnte. Allerdings werden weder

Aussagen über das Ausmaß der T2-Signalhyperintensitäten auf den Kontrollaufnahmen im Vergleich zu dem ursprünglichen MRT noch Aussagen zum zeitlichen Abstand zwischen letzter VGB-Einnahme und Kontroll-MRT getroffen. Somit könnte die fehlende Rückbildung ggf. lediglich durch einen zu kurzen Zeitabstand bedingt sein. Berichte über eine Progredienz von T2-Signalhyperintensitäten nach Absetzen von VGB existieren meiner Kenntnis nach nicht.

Teilweise konnte auch unter fortgeführter VGB-Therapie [137] in reduzierter Dosis in Höhe von 45 mg/kg KG/d [23] bis 90 mg/kg KG/d [112] eine vollständige Rückbildung der T2-Signalhyperintensitäten nach einer gesamten Einnahmedauer von 7 Monaten [112] bis 3,3 Jahren [26] beobachtet werden [23; 26; 112]. Zu diesem Zeitpunkt waren die Kinder zwischen 17 Monate [23] und 4,2 Jahre [26] alt (Median: 28,0 Monate). Letzteres entspricht eher der oberen Altersgrenze der T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie (s.o.). Bei Desguerres et al. [23] hatten zwei Kinder ein Kontroll-MRT nach 6 Monaten erhalten. Eines davon war zu diesem Zeitpunkt 17 Monate alt, hatte VGB nur noch in Höhe von 45 mg/kg KG/d eingenommen und wies eine vollständige Rückbildung der Signalveränderungen auf. Das andere Kind war zum Zeitpunkt der Kontrollaufnahme erst 12 Monate alt, hatte VGB in einer Dosis von 80 mg/kg KG/d bekommen und zeigte noch residuale T2-Signalhyperintensitäten. Für die unvollständige Rückbildung könnte sowohl das geringere Alter als auch die höhere Dosis oder eine Kombination der beiden Faktoren von Bedeutung gewesen sein.

In der vorliegenden Studie konnten meist keine T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tectalis centralis oder in anderen Hirnstrukturen beobachtet werden, wenn die VGB-Therapie länger als 4 Wochen abgeschlossen war – unabhängig von der vorherigen Länge der Einnahmedauer und der Höhe der VGB-Dosierung. Aufgrund der nicht verfügbaren MRT-Aufnahmen aus dem Zeitraum der VGB-Einnahme bleibt allerdings ungewiss, ob diese Kinder jemals T2-Signalhyperintensitäten entwickelt hatten. Ausnahmen stellten insgesamt drei Kinder dar: Ein Kind (#6) hatte VGB zum Zeitpunkt des MRTs seit 3,5 Monaten abgesetzt und zeigte dennoch TTCSI. Da bei diesem Kind jedoch bereits auf einer früheren MRT-Aufnahme ohne VGB-Medikation T2-Signalhyperintensitäten in Tractus

tegmentalis centralis und Nucleus ruber sichtbar waren, müssen die beobachteten T2-Signalhyperintensitäten eine andere Genese haben. Zwei weitere Kinder hatten VGB seit 9,8 und 31,0 Monaten abgesetzt und wiesen dennoch T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis auf sowie eines der beiden Kinder zusätzlich im Thalamus. Auch bei diesen beiden Kindern waren keine früheren MRT-Aufnahmen verfügbar, sodass weder eine von der VGB-Therapie unabhängige Entstehung noch eine Persistenz nach VGB-Therapie ausgeschlossen werden kann. In Anbetracht der oben beschriebenen Ergebnisse anderer Autoren erscheint es unwahrscheinlich, dass die MRT-Auffälligkeiten bei den zwei Kindern mit so lange zurückliegender VGB-Einnahme in der vorliegenden Studie tatsächlich durch VGB verursacht wurden und zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahme immer noch persistierten. Sicher ausgeschlossen werden kann dies aber auch nicht anhand der verfügbaren Daten der vorliegenden Studie.

In einigen Studien waren MRTs vor Beginn, während und teils auch nach Abschluss einer VGB-Therapie verfügbar [2; 26; 72; 81; 112; 137]. Da hier entsprechende T2-Signalhyperintensitäten wiederholt nur auf den MRT-Aufnahmen während, nicht jedoch auf den MRTs vor oder nach abgeschlossener VGB-Therapie vorzufinden waren, stützt dies den Verdacht eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer VGB-Therapie und dem Auftreten von T2-Signalhyperintensitäten in umschriebenen Gehirnarealen. Bei keinem Kind der vorliegenden Studie waren hochaufgelöste MRT-Aufnahmen zu allen drei Zeitpunkten verfügbar. Allerdings waren bei Kind #3 zur besseren Beurteilung der klinischen Symptome zusätzlich nicht hochaufgelöste MRTs herangezogen worden. Bei diesem Kind konnten, nach zuvor unauffälligem MRT, neu aufgetretene T2-Signalhyperintensitäten inklusive TTCSI unter VGB-Therapie dokumentiert werden, welche sich unter fortgeführter VGB-Therapie zunächst unverändert darstellten, nach Absetzen von VGB dann jedoch stark rückläufig waren. Ein Auftreten von T2-Signalhyperintensitäten in umschriebenen Hirnstrukturen, unter anderem auch im Tractus tegmentalis centralis, scheint folglich durch eine VGB-Therapie, insbesondere in hoher Tagesdosis, begünstigt zu werden. Es wird ein 5- bis 6-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von T2-Signalhyperintensitäten im Vergleich zu anderen Antikonvulsiva beschrieben [137].

Würden die T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis und den anderen Hirnstrukturen nur einen toxischen Effekt von VGB auf das Gehirn widerspiegeln, so würde man mit Zunahme der Therapiedauer und der kumulativen VGB-Dosis auch eine konstante Zunahme der T2-Signalhyperintensitäten erwarten. Dies konnte weder in der vorliegenden noch in anderen Studien gezeigt werden. Auch eine Rückbildung bereits entstandener T2-Signalhyperintensitäten unter Fortführung der Medikation wäre bei Annahme dieses Pathomechanismus unplausibel. Andererseits ist die Assoziation zur VGB-Medikation nicht von der Hand zu weisen, auch wenn vereinzelt Kinder trotz erfüllter begünstigender Faktoren keine T2-Signalhyperintensitäten unter VGB-Therapie zu entwickeln scheinen. Folglich muss ein weiterer Faktor existieren, der zur temporären Vulnerabilität gegenüber VGB führt. Gewöhnungseffekte, wahrscheinlicher jedoch Reifungsprozesse des kindlichen Gehirns mit resultierender höherer Resistenz bei zunehmendem Alter könnten dem Pathomechanismus zugrunde liegen.

Alter

Nicht nur das Auftreten von T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie, sondern auch von TTCSI ohne VGB scheint mit einem jungen Alter assoziiert zu sein. In der vorliegenden Studie zeigten sich TTCSI ausschließlich bei Kindern in einem Alter zwischen 0,6 und 5,9 Jahren (Median: 2,5 Jahre). Kinder mit TTCSI waren signifikant jünger als Kinder ohne TTCSI (Median: 8,6 Jahre). Hierbei betrug das Alter der Kinder mit TTCSI bei VGB-Therapie median 1,1 Jahre (Range: 0,6 - 3,4 Jahre), während Kinder mit TTCSI ohne VGB-Therapie mit median 2,7 Jahren etwas älter waren (Range: 1,5 - 5,9 Jahre). Dies ist auch in der Studie von Aguilera-Albesa et al. [2] zu sehen: Kinder mit TTCSI im Rahmen einer VGB-Therapie waren mit einem medianen Alter von 8 Monaten (Range: 4 - 22 Monate) jünger als Kinder mit TTCSI ohne VGB-Therapie, die ein medianes Alter von 2,3 Jahren aufwiesen (Range: 0,5 - 5 Jahre).

TTCSI ohne VGB-Therapie sind in der Literatur insbesondere vom zweiten bis zum dritten [2; 22; 52; 105; 143-145], gelegentlich auch noch bis zum fünften Lebensjahr [2; 22; 52; 105; 143] berichtet. Eher selten wurden TTCSI ohne VGB-Therapie auch schon im ersten Lebensjahr [2; 22; 52] ab einem Alter von

3 Monaten [52], sowie nach dem fünften Geburtstag [2; 22; 52] bis zu einem Alter von 14 Jahren [22] beobachtet. In zwei Studien [2; 52] mit mehreren MRT-Untersuchungen bei Kindern mit TTCSI ohne VGB-Therapie schienen TTCSI weder von Geburt an vorhanden zu sein noch ein Leben lang zu persistieren. Sichere Aussagen zur zeitlichen Dynamik, auch ob TTCSI ohne VGB-Therapie erst später in der Kindheit auftreten als TTCSI mit VGB-Therapie, sind aufgrund der kleinen Fallzahlen dieser beiden Studien nicht möglich. Shioda et al. [100] konnten bei Autopsien isolierte Veränderungen des Tractus tegmentalis centralis auch noch bei einem Patienten im Alter von 36 Jahren nachweisen. Falls sich eine lebenslange Persistenz der TTCSI bei einem Teil der Kinder bestätigen sollte, müsste man unterschiedliche Pathomechanismen in Erwägung ziehen.

Im Rahmen einer VGB-Therapie wurden T2-Signalhyperintensitäten im Bereich des (dorsalen) Hirnstamms sowie in anderen Hirnstrukturen insbesondere bei Kindern im Alter von 6 bis 24 Monaten berichtet [2; 21; 23; 25; 26; 31; 36; 47; 57; 80; 81; 102; 111; 112; 137; 141]. In den ersten fünf Lebensmonaten wurden T2-Signalhyperintensitäten bei einer VGB-Therapie nur selten beobachtet [2; 26; 72]. Ebenfalls selten treten T2-Signalhyperintensitäten im Verlauf einer VGB-Therapie nach dem zweiten Geburtstag auf [23; 26; 72]. Dazu passend waren Kinder, welche keine T2-Signalhyperintensitäten unter VGB-Therapie zeigten, in der Regel etwas älter mit durchschnittlich 22 Monaten bis 7 Jahre [26; 80; 81]. Auch dies deckt sich mit einem medianen Alter von 3,1 Jahren der Kinder der vorliegenden Studie, welche keine TTCSI unter VGB-Therapie zeigten.

Aufgrund der dargelegten Altersbezogenheit von TTCSI hätte das häufigere Vorkommen von TTCSI bei Kindern mit VGB-Therapie lediglich ein sekundärer Effekt durch das Indikationsspektrum mit bevorzugter Gabe von VGB beim West-Syndrom und somit in jungem Alter sein können. Diese Hypothese stützend, waren in der vorliegenden Studie Kinder mit VGB-Therapie signifikant jünger als Kinder ohne VGB-Therapie. Eine durchgeführte Moderatorenanalyse konnte allerdings einen unabhängigen, signifikanten Effekt der Variablen „Alter“ und „VGB-Tagesdosis“ mit insgesamt stärkerem Effekt durch das Alter darlegen. Die Tatsache, dass der Koeffizient der VGB-Tagesdosis sowohl bei logistischer

Regression nur dieser Variable, als auch zusammen mit der Variable „Alter“, nicht aber bei zusätzlichem Interaktionsterm signifikant war, ist vermutlich durch die relativ hohe Anzahl von Variablen im Verhältnis zur Stichprobengröße bedingt gewesen. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße ist die Aussagekraft der Regressionsanalysen eingeschränkt und erfordert eine Bestätigung durch weitere Studien.

Abschließend stellt sich die Frage nach dem limitierenden Faktor für das Verschwinden der T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie – die Einnahmedauer (d.h. Gewöhnung) oder das Alter (d.h. Reifung). Eine Differenzierung in der vorliegenden Studie war nicht möglich, da bei keinem Kind eine entsprechende Konstellation mit initial dokumentierten TTCSI und Rückbildung derselben in höherem Alter nach vergleichsweise kurzer VGB-Einnahmedauer in aber hoher Tagesdosis aufwies. Ebenso beinhaltete die vorliegende Studie kein Kind, welches nach erfassten TTCSI unter fortgeführter VGB-Therapie nach langer Einnahme in noch jungem Alter eine Rückbildung der TTCSI zeigte. Da sich beide Faktoren meist gleichsinnig verändern (mit zunehmender Einnahmedauer wird ein Kind auch älter) konnte anhand der Daten anderer Studien diesbezüglich ebenfalls keine Aussage getroffen werden. Zusätzlich wird VGB typischerweise im Rahmen eines West-Syndroms im Säuglingsalter und nicht erst später begonnen sowie aufgrund des Nebenwirkungsprofils auch nur zeitlich begrenzt verabreicht, was die Beurteilung weiter erschwert. Bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit VGB-Therapie ließ sich bislang kein Zusammenhang zwischen einer VGB-Therapie und neu aufgetretenen T2-Signalhyperintensitäten im MRT erfassen [17; 18; 54; 128; 137].

Zusammengefasst wird die Wahrscheinlichkeit, T2-Signalhyperintensitäten während einer VGB-Therapie auf einer MRT-Aufnahme vorzufinden, durch ein Zusammenspiel aus Alter, Tagesdosis sowie Zeitpunkt des MRTs und der VGB-Einnahme im Verhältnis zur MRT-Aufnahme moduliert. Es konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass TTCSI diesbezüglich bei ähnlichen Konstellationen zu finden sind wie die bislang in Zusammenhang mit einer VGB-

Therapie beschriebenen T2-Signalhyperintensitäten. So sind insbesondere ab einer VGB-Einnahmedauer von einem Monat, in einer Tagesdosis von über 100 mg/kg KG/d und in einem Altersbereich zwischen 6 und 24 Monaten T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis und in anderen Hirnstrukturen bei einer VGB-Therapie zu sehen. Darüber hinaus scheinen jedoch noch weitere, bislang unbekannte Faktoren eine Rolle zu spielen, da nicht alle Kinder bei entsprechenden Risikofaktoren T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie aufweisen. Andererseits sind auch immer wieder TTCSI ohne jeglichen Zusammenhang mit einer VGB-Therapie auf MRT-Aufnahmen zu sehen und weisen ebenfalls einen Bezug zu einem jungen Alter auf. Darüber hinaus konnten bislang keine weiteren, prädisponierenden Faktoren für das Vorhandensein von TTCSI mit oder ohne VGB-Zusammenhang identifiziert werden. Auch in der vorliegenden Studie war dies nicht möglich. Im Folgenden sollen nun die analysierten Parameter kurz beschrieben und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden.

Andere Antikonvulsiva

Wie bereits von anderen Autoren beschrieben [26; 52; 72; 81; 137], so konnte auch in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von TTCSI und einer anderen antikonvulsiven Medikation als VGB gefunden werden. Weder in Kombination mit VGB noch ohne VGB zeigte sich ein signifikant häufigeres Vorkommen einer bestimmten antikonvulsiven Medikation bei Kindern mit TTCSI. Kinder mit TTCSI ohne VGB-Therapie erhielten tendenziell häufiger Valproat, Levetiracetam und eine Kombination der beiden Medikamente als Kinder ohne TTCSI und ohne VGB-Therapie. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Zudem wurden bislang keine T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer Medikation mit einem oder beiden Medikamenten von anderen Autoren berichtet, sodass ein Zusammenhang unwahrscheinlich erscheint. Ebenfalls erhielten Kinder mit TTCSI häufiger eine ketogene Diät, doch auch dies war statistisch nicht signifikant. Schließlich wurde Vitamin-B6-Phosphat zum Zeitpunkt des MRTs ausschließlich zwei Kindern mit TTCSI unter VGB-Therapie gegeben und Levodopa einem Kind mit TTCSI ohne VGB-Therapie. Da aber jeweils die anderen Kinder der beiden Gruppen mit TTCSI diese Medikamente

nicht erhalten hatten und trotzdem TTCSI aufwiesen, ist auch hier nicht von einem kausalen Zusammenhang auszugehen. Mit zunehmender Anzahl von antikonvulsiven Medikamenten steigt auch das Risiko für Nebenwirkungen und Interaktionen, was das Auftreten von TTCSI begünstigen hätte können. Kinder mit TTCSI nahmen jedoch keine höhere Anzahl von Antikonvulsiva ein als Kinder ohne TTCSI. Auch korrelierten kontinuierlich ausgeprägte TTCSI und eine hohe Anzahl von T2-Signalhyperintensitäten in anderen Hirnstrukturen nicht mit einer hohen Anzahl von Antikonvulsiva.

Epilepsie

Teilweise wurde in anderen Studien ein häufigeres Vorkommen von TTCSI bei bestimmten Grunderkrankungen beobachtet. So scheinen sie bei Kindern mit speziellen neurologischen Erkrankungen, insbesondere dem West-Syndrom [143], tendenziell häufiger vorzukommen (6% [2] - 19% [22]) als in einem gemischt allgemein- und neuropädiatrischen Kollektiv (3% [52] - 7% [2]). Wheless et al. [137] hatten T2-Signalhyperintensitäten im Ramen einer VGB-Therapie häufiger bei Kindern mit West-Syndrom (Alter: < 24 Monate) als bei Kindern und Jugendlichen mit komplex fokalen Anfällen (Alter: 2 - 16 Jahre) identifizieren können. Allerdings ist das vermeintlich häufigere Vorkommen bei Kindern mit West-Syndrom in dieser Studie wahrscheinlicher durch einen Effekt des Altersunterschieds als durch die unterschiedlichen Epilepsieformen der beiden Gruppen bedingt. Aber auch Dracopoulos et al. [26] beobachteten ein signifikant häufigeres Vorkommen der Signalveränderungen im Rahmen einer VGB-Therapie bei Kindern mit kryptogenem West-Syndrom im Vergleich zu Kindern mit symptomatischem West-Syndrom. Aguilera-Albesa et al. [2] legten sogar unabhängig von einer VGB-Therapie ein tendenziell, wenn auch nicht signifikant häufigeres Vorkommen von expliziten TTCSI bei Kindern mit West-Syndrom dar.

Neuropathologische Untersuchungen im Rahmen von Autopsien ergeben nicht selten bei Kindern mit West-Syndrom spezifische Auffälligkeiten des Hirnstamms [42] mit unter anderem schwammiger Veränderung im Bereich des Tractus tementalis centralis [92]. Neben einer kortikalen Aktivierung konnte bei Kindern mit West-Syndrom ein spezifisches Aktivierungsmuster von Linsenkern und

seltener auch Hirnstamm in der Positronen-Emissions-Tomographie visualisiert werden [16]. Zusätzlich wurde eine Korrelation der kortikalen Aktivierung bei Spikes und der Aktivierung von Hirnstamm, Putamen und Thalamus während der Slow-Wave-Komponente bei Hypsarrhythmie mittels EEG-fMRT gezeigt [103]. Die Beteiligung subkortikaler Strukturen an der Entstehung der BNS-Anfälle könnte die symmetrische Ausprägung der Anfälle auch bei einseitiger kortikaler Pathologie erklären [16]. Es wurde folglich vermutet, dass die Pathophysiologie des West-Syndroms, welche unter anderem den Hirnstamm miteinzubeziehen scheint, zu einer erhöhten Suszeptibilität der Kinder in dieser Hirnregion führt, was sich dann in Form der Signalveränderungen abbildet [2; 26].

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der genannten Autoren lag jedoch bei keinem Kind in der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt des MRTs ein West-Syndrom vor. Sieben Kinder hatten in der Vergangenheit ein West-Syndrom durchlaufen und alle Kinder mit zurückliegendem West-Syndrom nahmen zum Zeitpunkt des MRTs noch VGB ein. Allerdings zeigten die meisten Kinder mit zurückliegenden BNS-Anfällen und/oder West-Syndrom keine TTCSI im MRT. Die beiden Kinder mit TTCSI und zurückliegendem West-Syndrom hatten zum Zeitpunkt des MRTs noch höhere VGB-Tagesdosen erhalten und das Medikament länger eingenommen als die Kinder mit zurückliegendem West-Syndrom ohne TTCSI. Lediglich zwei Kinder zeigten zum Zeitpunkt des MRTs noch BNS-Anfälle, eines davon wies TTCSI im MRT auf, das andere Kind nicht. Auch gab es im Gegensatz zur Studie von Aguilera-Albesa et al. [2] in der vorliegenden Studie kein Kind mit zurückliegendem West-Syndrom, welches TTCSI ohne VGB-Therapie aufwies. In der vorliegenden Studie schienen TTCSI demnach mehr mit der VGB-Therapie als mit einem West-Syndrom an sich assoziiert zu sein. Passend dazu ist von anderen Autoren sowohl die Rückbildung der Signalveränderungen nach Absetzen von VGB ohne Sistieren der BNS-Anfälle [112], als auch ein Vorhandensein von Signalveränderungen unter VGB-Therapie noch nach Sistieren von BNS-Anfällen und Hypsarrhythmie beschrieben [57; 106]. Milh et al. [72] konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen den Signalveränderungen und einem West-Syndrom finden. Pearl et al. [81] sahen bei keinem Kind mit West-Syndrom Signalveränderungen ohne VGB-Therapie. Ein kausaler Zusammenhang von

West-Syndrom und T2-Signalhyperintensitäten ist demnach kritisch zu hinterfragen und sollte bei zukünftigen Studien von einem Effekt als Confounder durch z.B. höhere Tagesdosen und einem jüngeren Alter bei diesem Krankheitsbild abgegrenzt werden.

Desguerre et al. [23] hingegen interpretierten die beobachteten T2-Signalhyperintensitäten mit korrespondierenden Diffusionsrestriktionen während einer VGB-Therapie als Effekt der Epilepsie selbst als Form eines (non-)konvulsiven Status epilepticus, da die Signalveränderungen nicht mehr sichtbar waren nach sistierter Hypsarrhythmie, jedoch fortgesetzter VGB-Therapie in reduzierter Dosis (45 - 80 mg/kg KG/d). Da eine Beteiligung des Hirnstamms und der Basalganglien am Pathomechanismus des West-Syndroms diskutiert wird [16], wäre eine kernspintomographische Beteiligung ebendieser Strukturen bei schlecht kontrollierter Anfalls- und Entladungsaktivität im EEG denkbar. Um dies zu überprüfen, wurden als Parameter das Alter bei Beginn der Epilepsie, die Epilepsiedauer zum Zeitpunkt des MRTs, die Anzahl prolongierter Anfälle in den beiden Tagen vor MRT und das Vorliegen bzw. die Ausprägung eines EEG-Status herangezogen.

Die Tatsache, dass alle Kinder der vorliegenden Studie an einer Epilepsie litten mit einem deutlichen Überwiegen symptomatisch fokaler Epilepsien (69%), ist bedingt durch die Datenerhebung an einem Epilepsiezentrum sowie die Indikationsstellung zur Durchführung des hochaufgelösten MRTs (Abklärung einer epilepsiechirurgischen Therapieoption). Es zeigte sich kein häufigeres Vorkommen von TTCSI, weder mit noch ohne VGB-Therapie, bei einem früheren Beginn der Epilepsie oder einer längeren Epilepsiedauer zum Zeitpunkt des MRTs. Die Kinder mit TTCSI unter VGB-Therapie zeigten sogar tendenziell eine kürzere Epilepsiedauer als die Kinder ohne TTCSI unter VGB-Therapie, was jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Die kürzere Epilepsiedauer der Kinder mit TTCSI ist sicherlich mitbedingt durch das signifikant jüngere Alter dieser Kinder, spricht aber dennoch gegen eine schwere Epilepsie als Ursache der TTCSI. Auch hatten Kinder mit TTCSI in den beiden Tagen vor dem MRT nicht häufiger prolongierte Anfälle erlitten als Kinder ohne TTCSI. Eine Assoziation von TTCSI zu ausgeprägteren EEG-Status war ebenfalls nicht ersichtlich. Somit konnte in

der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen einer schweren Epilepsie und einem häufigeren Vorkommen von TTCSI mit oder ohne VGB-Therapie bestätigt werden.

Schließlich zeigte sich auch kein Zusammenhang von TTCSI mit einer bestimmten Anfallsform oder Epilepsieursache. Insbesondere waren myoklonische Anfälle in der vorliegenden Studie bei Kindern mit TTCSI nicht häufiger als bei Kindern ohne TTCSI zu verzeichnen, auch wenn Myoklonien in der Literatur als klinische Korrelate von Läsionen des Tractus tementalis centralis genannt wurden [32; 75; 135]. Mit diesen Ergebnissen übereinstimmend konnten auch Milh et al. [72] unabhängig von der Anfallslast, des EEG-Befundes, der Epilepsieform und der Epilepsiedauer eine Korrelation zwischen T2-Signalhyperintensitäten und der VGB-Einnahmedauer nachweisen.

Tuberöse Sklerose

Nur ein kleiner Anteil der Kinder hatte genetisch bedingte Epilepsien mit der tuberösen Sklerose als häufigste Form. Im untersuchten Kollektiv hatten alle Kinder mit tuberöser Sklerose zum Zeitpunkt des MRTs eine VGB-Therapie erhalten. Davon zeigten zwei der drei Kinder TTCSI (67%), während nur 27% der Kinder mit VGB-Therapie ohne tuberöse Sklerose TTCSI aufwiesen (4/15). Bei genauerer Betrachtung ist ersichtlich, dass die beiden Kinder mit tuberöser Sklerose und TTCSI unter VGB-Therapie (#1 und #8) hohe VGB-Tagesdosen (128,9 und 141,5 mg/kg KG/d) in jungem Alter (7,2 und 9,2 Monate) erhalten hatten, was beides begünstigende Faktoren für das Auftreten von TTCSI unter VGB-Therapie zu sein scheinen. Das dritte Kind (#19) mit tuberöser Sklerose zeigte unter VGB-Therapie keine TTCSI, hatte jedoch auch nur eine niedrige Tagesdosis (26,3 mg/kg KG/d) erhalten und war deutlich älter (4,2 Jahre) als die beiden anderen Kinder. Es ergibt sich folglich auch bei den Kindern mit tuberöser Sklerose mehr ein Zusammenhang mit den Parametern der VGB-Therapie und dem Alter als mit der Erkrankung selbst. Durch eine Behandlung mit oft höheren VGB-Dosierungen könnten Kinder mit tuberöser Sklerose scheinbar häufiger von TTCSI betroffen sein.

Stoffwechselerkrankungen

Eine bislang nicht erkannte (neuro-)metabolische Erkrankung wurde, z.B. im Sinne eines prädisponierenden Faktors, von anderen Autoren bereits als Ursache für die T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie in Erwägung gezogen [25; 112; 137]. Das Auftreten von expliziten TTCSI ist bei einigen (neuro-)metabolischen Erkrankungen bekannt. Diese Krankheiten werden im Folgenden einzeln aufgeführt. Für alle gilt, dass sie entweder in Screeningverfahren zuverlässig erfasst werden oder charakteristische radiologische Veränderungen aufweisen, sodass sie als Ursache für die in der vorliegenden Studie gefundenen T2-Signalhyperintensitäten nicht in Frage kommen.

Aus dem Kreis der Leukodystrophien ist die **Leukenzephalopathie mit „Vanishing White Matter“** zu nennen. Bei dieser Erkrankung zeigen sich häufig TTCSI und scheinen besonders deutlich in Phasen mit Bewusstseins Einschränkungen zu sein [126]. Hauptmerkmal dieser Erkrankung sind ausgedehnte Veränderungen mit Rarefizierung und zystischer Veränderung der weißen Substanz in Groß- und Kleinhirn. Wie auch bei TTCSI im Rahmen einer VGB-Therapie können sich diese Auffälligkeiten im Verlauf, im Gegensatz zu denen der weißen Substanz in Groß- und Kleinhirn, wieder zurückbilden. Ebenso stellt sich bei dieser Erkrankung häufig eine Beteiligung von Thalamus und Basalganglien, insbesondere dem Globus pallidus, dar. Letzterer kann aufgrund von Mineralisationseffekten auf T2-gewichteten Sequenzen auch hypointens erscheinen. Neben einem bunten Bild an histopathologischen Veränderungen zeigen sich bei der Leukenzephalopathie mit „Vanishing White Matter“ unter anderem auch Vakuolisierungen des Myelins [116]. Bislang sind keine laborchemisch eindeutigen Diagnosekriterien für diese Erkrankung bekannt, auch wenn häufig eine Erhöhung von Glycin im Liquor beobachtet wurde [126].

Des Weiteren wurden umschriebene TTCSI bei Kindern mit **mitochondrialen Erkrankungen** [52], wie dem Leigh- [89; 90] und Kearns-Sayre-Syndrom [90] beobachtet. Häufiger sind bei diesen Erkrankungen aber weitere anatomische Strukturen innerhalb des Hirnstamms oder sogar eine diffuse Beteiligung des Hirnstamms, insbesondere des Tegmentums, anzutreffen [89; 118; 119; 140].

Immer sind jedoch T2-Signalhyperintensitäten in anderen Hirnstrukturen vorzufinden, die vor allem Globus pallidus [90; 140], Substantia nigra [89], Nucleus ruber, Thalamus [140] (Kearns-Sayre-Syndrom) und Nucleus dentatus [89] (Leigh-Syndrom) umfassen [74; 118; 119]. Ebenfalls häufig liegt eine Beteiligung von Nucleus caudatus und Putamen [89] (insbesondere Leigh-Syndrom) vor [74; 118; 119], die bei T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie in der Regel nicht zu sehen ist. Wie bei den Leukodystrophien sind auch bei den beschriebenen Mitochondriopathien in der Regel deutliche Auffälligkeiten der weißen Substanz mit subkortikaler Betonung beim Kearns-Sayre-Syndrom und u.a. umschriebenen zystischen Formationen beim Leigh-Syndrom zu sehen [118; 126]. Beim Leigh-Syndrom können diese auch gänzlich fehlen [119]. Typisch für die mitochondrialen Leukenzephalopathien sind Erhöhungen von Laktat, Pyruvat und Eiweiß im Liquor. Histopathologisch wird bei diesen Erkrankungen eine Spongiose und Gliose unter anderem auch der betroffenen Hirnstammstrukturen (Strukturen der weißen Substanz, Nucleus ruber und Substantia nigra) beschrieben [118]. Beim Leigh-Syndrom zeigt sich häufig insbesondere eine Beteiligung der Strukturen der grauen Substanz (Tegmentum des Hirnstamms, Substantia nigra, Nucleus ruber, Nucleus dentatus, Globus pallidus, aber auch Putamen und Nucleus caudatus) mit einem schwammigen Erscheinungsbild und zahlreichen Vakuolen [119].

Auch im Rahmen von Aminosäuren-Stoffwechselstörungen sind TTCSI zu sehen. Hier ist v.a. die **Glutarazidurie Typ I** zu nennen, bei der umschriebene TTCSI bei 37% [40] bis 72% [73] der Kinder beobachtet werden [22; 52]. Twomey et al. [114] berichten von T2-Signalhyperintensitäten im Lemniscus medialis bei 43% ihrer Patienten mit Glutarazidurie Typ I, welche jedoch auf den publizierten MRT-Schnitten eher dem Tractus tementalis centralis zugeordnet werden hätten können. Weitere MR-Charakteristika bei dieser Erkrankung umfassen neben periventrikulär betonten Signalveränderungen der weißen Substanz häufig eine fronto-temporale Hypoplasie mit Erweiterung der anterior temporalen und sylvischen Liquorräume [40; 73; 114; 122]. Zusätzlich finden sich regelhaft T2-Signalhyperintensitäten der Basalganglien, wobei diese sowohl Putamen und Nucleus Caudatus [40; 73; 114; 122], als auch den Globus pallidus [40; 73; 114]

betreffen können. In Kombination scheinen die T2-Signalhyperintensitäten häufig bei akuten enzephalopathischen Krisen vorhanden zu sein, während T2-Signalhyperintensitäten ausschließlich des Globus pallidus häufiger mit zunehmendem Alter der Patienten anzutreffen sind [40]. Seltener, aber dennoch regelmäßig bei Kindern mit Glutarazidurie Typ I zu sehen sind T2-Signalhyperintensitäten in Substantia nigra [40; 73; 114; 122], Nucleus dentatus [40; 73; 114; 122] und Thalamus [40; 73; 122]. Histopathologisch zeigen sich insbesondere in der weißen Substanz und in geringerem Umfang auch in den myelinreichen Strukturen der grauen Substanz (z.B. Thalamus, Globus pallidus und Formatio reticularis) schwammartige Veränderungen mit Aufspaltung der Myelinschichten an der intraperiodischen Linie und Bildung von intramyelinischen Vakuolen [122]. Das in Deutschland bei allen Neugeborenen durchgeführte Stoffwechselscreening beinhaltet unter anderem auch die Glutarazidurie Typ I. Allerdings werden hier, wie auch bei der Bestimmung von Glutar- und 3-Hydroxyglutarsäure im Urin, die sogenannten „Low Excreter“ nicht erfasst [6]. Eine zweifelsfreie Identifizierung aller Patienten mit Glutarazidurie Typ I ist nur durch Mutationsanalytik des Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Gens und Aktivitätsbestimmung der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase in Leukozyten und Fibroblasten möglich [6].

Auch bei **Hyperphenylalaninämien** sind umschriebene TTCSI bekannt, dies beschränkt sich jedoch auf Einzelfallberichte [2]. So wurde von einem Kind mit 6-Pyrovoyl-Tetrahydropterin-Synthase-Mangel berichtet, welches bei Diagnosestellung im Alter von 2 Monaten TTCSI zeigte [109]. Weitere kernspintomographische Auffälligkeiten lagen bei diesem Kind nicht vor und die beobachteten TTCSI hatten sich 4 Monate nach Therapiebeginn vollständig zurückgebildet [109]. Der zweite Fallbericht handelt von einem Kind mit unerkannter klassischer Phenylketonurie, welches im Alter von 8 Monaten ausgedehnte T2-Signalhyperintensitäten in Globus pallidus, Putamen, Substantia nigra, Kleinhirn und Hirnstamm (auf den abgebildeten MR-Schnitten dem Nucleus dentatus und dem Tractus tementalis centralis entsprechend) zeigte [70]. Kernspintomographische Hauptbefunde sind bei Hyperphenylalaninämien normalerweise T2-Signalhyperintensitäten der periventrikulären, insbesondere parieto-okzipitalen weißen

Substanz und werden mit dem histopathologischen Korrelat eines intramyelinischen Ödems in Verbindung gebracht. Bei unbehandelten und älteren Kindern mit schlechter Therapiecompliance sind darüber hinaus auch Hypo- und Demyelinisierung zu finden sowie zudem eine Ausweitung der betroffenen Areale auf Kleinhirn und Hirnstamm beschrieben [4; 121]. Hyperphenylalaninämien werden in Deutschland in der Regel bereits durch die Erhöhung von Phenylalanin im Blut im Rahmen des Neugeborenen Screenings erfasst.

Bei der **nicht-ketotischen Hyperglyzinämie** und der **Ahornsirupkrankheit** sind bei neonataler Manifestation kernspintomographisch T2-Signalhyperintensitäten und Diffusionsrestriktionen in den zu diesem Zeitpunkt myelinisierten Gehirnarealen zu sehen [123]. Dies entspricht unter anderem dem Crus posterius der Capsula interna, dem Globus pallidus und Thalamus sowie dem dorsalen Hirnstamm und Mesenzephalon, welche zum Teil diffus [124], zum Teil jedoch auch nur sehr umschrieben betroffen sein können und möglicherweise TTCSI [59; 61] entsprechen. Im weiteren Verlauf entwickelt sich bei der nicht-ketotischen Hyperglyzinämie dann eine progrediente Hirnatrophie, ein ausgedünntes Corpus callosum und eine schwerst verzögerte bis fehlende Myelinisierung. Bei der Ahornsirupkrankheit können sich die Signalveränderungen bei konsequenter Diät vollständig normalisieren, oft bleiben sie aber in Tegmentum, Thalamus und Globus pallidus bestehen [59; 124]. Bei später erneuter metabolischen Dekompensation können sich dann T2-Signalhyperintensitäten in der tiefen weißen Substanz, Capsula interna, Thalamus, Hypothalamus, Basalganglien, Nucleus dentatus und Hirnstamm zeigen [124]. Histopathologisch zeigen sich bei beiden Erkrankungen ausgeprägte Vakuolisierungen des Myelins mit Aufspaltung der einzelnen Myelinschichten an der intraperiodischen Linie [123; 124].

Patienten mit **Methionin-Adenosyltransferase I/III-Mangel** sind häufig klinisch asymptomatisch, bei einem schweren Mangel können sich aber neurologische Symptome und kernspintomographische Auffälligkeiten mit Signalveränderungen der weißen Substanz, Myelinisierungsverzögerung und Demyelinisierung entwickeln [45; 107]. Tada et al. [107] berichteten von einem Kind mit Methionin-

Adenosyltransferase I/III-Mangel, bei dem fälschlicherweise eine Homozysteinurie diagnostiziert und folglich seit der Geburt eine entsprechende Methionin-arme Diät durchgeführt wurde. Dieses Kind zeigte im Alter von fast 4 Jahren T2-Signalhyperintensitäten in der weißen Substanz sowie im Tractus tementalis centralis. Ein Jahr nach Beendigung der Diät waren die Signalveränderungen der weißen Substanz nicht mehr zu sehen, die im Tractus tementalis centralis persistierten jedoch [107]. Inwiefern die TTCSI durch die inadäquate Therapie oder die eigentliche Grunderkrankung bedingt waren oder einfach nur koinzident vorlagen, konnte nicht geklärt werden.

Abschließend geht auch der **Pyruvatcarboxylase-Mangel** mit Signalveränderungen der weißen Substanz von Groß- und Kleinhirn sowie Strukturen des Hirnstamms einher. Letztere können sich auch in umschriebenen TTCSI äußern. Histopathologisch zeigt sich sowohl ein schwammiges Erscheinungsbild, als auch Hypo- und Demyelinisierung sowie Gliose [120].

Zusammenfassend sind TTCSI bislang bei Leukodystrophien, Mitochondriopathien und Störungen des Aminosäure-Stoffwechsels beschrieben und werden besonders häufig bei der Leukodystrophie mit „Vanishing White Matter“ und der Glutarazidurie Typ I beobachtet. Allen gemein ist, dass die Kinder in der Regel zusätzliche, für die jeweilige Erkrankung charakteristische kernspintomographische Auffälligkeiten zeigen, welche häufig Signalveränderungen der weißen Substanz umfassen [40; 70; 73; 89; 114; 116; 120; 123; 126; 140; 143]. Dies wird gestützt durch die Ergebnisse von Shioda et al. [100], die in einer neuropathologischen Untersuchung bei Patienten mit isolierten Veränderungen des Tractus tementalis centralis vorwiegend angeborene Hirnfehlbildungen als zugrundeliegende Erkrankungen, jedoch bei Beteiligung von mindestens einer weiteren Bahn im Hirnstamm oder dem Nucleus ruber häufiger eine (neuro-)metabolische oder neurodegenerative Grunderkrankung beobachteten [100].

Wie auch im Rahmen einer VGB-Therapie sind TTCSI bei (neuro-)metabolischen Grunderkrankungen häufig von T2-Signalhyperintensitäten in Globus pallidus, Thalamus, Nucleus dentatus und Nucleus ruber begleitet. Die T2-Signalhyperin-

tensitäten im Globus pallidus treten aber bei (neuro-)metabolischen Erkrankungen, im Gegensatz zu T2-Signalhyperintensitäten bei VGB-Therapie, selten isoliert, sondern meist zusammen mit Signalveränderungen in Putamen und/oder Nucleus caudatus auf. Ausnahmen hiervon sind der Morbus Canavan [125] und die Ahornsirupkrankheit [124], bei denen typischerweise isolierte T2-Signalhyperintensitäten des Globus pallidus in Kombination mit Signalauffälligkeiten des Hirnstamms zu sehen sind. Zusätzlich liegen bei der Ahornsirupkrankheit auch nicht zwingend Signalveränderungen der weißen Substanz vor, sodass bei Vorliegen von TTCSI diese beiden Erkrankungen differentialdiagnostisch erwogen werden sollten.

Die Kinder mit TTCSI ohne VGB-Therapie wiesen meist keine weiteren Signalveränderungen auf. Das isolierte Auftreten von TTCSI ohne weitere Signalauffälligkeiten in anderen Hirnstrukturen ist lediglich bei Hyperphenylalaninämien [2; 109] und der neonatalen intrahepatischen Cholestase durch Citrin-Mangel [143] beschrieben worden. Dies wäre folglich insbesondere bei Kindern mit TTCSI ohne VGB-Therapie und entsprechender Klinik differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen. Da bislang nur Einzelfallbeschreibungen zu TTCSI bei diesen beiden Erkrankungen vorliegen, bleibt ein tatsächlicher pathogenetischer Zusammenhang vorerst unklar.

In der Regel wäre es bei den beschriebenen (neuro-)metabolischen Erkrankungen dennoch sehr ungewöhnlich, wenn Kinder ohne eingeleitete Therapie in einem Alter von bis zu 6 Jahren keine Signalauffälligkeiten der weißen Substanz oder anderer Hirnstrukturen aufweisen. Folglich scheiden sie als Ursache für die in der vorliegenden Studie beobachteten TTCSI aus, auch wenn nicht bei allen Kindern entsprechende Untersuchungen zum Ausschluss aller genannten (neuro-)metabolischen Erkrankungen mit Vorkommen von TTCSI durchgeführt wurden und bei der Leukodystrophie mit „Vanishing White Matter“ auch keine spezifischen Testverfahren verfügbar sind. Im Gegensatz zu (neuro-)metabolischen Erkrankungen, bei denen die kernspintomographischen Auffälligkeiten in der Regel mit dem Alter zunehmen, sind TTCSI ohne (neuro-)metabolische Erkrankung zudem vor allem bei jungen Kindern zu sehen.

Der Großteil der Kinder im untersuchten Kollektiv hatte eine erweiterte Stoffwechselfeldiagnostik erhalten. In der Gruppe der Kinder mit TTCSI ohne VGB-Therapie war der Anteil an unklaren Grunderkrankungen besonders hoch (5/8; 63%). Eine bislang nicht diagnostizierte (neuro-)metabolische Erkrankung als Ursache der beobachteten TTCSI bei diesen Kindern kann deshalb nicht ausgeschlossen werden. In der Literatur sind bei Kindern mit isolierten TTCSI [52] und T2-Signalshyperintensitäten im Allgemeinen im Rahmen einer VGB-Therapie meist unauffällige Ergebnisse von Stoffwechselabklärungen beschrieben [23; 43; 57; 72; 94; 102; 105; 106; 112; 137; 143] und machen so eine (neuro-)metabolische Erkrankung als Ursache unwahrscheinlich.

In der vorliegenden Studie bestand allerdings bei zwei Kindern der Verdacht auf eine (neuro-)metabolische Grunderkrankung. Dies war zum einen Kind #10, bei dem die Ergebnisse der Liquor-Analyse auf einen Tyrosinhydroxylase-Mangel hätten schließen lassen können. Die Sequenzierung der Tyrosinhydroxylase hatte jedoch einen unauffälligen Befund ergeben. Trotzdem wurde bei diesem Kind ein Therapieversuch mit Levodopa unternommen, der initial als positiv, im Verlauf aber zunehmend als neutral gewertet wurde, sodass ein Absetzversuch geplant war. Leider war das Kind nicht erneut vorstellig, weshalb keine Angaben zum weiteren Verlauf existierten. Interessant ist, dass dieses Kind als einziges der Kinder mit TTCSI ohne VGB-Therapie eine kontinuierliche Ausprägung zeigte. T2-Signalshyperintensitäten in anderen Hirnstrukturen wies das Kind nicht auf. Auch bei Aguilera-Albesa et al. [2] lagen die kräftigsten TTCSI bei einem Kind mit Verdacht auf eine metabolische Erkrankung vor. Dies könnte auf eine generell kräftigere Ausprägung bei Stoffwechselerkrankungen hindeuten.

Bei dem zweiten Kind (#17) hatten sich in der ausführlichen Stoffwechselfeldiagnostik mit neunzehn unterschiedlichen Untersuchungen viele auffällige Befunde ergeben, potenzielle Erkrankungen waren allerdings größtenteils durch nachfolgende Diagnostik ausgeschlossen worden. Die verbleibenden Auffälligkeiten wurden vom Labor als am ehesten unspezifisch gewertet. Dieses Kind zeigte eine ausgeprägte Hypomyelinisierung und Atrophie in Verbindung mit T2-Signalshyperintensitäten im Nucleus ruber, Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus

und Nucleus dentatus. Nicht nur die Beteiligung der weißen Substanz, sondern auch das Vorliegen von Signalveränderungen im Striatum wären gut mit einer (neuro-)metabolischen Erkrankung vereinbar. Ein Vergleich mit auswärtigen MRTs zu einem Zeitpunkt als das Kind noch kein VGB eingenommen hatte, ergab, dass die beschriebenen T2-Signalhyperintensitäten der Strukturen der grauen Substanz jedoch neu aufgetreten waren, sodass ein zusätzlicher Effekt durch die VGB-Therapie nicht ausgeschlossen werden kann. Möglich wäre aber auch eine Progredienz bei (neuro-)metabolischer Erkrankung.

Interessanterweise zeigen fast alle (neuro-)metabolische Erkrankungen, bei denen ein Auftreten von TTCSI beschrieben ist, nicht nur ein ähnliches Ausbreitungsmuster im MRT, sondern auch ein ähnliches histopathologisches Erscheinungsbild mit Vakuolisierung der weißen Substanz und Aufspaltung der Myelinschichten an der intraperiodischen Linie [90; 122-125]. Aber auch eine Demyelinisierung des Tractus tegmentalis centralis als Korrelat von T2-Signalhyperintensitäten ist bei der Leukenzephalopathie mit „Vanishing White Matter“ beschrieben [116]. Ersteres entspricht den histopathologischen Veränderungen, welche tierexperimentell im Rahmen einer VGB-Therapie beobachtet wurden [9; 10; 34; 60; 83-85; 101; 142]. Die Vakuolisierungen im Rahmen von (neuro-)metabolischen Erkrankungen scheinen jedoch zu Demyelinisierungen, Gliose und Schädigung der Astrozyten fortschreiten zu können, was sich dann auch kernspintomographisch durch Änderung des Signalverhaltens in der DWI-Sequenz mit Diffusionserhöhung darstellen lässt. Dies wurde bislang im Zusammenhang mit VGB noch nicht beobachtet, wenn auch histopathologisch ausgeprägtere Befunde bei jungen Ratten beschrieben sind (s. Einleitung). Weder der Pathomechanismus der Vakuolenbildung im Rahmen der Stoffwechselerkrankungen noch im Rahmen einer VGB-Therapie konnte bislang identifiziert werden. Häufig treten die T2-Signalhyperintensitäten bei (neuro-)metabolischen Erkrankungen ebenfalls mit Diffusionsrestriktionen auf [90; 107; 109; 124-126] und sind insbesondere bei Exazerbation und akuter Stoffwechsellage [59; 70; 109; 126], teils aber auch noch darüber hinaus bei gut kontrollierter Stoffwechsellage vorzufinden [90; 140].

Sonstige Erkrankungen

Während sich, bedingt durch das Indikationsspektrum, die Diagnosen der Kinder mit Signalveränderungen im Rahmen einer VGB-Therapie in der Literatur hauptsächlich auf das West-Syndrom und/oder die tuberöse Sklerose beschränken, zeigen die klinischen Diagnosen der Kinder mit TTCSI ohne VGB-Therapie in der Literatur wie auch in der vorliegenden Studie eine große Vielfalt. Häufig berichtet werden Entwicklungsverzögerungen, Epilepsien bzw. Fieberkrämpfe und unprovokierte epileptische Anfälle, Enzephalopathien, somatische und zerebrale Fehlbildungen, Hirntumore, (neuro-)metabolische und syndromale Erkrankungen, Kopfschmerzen und Schädel-Hirn-Traumata [2; 22; 52; 143]. Als signifikant häufigste klinisch assoziierte Diagnose bei Kindern mit TTCSI ohne VGB-Therapie wurde die Cerebralparese genannt [22; 143]. Derinkuyu et al. [22] beschrieben ein signifikant häufigeres Vorkommen einer dyskinetischen im Vergleich zu einer spastischen Cerebralparese bei Kindern mit TTCSI. Mit dieser Beobachtung konform wurden als begleitende radiologische Befunde hypoxisch-ischämische Veränderungen genannt [2; 22; 105] und in Autopsien von Kindern mit hypoxisch-ischämischen Enzephalopathien isolierte Läsionen des Tractus tementalis centralis im Hirnstamm identifiziert [88; 100]. Die Assoziation von TTCSI zu einer Cerebralparese zeichnete sich in der vorliegenden Studie jedoch nicht ab. Im untersuchten Kollektiv wiesen 17% der Kinder eine Cerebralparese auf, wovon nur ein einziges Kind TTCSI hatte. Auch in der Studie von Işık und Dinçer [52] befand sich lediglich ein Kind mit Cerebralparese und TTCSI ohne VGB-Therapie.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie keine Assoziation einer bestimmten Erkrankung oder Epilepsieform zu TTCSI im Allgemeinen oder TTCSI ohne VGB-Therapie identifiziert werden. Auffällig war dafür aber ein hoher Anteil an unklaren Grunderkrankungen (63%) trotz extensiver Diagnostik sowie ein hoher Anteil an genetischen Aberrationen unklarer Relevanz (38%) bei den Kindern mit TTCSI ohne VGB-Therapie. Eine Assoziation von TTCSI ohne VGB-Therapie zu einer bislang unbekanntem Erkrankung ist folglich nicht auszuschließen, auch wenn bei den Kindern der vorliegenden Studie kein einheitlicher Symptomenkomplex identifiziert werden konnte.

Darstellung im MRT

Kernspintomographisch imponierten TTCSI bei VGB-Therapie im Gegensatz zu TTCSI ohne VGB-Zusammenhang besonders ausgeprägt. Sie waren nicht nur größer im Durchmesser, sondern auch stärker hyperintens und häufiger auf der gesamten Länge des Tractus tementalis centralis sichtbar. Zudem zeigten Kinder mit TTCSI im Vergleich zu Kindern ohne TTCSI signifikant häufiger T2-Signalhyperintensitäten in weiteren Hirnstrukturen, welche nicht durch die Grunderkrankung des Kindes erklärt werden konnten. Diesbezüglich evaluiert wurden in der vorliegenden Studie, basierend auf eigenen Beobachtungen und den bisherigen Berichten anderer Autoren, T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber, Substantia nigra, Thalamus, Nucleus dentatus, Globus pallidus und Hypothalamus. Von den Kindern mit TTCSI zeigten Kinder mit VGB-Einnahme eine signifikant höhere Anzahl von weiteren T2-Signalhyperintensitäten im Vergleich zu Kindern ohne VGB-Einnahme. Die Anzahl von T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tementalis centralis korrelierte hierbei signifikant mit der Höhe der VGB-Tagesdosis. Es zeigten sich T2-Signalhyperintensitäten (in absteigender Häufigkeit) in Nucleus ruber, Nucleus dentatus, Globus pallidus, Substantia nigra, Hypothalamus und Thalamus. T2-Signalhyperintensitäten in Globus pallidus, Nucleus dentatus und Hypothalamus waren ausschließlich bei Kindern sichtbar, welche TTCSI in Verbindung mit VGB entwickelt hatten.

In der Literatur sind am häufigsten im Rahmen einer VGB-Therapie neu aufgetretene T2-Signalhyperintensitäten (in absteigender Häufigkeit) in Globus pallidus [21; 23; 25; 26; 31; 43; 50; 72; 81; 102; 106; 112; 137; 141], (dorsalem) [21; 23; 25; 43; 102] Hirnstamm [26; 31; 47; 50] bzw. (dorsalem) [106; 137] Mittelhirn [81] und (dorsalem) [49; 72] Pons [31], Thalamus [21; 23; 25; 26; 43; 47; 49; 50; 80; 81; 102; 106; 112; 137; 141] und Nucleus dentatus [23; 25; 26; 31; 49; 50; 81; 112; 137] berichtet worden. Seltener wurden auch T2-Signalhyperintensitäten in Pedunculi cerebri [25; 50; 112], dorsaler Medulla oblongata [81], Commissura anterior [80], Corpus callosum [80], Putamen [50], Colliculi [112] und der Inselregion [141] berichtet. Da diese T2-Signalhyperintensitäten nur vereinzelt im Rahmen einer VGB-Therapie beobachtet wurden, bleibt ein

definitiver Zusammenhang zur VGB-Therapie fraglich. Aufgrund der vorbeschriebenen Signalveränderungen in Pedunculi cerebri bei VGB [25; 50; 112] sollten diese auch in der vorliegenden Studie ausgewertet werden und konnten auf die Substantia nigra eingegrenzt werden. Es ist davon auszugehen, dass die höhere Auflösung in der vorliegenden Studie eine exakte Zuordnung zur Substantia nigra ermöglichte, letztendlich aber den vorbeschriebenen T2-Signalhyperintensitäten in den Pedunculi cerebri auf niedriger aufgelösten MRT-Aufnahmen der anderen Studien entspricht.

Explizite T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber, Substantia nigra und Hypothalamus wurden bislang nicht in Verbindung mit einer VGB-Therapie beschrieben. Insgesamt sind häufig in der Literatur nur ungenaue anatomische Bezeichnungen getroffen wie Mittelhirn [25; 49; 72; 80; 81] oder Hirnstamm [47; 50; 111]. Möglicherweise könnten sich hier auch T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber und Substantia nigra verbergen. Hyperintensitäten in diesen drei Hirnstrukturen waren in der vorliegenden Studie überwiegend bei Kindern mit einer VGB-Therapie zu beobachten, lediglich je ein Kind zeigte T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber und Substantia nigra auch ohne VGB-Therapie. Im Bereich des Nucleus ruber wurden hyperintense Ursprungsfasern des Tractus tegmentalis centralis dorso-median des Nucleus ruber von T2-Signalhyperintensitäten des Nucleus ruber selbst unterschieden, welche durch diffuse T2-Signalhyperintensitäten charakterisiert waren. Kinder mit T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber waren signifikant jünger als Kinder ohne T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber. Diese waren ausschließlich bis zu einem Alter von 24,7 Monaten sichtbar, während sich T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis und in anderen Hirnstrukturen noch bis zu einem Alter von 5,9 Jahren zeigten. Möglicherweise sind die Reifungsprozesse, die zum Verschwinden der T2-Signalhyperintensitäten führen, im Nucleus ruber früher abgeschlossen.

Eine bestimmte Abfolge der Entstehung der T2-Signalhyperintensitäten in den unterschiedlichen Hirnstrukturen war weder in Abhängigkeit der VGB-Einnahmedauer [112] noch des Alters [2] aus den Daten der vorliegenden oder anderer Studien ersichtlich. So zeigte zum Beispiel Kind #7 der vorliegenden Studie nach

VGB-Einnahme über 5,6 Monate auf der ersten MRT-Aufnahme diskontinuierliche TTCSI sowie T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber. Auf einer zweiten MRT-Aufnahme waren bei diesem Kind nach insgesamt 12,2 Monate dauernder VGB-Therapie zusätzlich T2-Signalhyperintensitäten in Thalamus, Nucleus dentatus und Hypothalamus zu sehen. Thelle et al. [112] hingegen berichteten von einem Kind, welches bereits nach vier Wochen VGB-Therapie T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus dentatus und zusätzlich dem Globus pallidus sowie nach sieben Wochen auch in Thalamus und Pedunculi cerebri aufwies.

In anderen MRT-Sequenzen stellen sich die im Rahmen einer VGB-Therapie beobachtete T2-Signalhyperintensitäten nicht einheitlich dar. Selten wurden bislang korrespondierende T1-Signalphointensitäten beobachtet [72]. Häufig wird hingegen eine Signalanhebung in der DWI- mit korrespondierender Signalabsenkung in der ADC-Sequenz im Sinne einer Diffusionsrestriktion berichtet [21; 25; 49; 57; 80; 81; 106; 111; 112; 141], auch wenn dies nicht bei allen Kindern mit T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie der Fall ist [23; 26; 31; 72; 102]. In der vorliegenden Studie waren nur vereinzelt Signalabsenkungen in der ADC-Sequenz im Sinne einer Diffusionsrestriktion zu verzeichnen und waren fast ausschließlich im Rahmen einer VGB-Therapie zu sehen. Die meisten Kinder mit T2-Signalhyperintensitäten im Verlauf einer VGB-Therapie zeigten jedoch keine Diffusionsrestriktion. Das seltenere Vorkommen von Diffusionsrestriktionen in der vorliegenden Studie könnte durch die oft niedrigere Tagesdosis der Kinder im Vergleich zu anderen Studien bedingt sein. Während in der vorliegenden Studie die maximale VGB-Tagesdosis 141,5 mg/kg KG/d betrug, lag bei den Kindern der anderen Studien mit T2-Signalhyperintensitäten und Diffusionsrestriktionen häufig eine Tagesdosis von 150 bis 230 mg/kg KG/d vor [25; 81; 112; 141]. Andererseits sind Signalabsenkungen in der ADC-Sequenz auch bei einer Tagesdosis von nur 50 mg/kg KG/d berichtet worden [57]. Alle drei Kinder der vorliegenden Studie mit VGB-Therapie und Diffusionsrestriktionen hatten VGB-Tagesdosen von mehr als 100 mg/kg KG/d und zwei der drei Kinder sogar 140 mg/kg KG/d erhalten. Nur die beiden Kinder mit den intensivsten TTCSI und den meisten T2-Signalhyperintensitäten in anderen Hirnstrukturen wiesen in der vorliegenden Studie Diffusionsrestriktionen im Tractus tegmentalis centralis auf.

Hingegen waren in der Studie von Aguilera-Albesa et al. [2] Diffusionsrestriktionen im Tractus tegmentalis centralis sowohl bei Kindern mit als auch bei Kindern ohne VGB-Therapie zu sehen, kamen aber ebenfalls tendenziell häufiger bei Kindern mit VGB (2/4) als bei Kindern ohne VGB-Therapie vor (4/14).

TTCSI ohne VGB-Zusammenhang stellten sich in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu den TTCSI im Rahmen einer VGB-Therapie mit einer Ausnahme diskontinuierlich und nur sehr dezent hyperintens dar. Entgegen dieser Beobachtung zeigten sich bei Aguilera-Albesa et al. [2] TTCSI bei Kindern mit VGB-Therapie nicht auf mehr Schichten (Median: 3; Range: 1 - 4) als bei Kindern mit TTCSI ohne VGB-Zusammenhang (Median: 3; Range: 1 - 8). Vereinzelt waren ausgeprägtere TTCSI sogar bei den Kindern ohne VGB-Therapie zu verzeichnen [2]. In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen Ausprägung der TTCSI und Höhe der VGB-Tagesdosis gezeigt werden. Da in der Studie von Aguilera-Albesa et al. [2] keine VGB-Tagesdosis genannt ist, könnte eine niedrige Tagesdosis bei den vier Kindern die Unterschiede zur vorliegenden Studie erklären. Bereits vorbestehende TTCSI erfuhren eine leichte Zunahme der Ausdehnung (Steigerung der Schichten mit TTCSI von 1 auf 4) unter VGB-Medikation bei Aguilera-Albesa et al. [2]. Auch in der vorliegenden Studie waren bei einem Kind (#6) bereits vor Beginn einer VGB-Therapie diskontinuierliche TTCSI sichtbar, welche sich nach VGB-Therapie (41,0 mg/kg KG/d) über 2,2 Monate bis 3,5 Monate vor MRT-Verlaufskontrolle weiterhin diskontinuierlich darstellten, allerdings dann ebenfalls auf insgesamt mehr Schichten als bei der Erstaufnahme zu sehen waren.

Auch waren in der vorliegenden Studie bei den meisten Kindern mit TTCSI ohne VGB-Therapie nicht durch die Grunderkrankung erklärable T2-Signalhyperintensitäten in keiner oder maximal einer weiteren Hirnstruktur (Nucleus ruber, Substantia nigra, Thalamus) zu sehen. Diffusionsrestriktionen bei Kindern mit TTCSI ohne VGB-Therapie waren in der vorliegenden Studie noch seltener als bei Kindern mit TTCSI unter VGB-Therapie und lediglich bei einem Kind im Nucleus ruber zu verzeichnen. Diffusionsrestriktionen im Tractus tegmentalis centralis waren bei keinem Kind mit TTCSI ohne VGB-Zusammenhang zu

beobachten. Auch von anderen Autoren wurden korrespondierende Diffusionsrestriktionen bei TTCSI ohne VGB-Zusammenhang mit 18% [2] bis 28% [22] seltener als im Rahmen einer VGB-Therapie beschrieben.

Entsprechend der Vielfalt an klinisch assoziierten Diagnosen der Kinder mit TTCSI ohne VGB-Zusammenhang sind auch die über TTCSI hinausgehenden weiteren MRT-Befunde sehr variabel. Am häufigsten werden hypoxisch-ischämisch bedingte Veränderungen [105], unspezifische T2-Signalhyperintensitäten der weißen Substanz, Hirnfehlbildungen [144], Hirntumore, Hydrozephalus, Atrophie, typische Veränderungen bei neurometabolischer Erkrankung sowie traumatische Hirnläsionen berichtet [2; 22; 52; 143]. Darüber hinaus sind TTCSI aber auch in 30% [52] bis 50% [2] der Fälle ohne jegliche weitere MRT-Auffälligkeiten beschrieben [143]. In der vorliegenden Studie zeigte kein Kind mit TTCSI einen Normalbefund.

Mögliche Pathomechanismen

Die antikonvulsive Wirkung von VGB wird durch Erhöhung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA als Effekt der irreversiblen GABA-Transaminase-Hemmung erklärt [86; 93]. Der Pathomechanismus, der bei VGB-Therapie zu den beobachteten T2-Signalhyperintensitäten im MRT führt, wurde bislang nicht aufgedeckt, es werden allerdings unterschiedliche Mechanismen diskutiert.

Bei Ratten und Hunden konnte als histopathologisches Korrelat der T2-Signalhyperintensitäten und der Signalanhebungen in der Diffusionssequenz im Rahmen einer VGB-Therapie ein intramyelinisches Ödem mit Vakuolenbildung aufgezeigt werden [55; 83-85; 134]. Da sich die bei Kindern beobachteten MRT-Veränderungen im Rahmen einer VGB-Therapie auch mit T2-Signalhyperintensitäten darstellen, werden sie oft ebenfalls auf ein intramyelinisches Ödem zurückgeführt [2; 26; 31; 81]. Die häufig beobachteten korrespondierenden Diffusionsrestriktionen der hyperintensiven Gehirnregionen könnten aus den Vakuolisierungen mit Verminderung des Extrazellularraumes resultieren. Auch im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen (so bei der Leukenzephalopathie mit „Vanishing White Matter“, der Glutarazidurie Typ I, der Ahornsirupkrankheit, der

nicht-ketotischen Hyperglyzinämie, mitochondrialen Erkrankungen und Hyperphenylalaninämien) sind histopathologisch nachgewiesene Vakuolisierungen mit Bildung eines intramyelinischen Ödems bekannt, welche sich typischerweise mit T2-Signalhyperintensitäten und korrespondierenden Diffusionsrestriktionen darstellen (s.o.). Dies scheint demnach eine spezifische Reaktion des reifen Myelins zu sein, wobei die Ausbildung von Vakuolen noch die mildeste und insbesondere eine reversible Ausprägung darstellt. Bei längeren und schwerwiegenderen Noxen, wie z.B. unbehandelten (neuro-)metabolischen Erkrankungen, sind zusätzlich Demyelinisierungen beschrieben, welche als Progredienz der Vakuolisierungen interpretiert wurden und nur teilweise reversibel waren [121].

Der bislang einzige Fall mit histopathologisch bestätigten Vakuolisierungen und intramyelinischen Ödemen im Rahmen einer VGB-Therapie beim Menschen wurde von Horton et al. beschrieben [46]. Es handelte sich um ein Kind mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie, welches aufgrund eines West-Syndroms im Alter von 9 Monaten VGB verabreicht bekommen hatte. Kurz nach Beginn der Medikation entwickelte das Kind einen akut enzephalopathischen Zustand und verstarb innerhalb von 3 Wochen an einer Bronchopneumonie. Die Autopsie zeigte große Vakuolen mit Aufspaltung der Myelinschichten an der intraperiodischen Linie in verschiedenen Hirnarealen, welche, mit Ausnahme von Globus pallidus und Nucleus dentatus, jedoch nicht mit den üblicherweise kernspintomographisch betroffenen Arealen übereinstimmten. Ein MRT vor Beginn der VGB-Therapie hatte u.a. eine leicht verzögerte Myelinisierung (kompatibel mit vorbestehender struktureller Pathologie [95]), jedoch keine Signalauffälligkeiten gezeigt. Während der akuten Symptomatik wurde allerdings kein MRT durchgeführt. Bei ausgeprägter Hypotonie bestand bei diesem Kind außerdem der Verdacht auf eine neurometabolische Grunderkrankung (auch wenn die ausführliche Stoffwechseldiagnostik unauffällig blieb). Es kann demnach nicht mit Sicherheit auf VGB als Ursache der Veränderungen geschlossen werden.

Der Pathomechanismus, über den VGB zur Vakuolenbildung führen könnte, ist auch bei Tieren bislang nicht identifiziert. In Betracht gezogen wurden die erhöhten GABA-Spiegel [26], da auch andere GABA-Transaminase-Inhibitoren zu

gleichartigen Vakuolisierungen des Myelins führen [60]. Aufgrund der starken Assoziation zu einem jungen Alter durch alle Studien hinweg wird zudem vermutet, dass bei Kindern bestimmte Stadien der Myelinisierung im Rahmen der Hirnreifung eine erhöhte Suszeptibilität für Vakuolisierungen bei einer VGB-Therapie bewirken [2; 25; 26; 137]. Bei jungen Mäusen wurden nach VGB-Gabe zum Zeitpunkt einer noch aktiven Myelinisierung eine resultierende Hypomyelinisierung und Gliose beobachtet, während mit zunehmend reiferem Myelin dann Vakuolisierungen zu sehen waren [133].

Die Reifungsprozesse des Myelins beinhalten strukturelle Änderungen in seiner Zusammensetzung. Die megalenzephalale Leukenzephalopathie mit Zysten geht mit einer Mutation des MLC1-Gens und somit einem Funktionsverlust des Gens einher, welches auf Astrozyten exprimiert wird und eine wichtige Rolle in der Ionen-Wasser-Homöostase spielt [27]. Das MLC1-Gen wird insbesondere im ersten Lebensjahr während der aktiven Myelinisierung exprimiert, sodass es hier bei mutiertem Gen histopathologisch zunächst zu einer Astrozytenschwellung und im weiteren Verlauf zur Ausbildung eines intramyelinischen Ödems mit Aufspaltung der Myelinschichten an der intraperiodischen Linie kommt [27]. Ab dem zweiten Lebensjahr wird das Gen zunehmend weniger exprimiert, bis es ab dem fünften Lebensjahr stabile Niveaus erreicht [27]. Bei erkrankten Kindern geht dies mit einem kernspintomographisch sichtbaren Rückgang der zuvor entstandenen T2-Signalhyperintensitäten bis auf ein stabiles Niveau einher. Klinisch sichtbare Symptome zeigen sich während dieser Phase mit Ausnahme einer Makrozephalie [117; 127] nicht. Diese Erkrankung weist folglich kernspintomographisch gewisse Ähnlichkeiten zu den Signalveränderungen im Rahmen einer VGB-Therapie auf, könnte aufgrund der Beteiligung sowohl von Astrozyten als auch von Myelin die teilweise konträren Befunde erklären und spielt sich darüber hinaus in einem ähnlichen Altersbereich ab. Es wäre demnach denkbar, dass VGB direkt oder indirekt durch erhöhte GABA-Spiegel über ähnliche Prozesse zu den kernspintomographischen Veränderungen führt. Allerdings stellt allein schon die Verteilung der betroffenen Hirnstrukturen einen grundlegenden Unterschied dar, da eine diffuse Beteiligung der weißen Substanz, wie es bei der megalenzephalalen Leukenzephalopathie der Fall ist [27; 117], bei Signalveränderungen im

Rahmen einer VGB-Therapie bislang nicht beobachtet wurde. Zudem präsentiert sich die megalenzephalale Leukenzephalopathie mit Zysten mit einer korrespondierenden Signalanhebung in der ADC-Sequenz [127].

Regionale Unterschiede in der Myelinisierung könnten einen Grund für das spezifische Verteilungsmuster im Rahmen einer VGB-Therapie darstellen. In Autopsiestudien konnte gezeigt werden, dass der Tractus tementalis centralis wie auch der Globus pallidus Hirnstrukturen sind, in welchen die Myelinisierung bei Geburt bereits begonnen hat, jedoch bei weniger als 50% der Kinder bis zum Ende des 2. Lebensjahres abgeschlossen und zu reifem Myelin entwickelt ist [8; 63]. Auch eine erhöhte Vulnerabilität bei vorbestehenden Myelinisierungsstörungen wurde diskutiert [36; 46], konnte sich aber bislang nicht bestätigen. Es wird angenommen, dass Hirnstrukturen, in denen die Myelinisierung früh und schnell ausreift, besonders anfällig gegenüber akuten Noxen sind, während Hirnstrukturen, in denen die Myelinisierung langsam voranschreitet, vor allem gegenüber chronischen Noxen anfällig sind [8; 63].

Häufigere Ursache einer Diffusionsrestriktion im MRT ist allerdings ein zytotoxisches Ödem aufgrund des Versagens der Natrium-Kalium-ATPase im Rahmen eines Energiemangels, z.B. im Rahmen von ischämischen oder hypoxischen Prozessen. Durch das Einströmen von Flüssigkeit in den Intrazellularraum mit konsekutiver Zellanschwellung kommt es auch hier zur Verminderung des Extrazellularraumes, was als Signalanhebung in der Diffusionssequenz und Signalabsenkung in der ADC-Sequenz im MRT abgebildet wird. Folglich wurde auch ein zytotoxisches Ödem durch erhöhte GABA-Konzentrationen als Korrelat der beobachteten MRT-Veränderungen im Rahmen einer VGB-Therapie diskutiert [31; 80; 81]. Dies wird gestützt durch die Beobachtung, dass GABA entgegen seiner normalerweise inhibitorischen Wirkung einen depolarisierenden Effekt auf das unreife Gehirn hat [7] und so einen exzitatorischen Exzess in den Neuronen auslösen könnte. Als Grund für das spezifische Verteilungsmuster der Signalveränderungen im Rahmen einer VGB-Therapie wurde ein regional unterschiedlich ausgeprägter GABA-Metabolismus vermutet [31; 81]. Allerdings sprechen die meist fehlenden klinischen Symptome zum Zeitpunkt der Signalveränderungen

bei VGB-Therapie und die in der Regel vollständige Reversibilität eher gegen ein zytotoxisches Ödem als Ursache der T2-Signalhyperintensitäten bei VGB-Therapie. Deshalb wurde aufgrund der zusätzlich nicht konstant vorhandenen Diffusionsrestriktion und dem fehlendem Laktat-Peak in der Spektroskopie auch schon ein vasogenes Ödem in Betracht gezogen [72]. Dieses geht jedoch charakteristischerweise nicht mit Diffusionsrestriktionen einher, sodass auch ein vasogenes Ödem nicht das Korrelat der T2-Signalhyperintensitäten darstellen kann.

Im Gegensatz zu den erläuterten Theorien fanden Simao et al. [102] eine signifikant reduzierte fraktionale Anisotropie, Trace und axiale Diffusivität im Bereich von Signalveränderungen in Globus pallidus, Thalamus und dorsalem Hirnstamm bei sechs Kindern mit VGB-Therapie im Vergleich zu Kindern ohne VGB-Therapie. Die Autoren zogen deshalb eher eine Beeinträchtigung der axonalen Struktur als ein intramyelinisches Ödem als zugrunde liegende Ursache der Signalveränderungen bei VGB-Therapie in Erwägung. Insbesondere junge Ratten mit noch nicht abgeschlossener Myelinisierung zeigten irreversible histopathologische Veränderungen mit u.a. axonaler Degenerationen und glialem Zelltod im Rahmen einer VGB-Therapie [85; 101], was diese Hypothese stützen würde. Ebenfalls mit dieser Theorie vereinbar ist die Beobachtung von Hauw et al. [41], dass sich durch eine in vitro Applikation von GABA und VGB auf Kleinhirne von Ratten degenerierende myelinisierte Fasern und eine astrozytische Gliose, aber kein intramyelinisches Ödem entwickelt.

Trotz der vielen Ansätze ist der Pathomechanismus der Signalveränderungen im Rahmen einer VGB-Therapie bis heute nicht bekannt. Viele der Erklärungsversuche stützen sich hauptsächlich auf Erkenntnisse, die in Tierversuchen erhoben wurden und müssen nicht unbedingt auch auf den Menschen zutreffen. So stimmt bereits die GABA-Transaminase vom Menschen nicht exakt mit der von anderen Säugetieren überein [15].

Noch weniger sind bislang Ursache und Pathomechanismus der TTCSI ohne Zusammenhang mit einer VGB-Therapie bekannt. Aguilera-Albesa et al. [2] vermuten eine altersabhängige, physiologische Variante der Hirnentwicklung, die zusätzlich durch verschiedene endogene und exogene Faktoren beeinflusst

werden kann [52]. Aufgrund der scheinbar häufigen Assoziation von TTCSI zu einer Cerebralparese bei periventrikulärer Leukomalazie und Basalganglieläsionen wurde darüber hinaus eine sekundäre Degeneration des Tractus tementalis centralis in Folge der untergegangenen Fasern postuliert [22; 105; 144].

Da T2-Signalhyperintensitäten mit korrespondierenden Diffusionsrestriktionen in verschiedenen Hirnregionen im Rahmen konvulsiver und non-konvulsiver Status epileptici bei Erwachsenen bereits mehrfach berichtet wurden, wurde auch ein Effekt der Epilepsie als Ursache der TTCSI suggeriert [23]. Allerdings dominieren bei Erwachsenen T2-Signalhyperintensitäten und Diffusionsrestriktionen im Rahmen eines Status epilepticus vor allem im Cortex und in der subkortikalen weißen Substanz [24; 48; 62; 98; 110]. Deutlich seltener zeigen sich darüber hinaus auch kernspintomographische Veränderungen subkortikaler Strukturen wie Thalamus [24; 48], Striatum [48; 68] und Kleinhirn [24]. Tatum et al. [110] beschrieben auch eine Diffusionsrestriktion des Mittelhirns im Rahmen eines Status epilepticus [110]. Oft kann zusätzlich eine (reaktive) Hypervaskularisierung dargestellt werden, die für die T2-Signalhyperintensitäten im Sinne eines vasogenen Ödems verantwortlich gemacht wird [24; 62; 68]. Die Diffusionsrestriktion hingegen wird durch Glutamat-Exzess [68] und im Verlauf durch Zusammenbruch der Natrium-Kalium-ATPase im Sinne eines zytotoxischen Ödems erklärt [68; 98] und ist im Rahmen epileptischer Vorgänge entgegen der Beobachtungen bei einer Ischämie oft innerhalb einiger Tage bis Wochen vollständig reversibel [24; 48; 62; 110]. Da sich weder in der vorliegenden noch in anderen Studien ein Zusammenhang der TTCSI mit einer besonders schweren Epilepsie zeigte, erscheint dies als Ursache der TTCSI unwahrscheinlich.

Insbesondere bei Vorliegen einer (neuro-)metabolischen Grunderkrankung wurde auch bei TTCSI ohne VGB-Therapie ein intramyelinisches Ödem als Ursache in Erwägung gezogen [61; 107; 109], aber auch eine Demyelinisierung des Tractus tementalis centralis wurde als histopathologisches Korrelat beschrieben [116]. Läsionen im Tractus tementalis centralis wurden bislang nur selten bei Autopsien untersucht. Gefunden wurden überwiegend umschriebene Veränderungen des Tractus tementalis centralis mit Neuronenverlust [88],

Gliose [88] und Vakuolisierungen bei Hirnfehlbildungen [92; 100] sowie hypoxisch-ischämischer [88; 100] und epileptischer Enzephalopathie [92; 100]. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit (neuro-)metabolischen Erkrankungen häufiger eine zusätzliche Beteiligung anderer Bahnen und Strukturen im Hirnstamm oder sogar eine diffuse Beteiligung des gesamten Tegmentums [100].

Manche Autoren haben aufgrund der so heterogenen klinischen Präsentation der Patienten mit TTCSI vermutet, dass es keine gemeinsame Ursache, sondern unterschiedliche pathogenetische Mechanismen geben muss [143; 145]. Letztendlich kann auch über den Pathomechanismus der TTCSI ohne VGB-Therapie aktuell nur spekuliert werden.

Klinische Korrelate

Als wichtigste extrapyramidalmotorische Bahn des Hirnstamms mit einem komplexen System aus Fasern unterschiedlichster, an der Bewegungssteuerung beteiligter Hirnstrukturen und Teil des Guillain-Mollaret-Dreiecks können Läsionen im Bereich des Tractus tegmentalis centralis äußerst vielfältig in Erscheinung treten, betreffen aber immer das extrapyramidalmotorische System und können z.B. Choreoathetose, Dyskinesie, (Intentions-/Ruhe-) Tremor und (okulopalatine) Myoklonien umfassen [32; 75; 135]. Ebenso könnten die bei VGB-Therapie häufig beteiligten Hirnstrukturen wie Nucleus ruber, Nucleus dentatus und Globus pallidus zu Bewegungsstörungen führen. Aufgrund der anatomischen Nähe des Tractus tegmentalis centralis zu den anderen Hirnstamm-Strukturen und bei Beteiligung des Thalamus wären darüber hinaus Einschränkungen der Vigilanz und autonome Symptome im Falle einer Funktionsbeeinträchtigung dieser Strukturen bei Darstellung von T2-Signalhyperintensitäten denkbar.

Bewegungsstörungen waren im untersuchten Kollektiv ein häufiges Symptom und bei 52% der Kinder vorzufinden. Dabei waren lediglich Ataxien tendenziell häufiger bei Kindern mit TTCSI als bei Kindern ohne TTCSI im untersuchten Kollektiv zu verzeichnen. Dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Bei Einzelbetrachtung war weder bei einem der Kinder eine Ataxie erstmals unter einer VGB-Therapie aufgetreten, noch sprachen die vorhandenen Daten eindeutig dafür, dass sich bereits bestehende Ataxien unter VGB verschlechtert hätten.

Bei allerdings fehlender standardisierter Untersuchung mit gezielter Fragestellung nach Bewegungsauffälligkeiten und Verschlechterung vorbestehender Bewegungsstörungen ist nicht auszuschließen, dass insbesondere milde Veränderungen nicht dokumentiert und somit in den Ergebnissen nicht abgebildet wurden.

Lediglich bei einem Kind (#3) wurde nach zuvor unauffälligem MRT knapp 6 Monate nach Eindosierung von VGB (140,6 mg/kg KG/d) und wenige Tage nach stattgehabtem konvulsiven Status epilepticus und Aspirationspneumonie die Verschlechterung einer bereits vorbestehenden Ataxie mit Intentionstremor bei insgesamt reduziertem Allgemeinzustand dokumentiert. Zeitgleich zeigten sich kernspintomographisch ausgeprägte TTCSI und T2-Signalhyperintensitäten in fünf weiteren Hirnstrukturen. Die Besserung der Symptomatik ohne Veränderung der VGB-Dosis und noch vor Rückbildung der Signalhyperintensitäten lässt einen kausalen Zusammenhang zur VGB-Therapie und den T2-Signalhyperintensitäten bei diesem Kind unwahrscheinlich wirken.

Bei Kindern mit TTCSI ohne VGB waren sowohl Bewegungsstörungen als auch epileptische Enzephalopathien in der Regel ein über lange Zeit stabiles Symptom. Ausnahme hiervon war Kind #13, welches nach unauffälliger Entwicklung im Alter von 3,8 Jahren einen hochakuten enzephalopathischen Zustand mit therapierefraktären Status epilepticus und Verlust nahezu aller Fähigkeiten erfahren hatte. Einen Monat nach Beginn der Symptomatik befand sich das Kind weiterhin in klinisch-neurologisch deutlich beeinträchtigtem und somnolentem Zustand (bei hochdosierter antikonvulsiver Therapie) und zeigte TTCSI. Weder bei diesem Kind noch bei den anderen Kindern mit TTCSI ohne VGB-Zusammenhang standen kernspintomographischen Verlaufskontrollen zur Verfügung. Folglich kann ein Zusammenhang zwischen TTCSI und einer Bewegungsstörung oder einer Enzephalopathie nicht ausgeschlossen, aber auch nicht bestätigt werden. Ein signifikant häufigeres Vorkommen von einer Enzephalopathie oder einer bestimmten Form der Bewegungsstörung zeigte sich bei Kindern mit TTCSI nicht – weder mit noch ohne VGB-Therapie.

Auch in den meisten anderen Studien wurden T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tementalis centralis und in anderen Hirnstrukturen im Rahmen einer VGB-Therapie bislang in der Regel ohne neu einhergehendes neurologisches Defizit beschrieben [47; 49; 94; 111; 112]. Vereinzelt wurde aber von akut enzephalopathischen Zuständen [50] mit Lethargie [43; 81], Somnolenz und Sopor [36] sowie neu aufgetretenen, überwiegend extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen [43] (Ataxie [94], Dystonie [25], Choreoathetose [25; 50; 94; 106] und multifokale Myoklonien [25; 50]) berichtet. Auch autonome Funktionsstörungen mit Bradykardie [25; 50], Hypotonie [25; 106] und Apnoe [50] wurden im Rahmen einer VGB-Therapie beobachtet. Diese Symptome sind insgesamt selten [31; 50; 77] und basieren hauptsächlich auf Einzelfallberichten [25; 36; 43; 94; 106]. Sie können sowohl mit [25; 31; 43; 50; 94; 106] als auch ohne T2-Signalhyperintensitäten [23; 31; 36; 50] auftreten. Die beteiligten Hirnstrukturen sind dabei sehr variabel kombiniert, entsprechen aber den üblicherweise im Rahmen einer VGB-Therapie betroffenen Arealen. Anzumerken ist, dass auf den exemplarisch abgebildeten MRT-Bildern im Falle einer Hirnstamm-Beteiligung bislang ausschließlich diffuse Signalveränderungen des dorsalen Hirnstamms zu sehen waren [43; 50; 106], eine akute Symptomatik bei umschriebenen TTCSI wurde bislang nicht berichtet. Möglich wäre folglich, dass diffuse T2-Signalhyperintensitäten im Hirnstamm eher zur symptomatischen Präsentation neigen als umschriebene TTCSI.

Die Symptome wurden sowohl in den ersten Tagen der Eindosierung [36] als auch nach bereits über Wochen bis Monate andauernder VGB-Therapie [25; 50] in niedriger (≤ 45 mg/kg KG/d) [36; 50] und hoher Dosis (≥ 100 mg/kg KG/d) [23; 25; 50; 106] berichtet und waren nach Absetzen oder Reduktion von VGB in der Regel reversibel [25; 31; 36; 43; 50; 94; 106]. Nicht selten lag eine begleitende Steroidtherapie vor [25; 43; 50; 94; 106], weshalb eine Assoziation diskutiert wurde [50]. In der vorliegenden Studie hatte kein Kind zum Zeitpunkt des MRTs eine Steroidtherapie erhalten. Zurückliegende Steroidtherapien lagen bei Kindern ohne TTCSI doppelt so häufig im Vergleich zu Kindern mit TTCSI vor. Auch bei erwachsenen Patienten sind Nebenwirkungen von einer VGB-Therapie in Form von akut enzephalopathischen Zuständen mit Stupor und Bewegungsstörung

vereinzelt beschrieben, welche nach Absetzen ebenfalls vollständig reversibel waren [51; 91; 99]. Somit scheint die Symptomatik kein ausschließlich reifungsbedingtes Phänomen zu sein. Auffallend ist, dass bei allen Berichten über akut enzephalopathische Zustände oder Bewegungsstörungen im Rahmen einer VGB-Therapie im Kindesalter Diffusionsrestriktionen in den kernspintomographisch betroffenen Hirnstrukturen zu sehen waren, während sonst ein sehr variables Erscheinungsbild in der Diffusionssequenz vorgelegen hatte. Gegebenenfalls ist dies Ausdruck einer intensiveren Läsion, die dann auch zu funktionellen Beeinträchtigungen führen kann. Oder aber es gibt keinen Zusammenhang zwischen den Bewegungsstörungen und den Signalveränderungen. Auch wenn die Verschlechterung der Bewegungsstörung bei dem Kind (#3) eher sekundär durch einen reduzierten Allgemeinzustand bedingt war als durch die zeitgleich im MRT aufgefallenen T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen der VGB-Therapie, so soll an dieser Stelle dennoch angemerkt werden, dass dieses Kind als einziges der vorliegenden Studie korrespondierende Diffusionsrestriktionen im Tractus tementalis centralis, Thalamus und Hypothalamus zeigte.

In der vorliegenden Studie konnten weder neu aufgetretene Bewegungsstörungen noch akute enzephalopathische Zustände zweifelsfrei einer VGB-Therapie oder TTCSI zugeordnet werden. Bei einem Fünftel der Kinder (21%) im untersuchten Kollektiv zeigte sich eine schwere Entwicklungsstörung. Diese war bei allen Kindern der vorliegenden Studie auf die Epilepsie zurück zu führen im Sinne einer epileptischen Enzephalopathie und bei keinem neu im Rahmen einer VGB-Therapie aufgetreten. Im Gegenteil zeigte sich sogar bei zwei Kindern eine Besserung der Symptomatik unter VGB. Die Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen Bewegungsstörungen, Enzephalopathien und TTCSI unter VGB-Therapie ist aufgrund fehlender Vor- und Nachuntersuchungen sowohl in der vorliegenden als auch in anderen Studien erschwert. Bei jedoch nur inkonstantem Bestehen erscheint ein Zusammenhang unwahrscheinlich.

Es zeichnete sich in der vorliegenden Studie ab, dass die Kinder mit TTCSI ohne VGB-Zusammenhang schwerst neurologisch beeinträchtigte Kinder waren. Nicht nur der Anteil an epileptischen Enzephalopathien und spastischen Tetraparesen,

sondern auch der Anteil an globalen Entwicklungsstörungen war in dieser Gruppe deutlich höher als in den anderen Gruppen, auch wenn die Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichten. Die Kinder in dieser Gruppe hatten mit einer Ausnahme (Kind #13, s.o.) zum Zeitpunkt des MRTs trotz eines medianen Alters von fast 3 Jahren (Median: 32,1 Monate) nur eine minimale motorische Entwicklung erreicht, kein Kind dieser Gruppe konnte zum Zeitpunkt des MRTs frei stehen oder gehen. Der prozentuale Anteil an erreichten Grenzsteinen der motorischen Entwicklung war in dieser Gruppe deutlich niedriger (Median: 14%) als bei Kindern ohne TTCSI und ohne VGB-Therapie (Median: 80%), der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Doch der mediane Abstand vom Alter zum Zeitpunkt des MRTs zum Alter, in dem normalerweise die entsprechenden Grenzsteine erreicht werden, war bei Kindern mit TTCSI ohne VGB (Median: 20,7 Monate) signifikant größer als bei Kindern ohne TTCSI und ohne VGB-Therapie (Median: 1,0 Monat). Da die Kinder der Gruppe ohne TTCSI altersgematcht zur Gruppe mit TTCSI ohne VGB-Therapie waren, kann das Alter den Unterschied nicht beeinflusst haben. Dieser Zusammenhang ließ sich bei Kindern mit TTCSI unter VGB-Therapie nicht reproduzieren, was sicherlich durch das geringe Alter in dieser Gruppe und dem folglich hohen Anteil an noch physiologisch nicht erreichten Grenzsteinen mitbedingt war. Eine spastische Tetraparese und Bewegungsstörungen im Allgemeinen stellen natürlich ungünstigere Voraussetzungen für die motorische Entwicklung eines Kindes dar, allerdings war auch bei den Kindern ohne spastische Tetraparese oder Bewegungsstörung eine globale Entwicklungsstörung mit maximal Erlernen des freien Sitzes bzw. eine schwere Beeinträchtigung der motorischen Funktion zum Zeitpunkt des MRTs zu verzeichnen (Kind #13).

Im Laufe der Evolution gewann der Tractus tegmentalis centralis mit zunehmender Bedeutung immer mehr, aber feinere Fasern im Vergleich zum Tractus rubrospinalis [76]. Während bei niederen Säugetieren vor allem noch der Tractus rubrospinalis mit Ausgangspunkt am magnozellularären Teil des Nucleus ruber die wichtigste und größte extrapyramidalmotorische Bahn zur Kontrolle von Haltung und Bewegung darstellte, ist beim Menschen der Tractus rubrospinalis mit dem magnozellularären Anteil des Nucleus ruber nur noch rudimentär vorhanden und in

seiner Funktion vom hier deutlich kräftigeren Tractus tegmentalis centralis abgelöst [69; 76; 135]. Dieser Wandel wird mit dem Wechsel vom vier- zum zweibeinigen Fortbewegen in Verbindung gebracht [69; 78]. Aguilera-Albesa et al. [2] schlussfolgerten daraus, dass TTCSI den Wechsel zum Überwiegen des parvozellulären Anteils des Nucleus ruber darstellen, somit die Reifung des Tractus tegmentalis centralis widerspiegeln könnten und wichtig für die bipedale Fortbewegung sind. Dazu würde passen, dass TTCSI hauptsächlich in einem Alter auftreten, in dem das freie Gehen erlernt wird, und bei den Kindern der vorliegenden Studie durch fehlendes Erlernen von freiem Stand und Gang charakterisiert waren. Man kann daher spekulieren, dass das im untersuchten Kollektiv beobachtete weitgehend fehlende Erlernen von freiem Stand und Gang bei den Kindern mit TTCSI ohne VGB trotz höheren Alters Ausdruck einer schweren Beeinträchtigung des Tractus tegmentalis centralis sein könnte. Allerdings waren die TTCSI mit einer Ausnahme nur schwach ausgeprägt und zeigten keine Diffusionsrestriktion. Zudem wurden TTCSI ohne VGB-Therapie auch schon bei normal entwickelten und neurologisch gesunden Kindern beschrieben [2; 52; 143].

Kinder mit mehreren MRTs

Bestimmte Zusammenhänge zwischen TTCSI und einer VGB-Therapie sollen im Folgenden noch einmal exemplarisch anhand derjenigen Kinder, die im Untersuchungszeitraum ein weiteres hochaufgelöstes MRT erhalten hatten, dargelegt werden. Die Ausführungen beziehen sich hierbei auf die Abbildung 35 des Kapitels 3.5.

Kind #4 litt an einer symptomatisch fokalen Epilepsie seit dem sechsten Lebensmonat bei fokaler kortikaler Dysplasie des rechten Frontallappens. Die erste MRT-Aufnahme wurde im Alter von 2,6 Jahren durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt zeigte das Kind unter der Therapie mit Topiramaten und Valproat sieben bis zehn BNS-Anfälle sowie zwei bis fünf Absenzen pro Tag. VGB hatte das Kind bislang nicht erhalten und zeigte auch keine T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis oder in anderen Hirnregionen. Klinisch war bereits eine ataktische Bewegungsstörung sichtbar.

Die zweite MRT-Aufnahme erfolgte 8,9 Monate später im Alter von 3,4 Jahren. Das Kind hatte weiterhin eine antikonvulsive Therapie mit Topiramat erhalten. Valproat war allerdings zwischenzeitlich gegen VGB ausgetauscht worden, welches zum Zeitpunkt des zweiten MRTs seit 7,5 Monaten in einer Dosierung von 125,0 mg/kg KG/d verabreicht worden war. Unter dieser Medikation waren auf der zweiten MRT-Aufnahme nun diskontinuierliche TTCSI ohne T2-Signalhyperintensitäten in anderen Hirnstrukturen zu sehen. Die anderen Kinder der vorliegenden Studie mit vergleichbar hohen VGB-Dosierungen und einer Einnahme über einen ähnlich langen Zeitraum hatten hingegen kontinuierliche TTCSI sowie T2-Signalhyperintensitäten in weiteren Hirnstrukturen gezeigt. Das Kind war mit 3,4 Jahren das älteste, bei dem TTCSI unter VGB-Therapie in der vorliegenden Studie noch beobachtet wurden (Median: 1,1 Jahre), was ein Grund für die schwächere Ausprägung der TTCSI und das Fehlen von weiteren T2-Signalhyperintensitäten sein könnte. Auch in der Literatur wurden nur selten T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie nach dem zweiten Geburtstag berichtet (siehe oben). Es könnte folglich sein, dass die TTCSI bei diesem Kind bereits wieder in Rückbildung waren, oder aber, sich gar nicht erst so kräftig wie bei den anderen Kindern ausgebildet hatten.

Zum Zeitpunkt der zweiten MRT-Aufnahme hatte das Kind ca. fünf bis 20 tonische Anfälle, jedoch keine BNS-Anfälle oder Absenzen mehr. Dass bei diesem Kind somit TTCSI erst zu einem Zeitpunkt sichtbar waren, als die BNS-Anfälle bereits sistiert hatten, spricht gegen einen kausalen Zusammenhang von BNS-Anfällen bzw. West-Syndrom und T2-Signalhyperintensitäten bei VGB-Therapie, wie dies von manchen Autoren beschrieben worden war [2; 26; 137].

Eine Verschlechterung der bereits vorbestehenden Ataxie unter VGB-Einnahme bzw. Ausbildung der TTCSI war nicht dokumentiert worden, sodass bei diesem Kind, wie bei den meisten Kindern, von einem asymptomatischen Verlauf auszugehen ist.

Kind #5 wies eine symptomatisch fokale Epilepsie der rechten Hemisphäre seit dem vierten Lebensmonat bei rechtsseitiger biregionaler kortikaler Fehlbildung auf. Nach initialen BNS-Anfällen war dieses Kind zum Zeitpunkt des ersten MRTs im Alter von 5,0 Monaten klinisch anfallsfrei. Das Kind erhielt eine antikonvulsive Therapie aus Topiramat und seit 1,2 Monaten zusätzlich VGB in Höhe von 140,4 mg/kg KG/d. Auf der ersten MRT-Aufnahme zeigten sich trotz der hohen VGB-Dosierung noch keine TTCSI, dafür aber T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber, Substantia nigra und Thalamus. Zudem konnte eine Signalabsenkung in der ADC-Sequenz im Bereich des Thalamus beobachtet werden.

Die anderen drei Kinder der vorliegenden Studie mit erst kurzer VGB-Therapie (Range: 0,9 - 1,9 Monate) wiesen keinerlei T2-Signalhyperintensitäten auf, diese Kinder waren aber auch etwas älter (Range: 14,8 - 18,8 Monate), hatten niedrigere VGB-Tagesdosen erhalten (Range: 48,0 - 100,0 mg/kg KG/d), und zwei Kinder hatten VGB außerdem zum Zeitpunkt des MRTs schon wieder abgesetzt. Kein anderes Kind ohne TTCSI zeigte T2-Signalhyperintensitäten in mehreren Hirnarealen, hingegen waren bei der Hälfte der Kinder mit TTCSI unter VGB-Therapie T2-Signalhyperintensitäten in mehreren Hirnarealen sichtbar (s. 3.1.2). In der Literatur wurden T2-Signalhyperintensitäten u.a. im Thalamus ab vier Wochen nach Beginn einer VGB-Therapie beschrieben [25; 81; 111], sodass davon auszugehen ist, dass die T2-Signalhyperintensitäten auf der ersten MRT-Aufnahme dieses Kindes bereits VGB-bedingt waren.

Die zweite MRT-Aufnahme erfolgte 7,8 Monate später im Alter von 12,8 Monaten. Die Topiramat-Medikation war unverändert und die VGB-Medikation unter reduzierter Dosis (105,3 mg/kg KG/d) fortgeführt worden, sodass zum Zeitpunkt der zweiten MRT-Aufnahme eine gesamte VGB-Einnahmedauer von 9,0 Monaten bestand. Zusätzlich erhielt das Kind dann noch Valproat. Wie bei den anderen Kindern der vorliegenden Studie mit vergleichbar hoher und langer VGB-Therapie in ähnlichem Alter waren bei Kind #5 in der zweiten MRT-Aufnahme dann kontinuierliche TTCSI und mehrere T2-Signalhyperintensitäten in anderen Hirnstrukturen zu sehen. Neben den bereits bei Erst-Aufnahme beobachteten T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber und Substantia nigra stellten sich

zusätzlich T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus dentatus dar, während die T2-Signalhyperintensitäten und Signalabsenkungen in der ADC-Sequenz im Bereich des Thalamus nicht mehr beobachtet werden konnten.

Die T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber, Substantia nigra und Thalamus scheinen den TTCSI bei diesem Kind folglich vorausgegangen zu sein. Leider konnte eine bestimmte zeitliche Abfolge der T2-Signalhyperintensitäten in den unterschiedlichen Hirnstrukturen im Verlauf der VGB-Therapie oder des Alters weder in der vorliegenden noch in anderen Studien bestimmt werden (siehe oben). Eine Dosisreduktion auf ca. 100 mg/kg KG/d schien, zumindest in diesem Fall, nicht ausreichend gewesen zu sein, um eine Rückbildung zu bewirken bzw. bei diesem Kind eher die Entstehung von TTCSI zu verhindern. Hingegen waren in der Literatur vollständige Rückbildungen von T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie nach Dosisreduktion auf unter 90 mg/kg KG/d [112] und sogar unter unverändert fortgeführter VGB-Dosis (≥ 100 mg/kg KG/d) beschrieben worden [26; 137]. Das Verhalten in der Diffusionssequenz war auch schon in anderen Studien variabel bei T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie beschrieben worden (siehe oben).

Zum Zeitpunkt des zweiten MRTs zeigte das Kind ca. zwei myoklonische Anfälle pro Tag, die BNS-Anfälle konnten nach wie vor nicht mehr beobachtet werden. Wie auch bei Kind #4 waren somit bei Darstellung der TTCSI keine BNS-Anfälle mehr nachweisbar, was einen kausalen Zusammenhang noch unwahrscheinlicher wirken lässt.

Kind #6 litt an einer symptomatisch fokalen Epilepsie bei fokal kortikaler Dysplasie der rechten Hemisphäre. Die erste MRT-Aufnahme wurde im Alter von 17,6 Monaten durchgeführt. Das Kind nahm zu diesem Zeitpunkt eine Kombinationstherapie aus Topiramaten und Valproat ein und zeigte hierunter zwei bis drei tonische Anfälle pro Tag. VGB hatte das Kind bis dahin noch nie eingenommen. Dennoch zeigten sich bereits auf der ersten MRT-Aufnahme TTCSI sowie T2-Signalhyperintensitäten und ein abgesenktes ADC-Signal im Bereich des Nucleus ruber. Wie auch bei den anderen Kindern der vorliegenden Studie mit

TTCSI ohne VGB-Therapie waren die TTCSI bei Kind #6 lediglich diskontinuierlich ausgeprägt und mit T2-Signalhyperintensitäten in nur einer weiteren Hirnstruktur kombiniert.

Kurz nach der ersten MRT-Aufnahme wurde bei dem Kind eine VGB-Therapie in Höhe von 41,0 mg/kg KG/d für 2,2 Monate durchgeführt – 3,5 Monate nach Absetzen von VGB, entsprechend 5,8 Monate nach der ersten MRT-Aufnahme, erfolgte im Alter von 23,4 Monaten eine zweite MRT-Aufnahme. Hier zeigten sich weiterhin diskontinuierliche TTCSI, welche nun auf insgesamt mehr Schichten zu sehen waren. T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tementalis centralis konnten nicht mehr beobachtet werden, allerdings waren Nucleus ruber und Substantia nigra aus technischen Gründen nicht mehr beurteilbar. Das Kind hatte zusätzlich zu VGB noch Valproat, Topiramate und Lacosamid erhalten.

Da bei diesem Kind bereits vor Beginn der VGB-Medikation TTCSI zu sehen waren, ist hier nicht von einem Effekt durch VGB auszugehen. Das Alter von Kind #6 war zum Zeitpunkt der ersten MRT-Aufnahme im Vergleich zu den anderen Kindern mit TTCSI ohne VGB-Zusammenhang der vorliegenden und anderer Studien eher noch etwas jung. Beim zweiten MRT fügte sich das Kind altersmäßig mit 2,0 Jahren jedoch gut zu den anderen Kindern mit TTCSI ohne VGB-Therapie ein (1,5 - 5,9 Jahre). Ein relevanter Effekt im Sinne von neuen T2-Signalhyperintensitäten auf den zweiten MRT-Aufnahmen durch die zwischenzeitlich erfolgte VGB-Therapie wäre bei diesem Kind aufgrund der nur niedrigen VGB-Dosierung, der bereits länger als 4 Wochen zurückliegenden letzten Einnahme und des (für TTCSI im Rahmen einer VGB-Therapie) bereits grenzwertig hohen Alters eher nicht zu erwarten gewesen.

Kind #7 wies eine symptomatisch fokale Epilepsie bei komplexer bihemisphärischer Anlagestörung auf. Das erste MRT erfolgte im Alter von 8,4 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt hatte das Kind bereits seit 5,6 Monaten VGB in Höhe von 89,9 mg/kg KG/d in Kombination mit Topiramate eingenommen. Unter dieser antikonvulsiven Medikation war das Kind seit ca. 2 Monaten klinisch anfallsfrei, nachdem es initial BNS-Anfälle gezeigt hatte. In dem ersten MRT stellten sich diskontinuierliche TTCSI sowie T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber dar.

Im Gegensatz dazu hatte Kind #8 der vorliegenden Studie VGB in ähnlichem Alter (9,2 Monate) und über einen nahezu identisch langen Zeitraum (6,0 Monate), jedoch in deutlich höherer Dosierung (141,5 mg/kg KG/d) erhalten und wies kontinuierliche TTCSI sowie ebenfalls T2-Signalhyperintensitäten im Nucleus ruber auf. Bei Kind #1 der vorliegenden Studie waren bereits nach nur 4,3 Monaten VGB-Einnahme in höherer Dosierung (128,9 mg/kg KG/d) bei einem Alter von 7,2 Monaten kontinuierliche TTCSI sichtbar. Dies verdeutlicht noch einmal den Einfluss der VGB-Tagesdosis auf Vorhandensein und Ausprägung der TTCSI, wie es schon von anderen Autoren für T2-Signalhyperintensitäten in anderen Hirnstrukturen im Rahmen einer VGB-Therapie beschrieben wurde [50; 81; 137].

Die zweite MRT-Aufnahme bei Kind #7 erfolgte 6,6 Monate später im Alter von 15,0 Monaten. Bei in höherer Dosierung (102,0 mg/kg KG/d) fortgesetzter VGB-Therapie und einer gesamten VGB-Einnahmedauer von 12,2 Monaten konnten nun kontinuierliche TTCSI beobachtet werden. Zusätzlich zeigten sich T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber, Thalamus, Nucleus dentatus und Hypothalamus. Die antikonvulsive Medikation mit VGB und Topiramate war bei Kind #7 zum Zeitpunkt des zweiten MRTs um Levetiracetam und Clobazam erweitert sowie eine Taurin-Substitution begonnen worden. Unter dieser Medikation hatte das Kind alle vier bis sechs Wochen einen tonischen Anfall.

Auch bei VGB-Tagesdosen von 100 mg/kg KG/d können sich demnach nach ausreichend langer Einnahmedauer intensive und ausgedehnte T2-Signalhyperintensitäten entwickeln. Lediglich ein Kind (#3) zeigte unter VGB-Therapie T2-Signalhyperintensitäten in noch mehr Hirnstrukturen (5) als Kind #7 auf der zweiten MRT-Aufnahme. Nur bei diesen beiden Kindern war auch eine Signalabsenkung in der ADC-Sequenz im Bereich des Tractus tegmentalis centralis sichtbar und könnte somit das Äquivalent einer besonders starken Ausprägung von VGB-bedingten T2-Signalhyperintensitäten darstellen. Hinweise, dass BNS-Anfälle mit einem Vorhandensein von TTCSI auf MRT-Aufnahmen zusammenhängen, ergaben sich auch bei diesem Kind nicht, da nach Sistieren der BNS-Anfälle die Intensität der TTCSI sogar noch zunahm.

Kind #18 wies eine symptomatisch fokale Epilepsie der rechten Hemisphäre bei multiregionaler bihemisphärischer Hirnfehlbildung (fokale kortikale Dysplasie und Polymikrogyrie) auf, welche sich im Rahmen eines West-Syndroms im Alter von drei Monaten manifestiert hatten. Die Anfallsfrequenz betrug zum Zeitpunkt des ersten MRTs unter einer Kombinationstherapie aus Ethosuximid und Topiramamat vier bis acht BNS-Anfälle pro Tag. Ein Therapieversuch mit VGB in Höhe von 121,2 mg/kg KG/d war für 2,9 Monate bis 7,1 Monate vor der ersten MRT-Aufnahme unternommen worden. Diese erste MRT-Aufnahme wurde im Alter von 14,4 Monaten durchgeführt und ergab wie bei anderen Kindern mit länger zurückliegender VGB-Therapie keine T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tementalis centralis oder in anderen Hirnstrukturen – selbst bei ehemals hoher Dosierung und relevantem Altersbereich (< 24 Monate).

Die zweite MRT-Aufnahme erfolgte im Alter von 18,8 Monaten. Bis 1,0 Monat zuvor war für insgesamt 1,7 Monate ein erneuter VGB-Therapieversuch unternommen worden. VGB wurde hierbei in einer Dosis von 100 mg/kg KG/d verabreicht. Zum Zeitpunkt des MRTs erhielt das Kind noch eine antikonvulsive Dreifachkombination aus Topiramamat, Lacosamid und Clobazam. Hierunter zeigten sich ca. zehn bis 15 tonische und nicht-klassifizierbare Anfälle pro Tag. Auf der zweiten MRT-Aufnahme zeigten sich ebenfalls keine TTCSI oder T2-Signalhyperintensitäten in anderen Gehirnarealen. Angesichts des einmonatigen Abstands zwischen Absetzen von VGB und MRT-Aufnahme und des schon eher grenzwertig hohen Alters im Vergleich zu anderen Kindern mit TTCSI unter VGB-Therapie, war dies auch zu erwarten. Obwohl zum Zeitpunkt des ersten MRTs noch BNS-Anfälle vorlagen, waren keine T2-Signalhyperintensitäten auf den MRT-Aufnahmen zu sehen. Auch vor dem Hintergrund der Verläufe der anderen Kinder erscheint ein Einfluss der BNS-Anfälle bzw. eines West-Syndroms auf die Entstehung von T2-Signalhyperintensitäten nicht sehr wahrscheinlich.

Empfehlungen für den klinischen Alltag

T2-Signalhyperintensitäten im Rahmen einer VGB-Therapie sind keine Seltenheit, verlaufen aber oft oder möglicherweise immer asymptomatisch. In der Literatur gibt es mehrere Fallbeschreibungen von akuter VGB-Enzephalopathie, bei denen eine MRT-Abklärung erfolgte und T2-Signalhyperintensitäten identifiziert und folglich mit dem enzephalopathischen Zustand in Verbindung gebracht wurden. Allerdings ist zu hinterfragen, ob hier tatsächlich ein kausaler Zusammenhang besteht – dies kann weder bewiesen noch widerlegt werden. VGB sollte in diesen Situationen ohnehin immer abgesetzt werden, unabhängig von den Ergebnissen einer MRT-Untersuchung.

Werden bei Kindern mit VGB-Therapie T2-Signalhyperintensitäten im MRT ohne Vorliegen von akuten klinischen Auffälligkeiten entdeckt, stellt sich die Frage, ob VGB abgesetzt werden sollte. Angesichts des nach wie vor unbekanntes Pathomechanismus und histopathologischen Korrelat, und damit Unklarheit bezüglich der Langzeitfolgen, muss eine gewissenhafte Überprüfung des Effekts auf die Anfallssituation eines jeden Kindes erfolgen, wenn sich T2-Signalhyperintensitäten im Verlauf einer VGB-Therapie darstellen. Da VGB aber oft eine deutliche Verbesserung von Anfallssituation und EEG-Befund [58] insbesondere bei schweren Epilepsieformen wie dem West-Syndrom [3; 5; 14; 19; 29; 39; 66] und den medikamentös meist nur schlecht behandelbaren Epilepsien [115] bei Hirnfehlbildungen [131] oder tuberöser Sklerose [3; 14; 30; 38; 53; 64; 77] erzielt, wird der Einsatz von VGB weiterhin berechtigt bleiben.

Bei TTCSI ohne Zusammenhang mit einer VGB-Therapie sollten insbesondere bei weiteren MRT-Auffälligkeiten mit Veränderungen der weißen Substanz und T2-Signalhyperintensitäten der Basalganglien Untersuchungen auf (neuro-)metabolische Erkrankungen erfolgen. Die Relevanz von isolierten TTCSI ist weiterhin unklar. Sie können sowohl bei neurologisch gesunden als auch bei schwerst neurologisch beeinträchtigten Kindern vorgefunden werden.

Limitationen

Diese Studie weist gewisse Limitationen auf. Am stärksten fällt diesbezüglich die retrospektive Studiengestaltung ins Gewicht. Hierdurch fehlten bei einigen Kindern Informationen zu den untersuchten Kriterien. Viele Angaben basierten auf den anamnestisch erhobenen Aussagen der Eltern und konnten nicht standardisiert erfasst werden. Eine standardisierte oder gar randomisierte Medikationsauswahl, Dosierung und Einnahmedauer waren nicht möglich. Auch stellt die berechnete kumulative VGB-Dosis lediglich eine Hochrechnung anhand der Tagesdosis zum Zeitpunkt des MRTs und der Einnahmedauer dar. Eine Berücksichtigung von geringeren Dosierungen in der Ein- und Ausdosierungsphase sowie Dosisanpassungen und Gewichtsveränderungen im Verlauf konnten aufgrund oft unvollständiger Dokumentation diesbezüglich nicht erfolgen. Ebenso war eine systematische klinische Untersuchung mit speziellem Augenmerk auf potenzielle klinische Korrelate nicht möglich, wodurch eventuell milde Bewegungsstörungen nicht bemerkt oder auch als Teil der Grunderkrankung fehlgedeutet wurden. Insgesamt standen in dem untersuchten Kollektiv auch nur eine absolut gesehen geringe Anzahl von Kindern mit T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tementalis centralis sowie Kontrollaufnahmen zur Verfügung. MRT-Aufnahmen von neurologisch gesunden Kindern als Kontrollgruppe konnten nicht ausgewertet werden.

Weitere Studien sind erforderlich, um den exakten Zeitverlauf von T2-Signalhyperintensitäten während einer VGB-Therapie sowie die Korrelation zu Symptomen zu determinieren. Auch wäre die Identifizierung von begünstigenden Faktoren bei TTCSI ohne VGB-Einnahme und die Untersuchung der Reversibilität wünschenswert.

5 Zusammenfassung

T2-Signalhyperintensitäten im Tegmentum pontis werden in neuropädiatrischen MRTs immer wieder beobachtet, sind jedoch bislang nur ungenau beschrieben und ätiologisch nicht gut verstanden. Ziele der vorliegenden Arbeit waren eine bessere anatomische und ätiologische Zuordnung solcher T2-Signalhyperintensitäten in einem pädiatrisch-epileptologischen Kollektiv. Dazu wurden 223 hochaufgelöste MRTs von 216 epilepsiekranken Kindern und Jugendlichen (zum Zeitpunkt des MRTs 5,0 Monate - 25,5 Jahre alt) sowie deren Krankenakten retrospektiv analysiert.

T2-Signalhyperintensitäten im Tegmentum pontis wurden bei 14 von 216 Kindern gefunden (7%), alle lagen im Altersbereich von 5 Monaten bis 6 Jahren. Anatomisch konnten sie eindeutig dem Tractus tegmentalis centralis zugeordnet werden. Es zeigte sich eine Assoziation zur Einnahme von Vigabatrin (VGB): Kinder mit VGB-Therapie zeigten signifikant häufiger T2-Signalhyperintensitäten als Kinder ohne VGB-Therapie (6/18 vs. 8/202; $p < 0,005$). Außerdem waren die Kinder mit T2-Signalhyperintensitäten und VGB-Therapie jünger als Kinder mit T2-Signalhyperintensitäten ohne VGB-Therapie (median 1,1 Jahre vs. median 2,7 Jahre). Dabei begünstigten junges Alter und VGB-Therapie statistisch unabhängig voneinander das Auftreten dieser T2-Signalhyperintensitäten.

In Assoziation zu einer VGB-Therapie traten T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis erst ab einer Einnahmedauer von mehreren Wochen und insbesondere unter hohen Tagesdosen ($> 100 \text{ mg/kg KG/d}$) auf. Hingegen zeigte sich kein Zusammenhang mit der kumulativen VGB-Dosis. Häufig stellten sich die T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis kräftig hyperintens dar, mit zusätzlichen T2-Signalhyperintensitäten in Nucleus ruber, Substantia nigra, Thalamus, Nucleus dentatus, Globus pallidus und/oder Hypothalamus. Die T2-Signalhyperintensitäten waren nach Absetzen von VGB reversibel. Offenbar waren die T2-Signalhyperintensitäten asymptomatisch, in Einzelfällen konnte ein Zusammenhang zu einer akuten neurologischen Symptomatik in Form von Bewegungsstörungen und einer akuten Enzephalopathie jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Da der genaue Pathomechanismus (diskutiert wird ein intramyelinisches Ödem durch Vakuolenbildung) und somit auch die möglichen Langzeitfolgen weiterhin ungeklärt bleiben, sollte bei Auftreten von VGB-assoziierten T2-Signalhyperintensitäten die Effektivität der VGB-Therapie kritisch hinterfragt und nur bei guter Wirksamkeit und in der niedrigsten effektiven Dosis fortgeführt werden.

Darüber hinaus waren T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis auch ohne VGB-Therapie zu sehen, wenngleich deutlich seltener (8/202; 4%) und bei etwas älteren Kindern (Median: 2,7 Jahre). Diese T2-Signalhyperintensitäten waren im Gegensatz zu VGB-assoziierten Veränderungen schwächer hyperintens und gingen nicht oder nur vereinzelt mit T2-Signalhyperintensitäten in anderen Hirnstrukturen einher.

Weder mit noch ohne VGB-Therapie konnte eine Assoziation zu vorbeschriebenen Erkrankungen mit T2-Signalhyperintensitäten im dorsalen Hirnstamm bzw. im Tractus tegmentalis centralis gefunden werden [(neuro-)metabolische Erkrankungen, West-Syndrom, Cerebralparese], ebenso wenig eine Assoziation zu anderen Grunderkrankungen, einer hochaktiven Epilepsie oder anderen Antiepileptika. Auffallend war eine deutlich schlechtere motorische Entwicklung der Kinder mit T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis ohne VGB-Therapie im Vergleich zu den VGB-behandelten Kindern mit T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis.

Das ähnliche Erscheinungsbild von T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis mit und ohne VGB-Therapie, bei Stoffwechselerkrankungen und bei Kindern mit Cerebralparese einerseits sowie der enge Altersbezug andererseits suggerieren eine gemeinsame pathomechanistische „Endstrecke“ in Form einer maturationsabhängigen Vulnerabilität des Tractus tegmentalis centralis gegenüber verschiedenen Noxen – insbesondere gegenüber Vigabatrin.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Agosti R, Yasargil G, Egli M, Wieser HG, Wiestler OD (1990) Neuro-pathology of a human hippocampus following long-term treatment with vigabatrin: lack of microvacuoles. *Epilepsy Res* 6(2): 166-170.
- [2] Aguilera-Albesa S, Poretti A, Honnef D, Aktas M, Yoldi-Petri ME, Huisman TAGM, Häusler M (2012) T2 hyperintense signal of the central tegmental tracts in children: disease or normal maturational process? *Neuroradiology* 54(8): 863-871.
- [3] Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, Wood S (1996) Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a european retrospective survey. *Epilepsia* 37(7): 638-642.
- [4] Anderson PJ, Leuzzi V (2010) White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 99(Suppl 1): 3-9.
- [5] Appleton RE, Peters ACB, Mumford JP, Shaw DE (1999) Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 40(11): 1627-1633.
- [6] Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (2016) S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ I (Synonym: Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz). Zweite Revision [zitiert am 05.03.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-018l_S3_Glutarazidurie_Typ_I_2016-07.pdf.
- [7] Ben-Ari Y (2006) Basic developmental rules and their implications for epilepsy in the immature brain. *Epileptic Disord* 8(2): 91-102.
- [8] Brody BA, Kinney HC, Kloman AS, Gilles FH (1987) Sequence of central nervous system myelination in human infancy: I. An autopsy study of myelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 46(3): 283-301.
- [9] Butler WH (1989) The neuropathology of vigabatrin. *Epilepsia* 30(Suppl 3): 15-17.
- [10] Butler WH, Ford GP, Newberne JW (1987) A study of the effects of vigabatrin on the central nervous system and retina of Sprague Dawley and Lister-Hooded rats. *Toxicol Pathol* 15(2): 143-148.
- [11] Camposano SE, Major P, Halpern E, Thiele EA (2008) Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 49(7): 1186-1191.
- [12] Cannon DJ, Butler WH, Mumford JP, Lewis PJ (1991) Neuropathologic findings in patients receiving long-term vigabatrin therapy for chronic intractable epilepsy. *J Child Neurol* 6(Suppl 2): 17-24.
- [13] Cartagena AM, Young GB, Lee DH, Mirsattari SM (2014) Reversible and irreversible cranial MRI findings associated with status epilepticus. *Epilepsy Behav* 33: 24-30.

- [14] Chiron C, Dulac O, Beaumont D, Palacios L, Pajot N, Mumford J (1991) Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 6(Suppl 2): 52-59.
- [15] Choi EY, Jang SH, Choi SY (1996) Human brain GABA transaminase is immunologically distinct from those of other mammalian brains. *Neurochem Int* 28(5-6): 597-600.
- [16] Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R, Chen BC, Phelps ME (1992) Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol* 31(2): 212-219.
- [17] Cocito L, Maffini M, Loeb C (1992) MRI findings in epileptic patients on vigabatrin for more than 5 years. *Seizure* 1(3): 163-165.
- [18] Cohen JA, Fisher RS, Brigell MG, Peyster RG, Sze G (2000) The potential for vigabatrin-induced intramyelinic edema in humans. *Epilepsia* 41(2): 148-157.
- [19] Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Lux AL, Newton RW, O'Callaghan FJK, Verity CM, Osborne JP (2010) Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child* 95(5): 382-386.
- [20] de Armond SJ, Fusco MM, Dewey MM (1989) Structure of the human brain: a photographic atlas. 3. Aufl. New York: Oxford University Press, 94-110.
- [21] de Carvalho Neto A, de Mattos Coelho LO, Ono SE, de Souza Crippa AC (2011) Treatment of West syndrome with vigabatrin: reversible MRI signal changes. *Arq Neuropsiquiatr* 69(6): 998.
- [22] Derinkuyu BE, Ozmen E, Akmaz-Unlu H, Altinbas NK, Gurkas E, Boyunaga O (2017) A magnetic resonance imaging finding in children with cerebral palsy: symmetrical central tegmental tract hyperintensity. *Brain Dev* 39(3): 211-217.
- [23] Desguerre I, Marti I, Valayannopoulos V, Bahi-Buisson N, Dulac O, Plouin P, Delonlay P, Hertz-Pannier L, Boddaert N (2008) Transient magnetic resonance diffusion abnormalities in West syndrome: the radiological expression of non-convulsive status epilepticus? *Dev Med Child Neurol* 50(2): 112-116.
- [24] di Bonaventura C, Bonini F, Fattouch J, Mari F, Petrucci S, Carni M, Tinelli E, Pantano P, Bastianello S, Maraviglia B, Manfredi M, Prencipe M, Giallonardo AT (2009) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with partial status epilepticus. *Epilepsia* 50(Suppl 1): 45-52.

- [25] Dill P, Datta AN, Weber P, Schneider J (2013) Are vigabatrin induced T2 hyperintensities in cranial MRI associated with acute encephalopathy and extrapyramidal symptoms? *Eur J Paediatr Neurol* 17(3): 311-315.
- [26] Dracopoulos A, Widjaja E, Raybaud C, Westall CA, Snead OC (2010) Vigabatrin-associated reversible MRI signal changes in patients with infantile spasms. *Epilepsia* 51(7): 1297-1304.
- [27] Dubey M, Bugiani M, Ridder MC, Postma NL, Brouwers E, Polder E, Jacobs JG, Baayen JC, Klooster J, Kamermans M, Aardse R, de Kock CPJ, Dekker MP, van Weering JRT, Heine VM, Abbink TEM, Scheper GC, Boor I, Lodder JC, Mansvelter HD, van der Knaap MS (2015) Mice with megalencephalic leukoencephalopathy with cysts: a developmental angle. *Ann Neurol* 77(1): 114-131.
- [28] Dulac O, Chiron C, Luna D, Cusmai R, Pajot N, Beaumont D, Mondragon S (1991) Vigabatrin in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 6(Suppl 2): 30-37.
- [29] Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, Torri SA, Sagar SM, Collins SD (2010) Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol* 25(11): 1340-1347.
- [30] Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J (2001) Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 57(8): 1416-1421.
- [31] Fong CY, Osborne JP, Edwards SW, Hemingway C, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Kneen R, Likeman M, Lux AL, Mordekar SR, Murugan V, Newton RW, Pike M, Quinn M, Spinty S, Vassallo G, Verity CM, Whitney A, O'Callaghan FJK (2013) An investigation into the relationship between vigabatrin, movement disorders, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 55(9): 862-867.
- [32] Fukui T, Ichikawa H, Sugita K, Tsukagoshi H (1995) Intention tremor and olivary enlargement: clinico-radiological study. *Intern Med* 34(11): 1120-1125.
- [33] Gaily E, Jonsson H, Lappi M (2009) Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. *Epilepsia* 50(2): 206-216.
- [34] Gibson JP, Yarrington JT, Loudy DE, Gerbig CG, Hurst GH, Newberne JW (1990) Chronic toxicity studies with vigabatrin, a GABA-transaminase inhibitor. *Toxicol Pathol* 18(2): 225-238.
- [35] Graham D (1989) Neuropathology of vigabatrin. *Br J Clin Pharmacol* 27(Suppl 1): 43-45.
- [36] Haas-Lude K, Wolff M, Riethmüller J, Niemann G, Krägeloh-Mann I (2000) Acute encephalopathy associated with vigabatrin in a six-month-old girl. *Epilepsia* 41(5): 628-630.

- [37] Hammond EJ, Ballinger WE, Lu L, Wilder BJ, Uthman BM, Reid SA (1992) Absence of cortical white matter changes in three patients undergoing long-term vigabatrin therapy. *Epilepsy Res* 12(3): 261-265.
- [38] Hancock EC, Osborne JP (1999) Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol* 14(2): 71-74.
- [39] Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW (2013) Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*(6): CD001770.
- [40] Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A, Maier EM, Assmann B, Baric I, Troncoso M, Mühlhausen C, Zschocke J, Boy NPS, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S (2009) Dynamic changes of striatal and extra-striatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain* 132(7): 1764-1782.
- [41] Hauw JJ, Boutry JM, Sun P, Sazdovitch V, Duyckaerts C (1989) Effects of vigabatrin and of GABA on myelinated rat cerebellar cultures: preliminary data. *Br J Clin Pharmacol* 27(Suppl 1): 47-52.
- [42] Hayashi M (2001) Neuropathology of the limbic system and brainstem in West syndrome. *Brain Dev* 23(7): 516-522.
- [43] Hernández Vega Y, Kaliakatsos M, U-King-Im J-M, Lascelles K, Lim M (2014) Reversible vigabatrin-induced life-threatening encephalopathy. *JAMA Neurol* 71(1): 108-109.
- [44] Herranz JL, Arteaga R, Farr IN, Valdizan E, Beaumont D, Armijo JA (1991) Dose-response study of vigabatrin in children with refractory epilepsy. *J Child Neurol* 6(Suppl 2): 45-51.
- [45] Hirabayashi K, Shiohara M, Yamada K, Sueki A, Ide Y, Takeuchi K, Hagimoto R, Kinoshita T, Yabuhara A, Mudd SH, Koike K (2013) Neurologically normal development of a patient with severe methionine adenosyltransferase I/III deficiency after continuing dietary methionine restriction. *Gene* 530(1): 104-108.
- [46] Horton M, Rafay M, del Bigio MR (2009) Pathological evidence of vacuolar myelinopathy in a child following vigabatrin administration. *J Child Neurol* 24(12): 1543-1546.
- [47] Hsieh DT, Thiele EA (2013) Vigabatrin-related magnetic resonance imaging abnormalities in an infant with tuberous sclerosis complex and infantile spasms. *J Pediatr* 162(1): 215.
- [48] Huang Y-C, Weng H-H, Tsai Y-t, Huang Y-C, Hsiao M-C, Wu C-Y, Lin Y-H, Hsu H-L, Lee J-D (2009) Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. *Epilepsy Res* 86(1): 72-81.
- [49] Hussain K, Walsh TJ, Chazen JL (2016) Brain MRI findings with vigabatrin therapy: case report and literature review. *Clin Imaging* 40(1): 180-182.

- [50] Hussain SA, Tsao J, Li M, Schwarz MD, Zhou R, Wu JY, Salamon N, Sankar R (2017) Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. *Epilepsia* 58(4): 674-682.
- [51] Ifergane G, Masalha R, Zigulinski R, Merkin L, Wirguin I, Herishanu YO (1998) Acute encephalopathy associated with vigabatrin monotherapy in patients with mild renal failure. *Neurology* 51(1): 314-315.
- [52] Işık U, Dinçer A (2017) Central tegmentum tract hyperintensities in pediatric neurological patients: incidence or coincidence. *Brain Dev* 39(5): 411-417.
- [53] Iyer A, Appleton R (2016) Improving outcomes in infantile spasms: role of pharmacotherapy. *Paediatr Drugs* 18(5): 357-366.
- [54] Jackson GD, Grünewald RA, Connelly A, Duncan JS (1994) Quantitative MR relaxometry study of effects of vigabatrin on the brains of patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 18(2): 127-137.
- [55] Jackson GD, Williams SR, Weller RO, van Bruggen N, Preece NE, Williams SC, Butler WH, Duncan JS (1994) Vigabatrin-induced lesions in the rat brain demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *Epilepsy Res* 18(1): 57-66.
- [56] Jackson MC, Jafarpour S, Klehm J, Thome-Souza S, Coughlin F, Kapur K, Loddenkemper T (2017) Effect of vigabatrin on seizure control and safety profile in different subgroups of children with epilepsy. *Epilepsia* 58(9): 1575-1585.
- [57] Jain P, Alwadh R, Kumar V (2016) Reversible MRI changes in an infant with epileptic spasms on low dose vigabatrin. *Indian J Pediatr* 83(9): 1049-1050.
- [58] James Willmore L, Abelson MB, Ben-Menachem E, Pellock JM, Donald Shields W (2009) Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia* 50(2): 163-173.
- [59] Jan W, Zimmerman RA, Wang ZJ, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM (2003) MR diffusion imaging and MR spectroscopy of maple syrup urine disease during acute metabolic decompensation. *Neuroradiology* 45(6): 393-399.
- [60] John RA, Rimmer EM, Williams J, Cole G, Fowler LJ, Richens A (1987) Micro-vacuolation in rat brains after long term administration of GABA-transaminase inhibitors: comparison of effects of ethanalamine-O-sulphate and vigabatrin. *Biochem Pharmacol* 36(9): 1467-1473.
- [61] Khong P-L, Lam BCC, Chung BHY, Wong K-Y, Ooi G-C (2003) Diffusion-weighted MR imaging in neonatal nonketotic hyperglycinemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 24(6): 1181-1183.

- [62] Kim JA, Chung JI, Yoon PH, Kim DI, Chung TS, Kim EJ, Jeong EK (2001) Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 22(6): 1149-1160.
- [63] Kinney HC, Brody BA, Kloman AS, Gilles FH (1988) Sequence of central nervous system myelination in human infancy: II. Patterns of myelination in autopsied infants. *J Neuropathol Exp Neurol* 47(3): 217-234.
- [64] Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, Ryan N, Leister E, Loddenkemper T, Grinspan Z, Hartman AL, Kossoff EH, Gaillard WD, Mytinger JR, Joshi S, Shellhaas RA, Sullivan J, Dlugos D, Hamikawa L, Berg AT, Millichap J, Nordli DR, Wirrell E (2016) Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol* 79(3): 475-484.
- [65] Lüders H-O, Noachtar S (1994) Atlas und Klassifikation der Elektroenzephalographie: Einführung in die EEG-Auswertung. Wehr: Ciba-Geigy, 16-17.
- [66] Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJK, Verity CM, Osborne JP (2004) The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 364(9447): 1773-1778.
- [67] Maguire MJ, Hemming K, Wild JM, Hutton JL, Marson AG (2010) Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia* 51(12): 2423-2431.
- [68] Malik SI, Hernandez AW (2011) Peri-ictal imaging in focal status epilepticus. *Pediatr Neurol* 45(2): 138-139.
- [69] Massion J (1988) Red nucleus: past and future. *Behav Brain Res* 28(1-2): 1-8.
- [70] Medici C, Varacchi C, Gonzalez G, Lemes A, Cerisola A, Pedemonte V, Blau N (2013) Unusual case of phenylketonuria with atypical brain magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol* 28(11): 1496-1499.
- [71] Michaelis R, Barner M, Asenbauer B (1994) Hierarchische oder individuelle Strategien der motorischen Entwicklung? In: Todt H, Heinicke D (Hrsg.). Aktuelle Neuropädiatrie 1993: extrapyramidale Syndrome, Epileptogenese – epileptogene Hirnschäden, kongenitale Myopathien. Wehr: Ciba-Geigy, 313-316.
- [72] Milh M, Villeneuve N, Chapon F, Pineau S, Lamoureux S, Livet M-O, Bartoli C, Hugononq C, Mancini J, Chabrol B, Girard N (2009) Transient brain magnetic resonance imaging hyperintensity in basal ganglia and brain stem of epileptic infants treated with vigabatrin. *J Child Neurol* 24(3): 305-315.

- [73] Mohammad SA, Abdelkhalek HS, Ahmed KA, Zaki OK (2015) Glutaric aciduria type 1: neuroimaging features with clinical correlation. *Pediatr Radiol* 45(11): 1696-1705.
- [74] Muñoz A, Mateos F, Simón R, García-Silva MT, Cabello S, Arenas J (1999) Mitochondrial diseases in children: neuroradiological and clinical features in 17 patients. *Neuroradiology* 41(12): 920-928.
- [75] Murdoch S, Shah P, Jampana R (2016) The Guillain-Mollaret triangle in action. *Pract Neurol* 16(3): 243-246.
- [76] Nathan PW, Smith MC (1982) The rubrospinal and central tegmental tracts in man. *Brain* 105(2): 223-269.
- [77] O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Likeman M, Lux AL, Mackay M, Mallick AA, Newton RW, Nolan M, Pressler R, Rating D, Schmitt B, Verity CM, Osborne JP (2017) Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol* 16(1): 33-42.
- [78] Onodera S, Hicks TP (2009) A comparative neuroanatomical study of the red nucleus of the cat, macaque and human. *PLoS One* 4(8): e6623.
- [79] Paljärvi L, Vapalahti M, Sivenius J, Riekkinen and Paavo (1990) Neuro-pathological findings in 5 patients with vigabatrin treatment. *Neurology* 40(Suppl 1): 157.
- [80] Pearl PL, Molloy-Wells E, McClintock WM, Vezina LG, Conry JA, Elling NJ, Tsuchida T, Heath C, Cushner-Weinstein S, Kolodgie M, Weinstein SL, Gaillard WD (2006) MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy: higher risk in infants? *Epilepsia* 47(Suppl 4): 14.
- [81] Pearl PL, Vezina LG, Saneto RP, McCarter R, Molloy-Wells E, Heffron A, Trzcinski S, McClintock WM, Conry JA, Elling NJ, Goodkin HP, de Menezes MS, Ferri R, Gilles E, Kadom N, Gaillard WD (2009) Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. *Epilepsia* 50(2): 184-194.
- [82] Pedersen B, Højgaard K, Dam M (1987) Vigabatrin: no microvacuoles in a human brain. *Epilepsy Res* 1(1): 74-76.
- [83] Peyster RG, Sussman NM, Hershey BL, Heydorn WE, Meyerson LR, Yarrington JT, Gibson JP (1995) Use of ex vivo magnetic resonance imaging to detect onset of vigabatrin-induced intramyelinic edema in canine brain. *Epilepsia* 36(1): 93-100.
- [84] Preece NE, Houseman J, King MD, Weller RO, Williams SR (2004) Development of vigabatrin-induced lesions in the rat brain studied by magnetic resonance imaging, histology, and immunocytochemistry. *Synapse* 53(1): 36-43.
- [85] Qiao M, Malisza KL, del Bigio MR, Kozlowski P, Seshia SS, Tuor UI (2000) Effect of long-term vigabatrin administration on the immature rat brain. *Epilepsia* 41(6): 655-665.

- [86] Riekkinen PJ, Pitkanen A, Ylinen A, Sivenius J, Halonen T (1989) Specificity of vigabatrin for the GABAergic system in human epilepsy. *Epilepsia* 30(Suppl 3): 18-22.
- [87] Riikonen R, Rener-Primec Z, Carmant L, Dorofeeva M, Hollody K, Szabo I, Krajnc BS, Wohlrab G, Sorri I (2015) Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol* 57(1): 60-67.
- [88] Roland EH, Hill A, Norman MG, Flodmark O, MacNab AJ (1988) Selective brainstem injury in an asphyxiated newborn. *Ann Neurol* 23(1): 89-92.
- [89] Rossi A, Biancheri R, Bruno C, Di Rocco M, Calvi A, Pessagno A, Tortori-Donati P (2003) Leigh Syndrome with COX deficiency and SURF1 gene mutations: MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 24(6): 1188-1191.
- [90] Sakai Y, Kira R, Torisu H, Ihara K, Yoshiura T, Hara T (2006) Persistent diffusion abnormalities in the brain stem of three children with mitochondrial diseases. *AJNR Am J Neuroradiol* 27(9): 1924-1926.
- [91] Sälke-Kellermann A, Baier H, Rambeck B, Boenigk HE, Wolf P (1993) Acute encephalopathy with vigabatrin. *Lancet* 342(8864): 185.
- [92] Satoh J, Mizutani T, Morimatsu Y (1986) Neuropathology of the brainstem in age-dependent epileptic encephalopathy – especially of cases with infantile spasms. *Brain Dev* 8(4): 443-449.
- [93] Schechter PJ (1989) Clinical pharmacology of vigabatrin. *Br J Clin Pharmacol* 27(Suppl 1): 19-22.
- [94] Schonstedt V, Stecher X, Venegas V, Silva C (2015) Vigabatrin-induced MRI changes associated with extrapyramidal symptoms in a child with infantile spasms. *Neuroradiol J* 28(5): 515-518.
- [95] Schropp C, Staudt M, Staudt F, Bise K, Obletter N, Breit A, Weinmann HM (1994) Delayed myelination in children with West syndrome: an MRI-study. *Neuropediatrics* 25(3): 116-120.
- [96] Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M (2009) Prometheus Lernatlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme, 481.
- [97] Schwarz MD, Li M, Tsao J, Zhou R, Wu YW, Sankar R, Wu JY, Hussain SA (2016) A lack of clinically apparent vision loss among patients treated with vigabatrin with infantile spasms: the UCLA experience. *Epilepsy Behav* 57: 29-33.
- [98] Senn P, Lövlblad KO, Zutter D, Bassetti C, Zeller O, Donati F, Schroth G (2003) Changes on diffusion-weighted MRI with focal motor status epilepticus: case report. *Neuroradiology* 45(4): 246-249.
- [99] Sharief MK, Sander JW, Shorvon SD (1993) Acute encephalopathy with vigabatrin. *Lancet* 342(8871): 619.

- [100] Shioda M, Hayashi M, Takanashi J-i, Osawa M (2011) Lesions in the central tegmental tract in autopsy cases of developmental brain disorders. *Brain Dev* 33(7): 541-547.
- [101] Sidhu RS, del Bigio MR, Tuor UI, Seshia SS (1997) Low-dose vigabatrin (gamma-vinyl GABA)-induced damage in the immature rat brain. *Exp Neurol* 144(2): 400-405.
- [102] Simao GN, Zarei Mahmoodabadi S, Snead OC, Go C, Widjaja E (2011) Abnormal axial diffusivity in the deep gray nuclei and dorsal brain stem in infantile spasm treated with vigabatrin. *AJNR Am J Neuroradiol* 32(1): 199-203.
- [103] Siniatchkin M, van Baalen A, Jacobs J, Moeller F, Moehring J, Boor R, Wolff S, Jansen O, Stephani U (2007) Different neuronal networks are associated with spikes and slow activity in hypsarrhythmia. *Epilepsia* 48(12): 2312-2321.
- [104] Sivenius J, Paljärvi L, Vapalahti M, Nousiainen U, Riekkinen PJ (1993) Vigabatrin (gamma-vinyl-GABA): neuropathologic evaluation in five patients. *Epilepsia* 34(1): 193-196.
- [105] Sugama S, Eto Y (2003) Brainstem lesions in children with perinatal brain injury. *Pediatr Neurol* 28(3): 212-215.
- [106] Sun LR, Bosemani T, Smith-Hicks CL (2017) Neuroimaging abnormalities in a child with infantile spasms on high-dose vigabatrin. *Pediatr Neurol* 67: 109-110.
- [107] Tada H, Takanashi J-i, Barkovich AJ, Yamamoto S, Kohno Y (2004) Reversible white matter lesion in methionine adenosyltransferase I/III deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 25(10): 1843-1845.
- [108] Taghdiri M-M, Ashrafi M-R, Bakhshandeh-Bali M-K, Taheri-Otaghsara S-M, Nasehi M-M, Mohammad-Ghofrani (2013) Clinical trial of vigabatrin as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy. *Iran J Pediatr* 23(6): 653-658.
- [109] Takanashi J, Kanazawa M, Kohno Y (2006) Central tegmental tract involvement in an infant with 6-pyruvoyltetrahydropterin synthetase deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 27(3): 584-585.
- [110] Tatum WO, Malek A, Recio M, Orłowski J, Murtagh R (2004) Diffusion-weighted imaging and status epilepticus during vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 5(3): 411-415.
- [111] Thapa M, Khanna PC (2010) Vigabatrin-associated diffusion MRI abnormalities in tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 40(Suppl 1): 153.
- [112] Thelle T, Gammelgaard L, Hansen JK, Østergaard JR (2011) Reversible magnetic resonance imaging and spectroscopy abnormalities in the course of vigabatrin treatment for West syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 15(3): 260-264.

- [113] Turanli G, Celebi A, Yalnizoğlu D, Topçu M, Topaloğlu H, Banu A, Aysun S (2006) Vigabatrin in pediatric patients with refractory epilepsy. *Turk J Pediatr* 48(1): 25-30.
- [114] Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S (2003) Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol* 33(12): 823-830.
- [115] Uldall P, Alving J, Gram L, Beck S (2016) Vigabatrin in pediatric epilepsy – an open study. *J Child Neurol* 6(Suppl 2): 38-44.
- [116] van der Knaap MS, Barth PG, Gabreëls FJ, Franzoni E, Begeer JH, Stroink H, Rotteveel JJ, Valk J (1997) A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 48(4): 845-855.
- [117] van der Knaap MS, Barth PG, Stroink H, van Nieuwenhuizen O, Arts WF, Hoogenraad F, Valk J (1995) Leukoencephalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children. *Ann Neurol* 37(3): 324-334.
- [118] van der Knaap MS, Valk J (2005) Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, 215-220.
- [119] van der Knaap MS, Valk J (2005) Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, 224-244.
- [120] van der Knaap MS, Valk J (2005) Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, 245-247.
- [121] van der Knaap MS, Valk J (2005) Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, 284-293.
- [122] van der Knaap MS, Valk J (2005) Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, 294-299.
- [123] van der Knaap MS, Valk J (2005) Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, 306-310.
- [124] van der Knaap MS, Valk J (2005) Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, 311-320.
- [125] van der Knaap MS, Valk J (2005) Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, 326-333.
- [126] van der Knaap MS, Valk J (2005) Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 3. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, 481-495.
- [127] van der Voorn JP, Pouwels PJW, Hart AAM, Serrarens J, Willemsen MAAP, Kremer HPH, Barkhof F, van der Knaap MS (2006) Childhood white matter disorders: quantitative MR imaging and spectroscopy. *Radiology* 241(2): 510-517.
- [128] van Paesschen W, Duncan JS, Connelly A (1998) A comparison of the neuropathological effects of vigabatrin and carbamazepine in patients with newly diagnosed localization-related epilepsy using MR-based cerebral T2 relaxation time measurements. *Epilepsy Res* 29(2): 155-160.

- [129] Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K, Rantala H, Vainionpää L, Mustonen K, Aärimaa T, Alen R, Aine M-R, Byring R, Hirvasniemi A, Nuutila A, Walden T, Ritanen-Mohammed U-M, Karttunen-Lewandowski P, Pohjola L-M, Kaksonen S, Jurvelin P, Granström M-L (2002) Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. *Epilepsia* 43(7): 748-756.
- [130] Verhaart WJC (1949) The central tegmental tract. *J Comp Neurol* 90(2): 173-192.
- [131] Vigevano P, Cilio MR (1997) Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 38(12): 1270-1274.
- [132] Walker SD, Kälviäinen R (2011) Non-vision adverse events with vigabatrin therapy. *Acta Neurol Scand* 124(Suppl 192): 72-82.
- [133] Walzer M, Bekersky I, Wanaski S, Collins S, Jortner B, Patterson R, Garman R, Sagar S, Tolbert D (2011) Oral toxicity of vigabatrin in immature rats: characterization of intramyelinic edema. *Neurotoxicology* 32(6): 963-974.
- [134] Weiss KL, Schroeder CE, Kastin SJ, Gibson JP, Yarrington JT, Heydorn WE, McBride RG, Sussman NM, Arezzo JC (1994) MRI monitoring of vigabatrin-induced intramyelinic edema in dogs. *Neurology* 44(10): 1944-1949.
- [135] Weisschedel E (1938) Die Zentrale Haubenbahn und ihre Bedeutung für das extrapyramidal-motorische System. *Arch Psychiatr Nervenkr* 107(1): 443-579.
- [136] Westall CA, Wright T, Cortese F, Kumarappah A, Snead OC, Buncic JR (2014) Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: an observational cohort study. *Neurology* 83(24): 2262-2268.
- [137] Wheless JW, Carmant L, Bebin M, Conry JA, Chiron C, Elterman RD, Frost M, Paolicchi JM, Donald Shields W, Thiele EA, Zupanc ML, Collins SD (2009) Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia* 50(2): 195-205.
- [138] Wild JM, Ahn H-s, Baulac M, Bursztyn J, Chiron C, Gandolfo E, Safran AB, Schiefer U, Perucca E (2007) Vigabatrin and epilepsy: lessons learned. *Epilepsia* 48(7): 1318-1327.
- [139] Wild JM, Chiron C, Ahn H, Baulac M, Bursztyn J, Gandolfo E, Goldberg I, Goñi FJ, Mercier F, Nordmann J-P, Safran AB, Schiefer U, Perucca E (2009) Visual field loss in patients with refractory partial epilepsy treated with vigabatrin: final results from an open-label, observational, multicentre study. *CNS Drugs* 23(11): 965-982.
- [140] Wray SH, Provenzale JM, Johns DR, Thulborn KR (1995) MR of the brain in mitochondrial myopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 16(5): 1167-1173.

- [141] Yang T, Pruthi S, Geyer JR, Ojemann JG (2010) MRI changes associated with vigabatrin treatment mimicking tumor progression. *Pediatr Blood Cancer* 55(6): 1221-1223.
- [142] Yarrington JT, Gibson JP, Dillberger JE, Hurst G, Lippert B, Sussman NM, Heydorn WE, Marler RJ (1993) Sequential neuropathology of dogs treated with vigabatrin, a GABA-transaminase inhibitor. *Toxicol Pathol* 21(5): 480-489.
- [143] Yoshida S, Hayakawa K, Yamamoto A, Aida N, Okano S, Matsushita H, Kanda T, Yamori Y, Yoshida N, Hirota H (2009) Symmetrical central tegmental tract (CTT) hyperintense lesions on magnetic resonance imaging in children. *Eur Radiol* 19(2): 462-469.
- [144] Yoshikawa H, Nakano K, Watanabe S (2009) Central tegmental tract lesion in a girl with holoprosencephaly presenting with West syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 13(4): 376-379.
- [145] Zuccoli G, Panigrahy A (2010) Symmetrical central tegmental tract (CTT) hyperintense lesions. *Pediatr Radiol* 40(Suppl 1): 175.

7 Anhang

7.1 Verlauf des Tractus tegmentalis centralis als Normalbefund und mit T2-Signalhyperintensitäten auf MRT-Aufnahmen und als schematische Darstellung

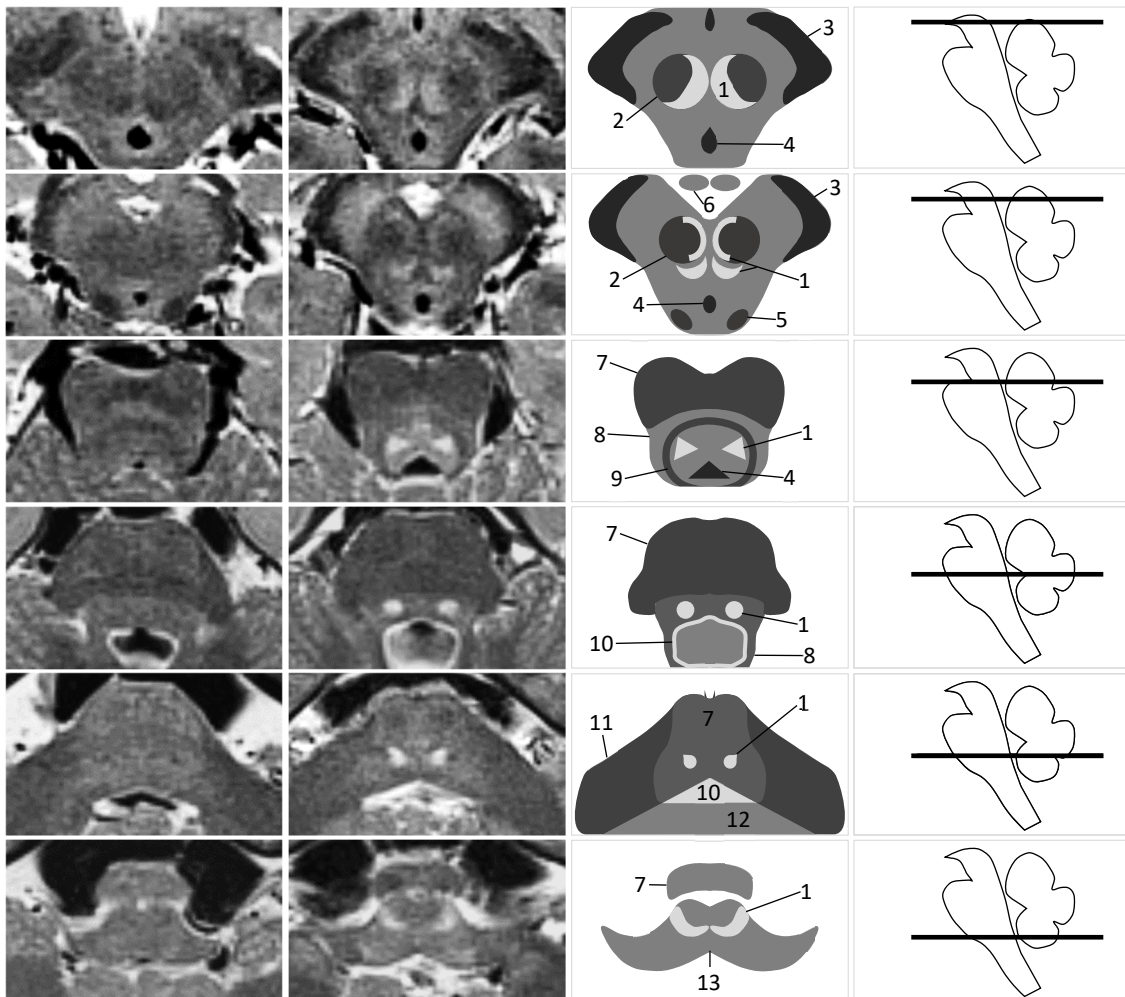


Abbildung 36: Darstellung des Verlaufs des Tractus tegmentalis centralis als Normalbefund (1. R. v. l.), mit T2-Signalhyperintensitäten (2. R. v. l.) und schematisch mit Erläuterungen (2. R. v. r) unter Angabe der jeweiligen Höhe im Hirnstamm (1. R. v. r.)

Anmerkung:

- 1 = Tractus tegmentalis centralis
- 2 = Nucleus ruber
- 3 = Crura cerebri mit Tractus pyramidalis und Substantia nigra
- 4 = Aquaeductus cerebri
- 5 = Colliculi inferiores
- 6 = Corpora mammillaria

- 7 = Pars basilaris pontis
- 8 = Tegmentum pontis
- 9 = Pedunculi cerebellares superior
- 10 = Vierter Ventrikel
- 11 = Pedunculi cerebellares medii
- 12 = Cerebellum
- 13 = Medulla oblongata

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung Kinderheilkunde III der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Martin Staudt durchgeführt. Die Daten wurden an der Schön Klinik Vogtareuth bereitgestellt und erhoben. Die Konzeption und Umsetzung der Studie erfolgten unter Supervision meines Betreuers.

Datenerhebung, Interpretation und statistische Auswertung führte ich mit nachfolgend beschriebener Unterstützung durch. Wie bereits im Methodenteil erwähnt, wurde die Einteilung von grenzwertigen Befunden der T2-Signalhyperintensitäten im Tractus tegmentalis centralis zusammen mit meinem Betreuer Prof. Dr. med. Martin Staudt vorgenommen. Die Bewertung der von mir festgelegten Hirnstrukturen außerhalb des Tractus tegmentalis centralis auf Vorhandensein von T2-Signalhyperintensitäten und Signalabsenkungen in der Diffusionsrichtung (ADC) erfolgte zusätzlich mit dem Kinderradiologen der Schön Klinik Vogtareuth, Prof. Dr. med. Peter Winkler. Der Myelinisierungsstand wurde von mir aus den bereits in der Vergangenheit erstellten Radiologiebefunden von Prof. Dr. med. Peter Winkler entnommen.

Zur Durchführung der Moderatorenanalyse wurde die statistische Beratung der Eberhard Karls Universität Tübingen bei Frau Dr. phil. Bettina Brendel (Abteilung für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Psychiatrie und Psychotherapie) in Anspruch genommen.

Ich versichere, das Manuskript nach Anleitung durch meinen Betreuer Prof. Dr. med. Martin Staudt verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung aller zur Durchführung dieser Promotion erforderlichen Daten danke ich meinem Betreuer und Chefarzt der Abteilung für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie der Schön Klinik Vogtareuth. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Martin Staudt jedoch für die unermüdliche und außerordentlich enthusiastische Betreuung in allen Belangen der Dissertation über den gesamten Zeitraum. Die Zusammenarbeit war mir stets eine Freude und motivierte mich immer wieder von Neuem.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Winkler möchte ich mich für die Zurverfügungstellung des photographischen Atlas zur Zuordnung der T2-Signalhyperintensitäten und die Unterstützung bei der Auswertung der T2-Signalhyperintensitäten außerhalb des Tractus tementalis centralis bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank der statistischen Beratung der Eberhard Karls Universität Tübingen für die Hilfestellungen zur Lösung meiner statistischen Rätsel.

Zuletzt bedanke ich mich von Herzen bei meiner Mutter und ihrem Mann, Monika und Roland Mäusl, für ihre vielfältige und ausdauernde Unterstützung sowie ihr immerzu vorhandenes Verständnis.